

Ο συµµεταφορέας νατρίου-ιωδίου στο θυρεοειδή, σε φυσιολογικούς και κακοήθεις ιστούς, η σχέση του µε την Πυρηνική Ιατρική και οι προοπτικές του στη γονιδιακή θεραπεία

Περίληψη

Ο συµµεταφορέας NaI (ΣNaI) είναι µια διαµεµβρανική γλυκοπρωτεΐνη που εντοπίζεται στην πλαγιοβασική µεµβράνη των θυλακιωδών κυττάρων του θυρεοειδή, καθώς επίσης και άλλων φυσιολογικών και παθολογικών ιστών όπως του µαζικού αδένος κατά την περίοδο της γαλουχίας, στον καλά διαφοροποιηµένο καρκίνο του θυρεοειδή και στο αδενοκαρκίνωµα του µαστού. Χρησιµοποιεί την ηλεκτροχηµική διαφορά που δηµιουργείται από την αντλία Na-K για να εισάγει ένα ιόν ιωδίου στον ενδοκυττάριο χώρο µαζί µε δύο ιόντα νατρίου. Περιγράφεται η σηµασία του ΣNaI στις διαγνωστικές και τις ερευνητικές εφαρµογές της Πυρηνικής Ιατρικής όπως στο µηχανισµό πρόσληψης του ραδιενεργού ιωδίου στο φυσιολογικό θυρεοειδή, αλλά και στον καρκίνο του θυρεοειδή. Περιγράφεται επίσης η επίδραση του ΣNaI στη θυρεοειδοτρόπο ορµόνη, στη θυρεοειδική υπεροξειδάση και στη θυροδεσµευτική σφαιρίνη. Τέλος αναφέρονται ερευνητικές εργασίες που µελετούν καινούριες προοπτικές εφαρµογών του ΣNaI στη διάγνωση και τη θεραπεία θυρεοειδικών και άλλων παθήσεων.

Hell J Nucl Med 2009; 12(2): 189-193

Δηµοσιεύτηκε στο Διαδίκτυο στις 27 Ιουλίου 2009

Εισαγωγή

Η ικανότητα του θυρεοειδή αδένος να συγκεντρώνει και να διατηρεί το ιώδιο αποτέλεσε τη βάση για τη διάγνωση και τους θεραπευτικούς χειρισµούς τόσο στις καλοήθεις παθήσεις του θυρεοειδή όσο και στον θυρεοειδικό καρκίνο. Από το 1896 ο Baumann ανακάλυψε για πρώτη φορά ότι στον θυρεοειδή αδένος επιτυγχάνεται συκέντρωση ιωδίου 20-40 µεγαλύτερη από αυτή του πλάσµατος σε φυσιολογικές συνθήκες [1]. Η ανακάλυψη αυτή αποτέλεσε το έναυσµα για την έναρξη πληθώρας µελετών και ερευνητικής δραστηριότητας πάνω στη φυσιολογία και παθολογία του θυρεοειδή, για να χρησιµοποιηθεί το ιδιαίτερο αυτό χαρακτηριστικό της εκλεκτικής συκέντρωσης ιωδίου στη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου για την απεικόνιση και τη θεραπεία διάφορων καρκίνων του αδένος. Το επόµενο κοµβικό σηµείο στην έρευνα στη θυρεοειδική λειτουργία αποτέλεσε η κλωνοποίηση του συµµεταφορέα νατρίου-ιωδίου (ΣNaI)-sodium iodide symporter (NIS), το 1996 [2], η οποία προώθησε την κατανόηση της παθοφυσιολογίας του θυρεοειδή αδένος και χάραξε νέες προοπτικές στην έρευνα για τον καρκίνο, όχι µόνο στο θυρεοειδή αλλά µέσω επαγωγής του γονιδίου του ΣNaI και σε εξωθυρεοειδικούς καρκίνους όπως του µαστού.

Το γονίδιο, η δοµή και η λειτουργία του ΣNaI

Το ανθρώπινο γονίδιο του ΣNaI εντοπίζεται στο χρωµόσωµα 19p12-13.2 και κωδικοποιεί µια γλυκοπρωτεΐνη η οποία αποτελείται από περίπου 643 αµινοξέα µε µοριακό βάρος 70-90 kDa [3] (Εικ. 1). Το γονίδιο αυτό αποτελείται από 15 εξόνια και από 14 ιντρόνια που μεταγράφονται σε mRNA. Το µόριο του ΣNaI διαθέτει 13 διαµεµβρανικά τµήµατα µε το αµινοτελικό άκρο του να καταλήγει εξωκυτταρικά και το καρβοξυτελικό ενδοκυτταρικά και περιέχεται στη βασική µεµβράνη του επιθηλιακού κυττάρου του θυρεοειδικού θυλακίου, στα κύτταρα του µαζικού αδένος κατά τη διάρκεια του θηλασµού, στο γαστρικό βλεννογόνο, στα κύτταρα των σιαλογόνων αδένων και ενδεχόµενα σε άλλους τύπους κυττάρων [4].

Ο ΣNaI αντλεί την απαιτούµενη ενέργεια από µια Na-K ATPάση για να µεταφέρει ενεργητικά ένα ιόν I⁻ και δύο ιόντα Na⁺ στον ενδοκυττάριο χώρο και λειτουργεί παρά τη µεγάλη ηλεκτροχηµική διαφορά που υπάρχει µεταξύ του ανόργανου ιωδίου του πλάσµατος και του οργανικοποιηµένου ιωδίου του ενδοκυττάρου (Εικ. 2).

Χρήστος Φουτζηλας¹,
Χρυσάνθη Μαρακάκη¹,
Νικόλαος Σύρµος²

1. Παθολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκοµείο Αθηνών
2. Νευροχειρουργική Κλινική, Βενιζέλειο Νοσοκοµείο Ηρακλείου, Κρήτη, Ελλάς

Λέξεις ευρετηρίου:

- Λειτουργία του συµµεταφορέα NaI (ΣNaI)
- Έκφραση του ΣNaI σε φυσιολογικούς ιστούς
- Έκφραση του ΣNaI σε κακοήθεις ιστούς
- Γονιδιακή θεραπεία µε ΣNaI

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

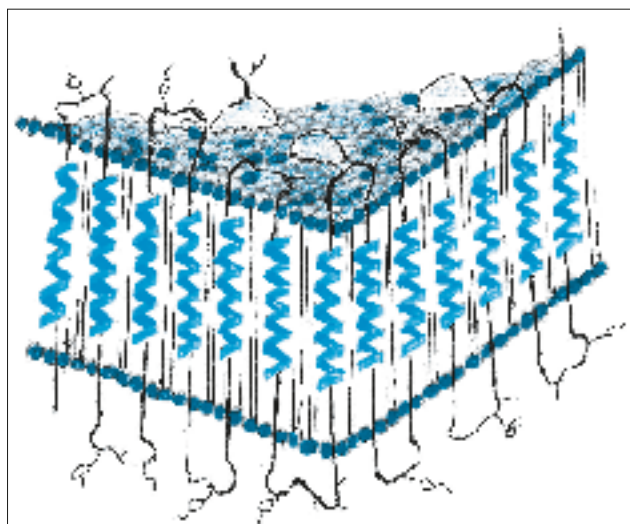
Νικόλαος Χ. Σύρµος
Παπάφη 159, Τ.Κ 54453
Θεσσαλονίκη, Μακεδονία, Ελλάδα
E-mail: milanako76@yahoo.gr
Τηλ. 6944527711 και
+302310911509

Ελήφθη:

31 Μαρτίου 2009

Εγκρίθηκε µε τροποποιήσεις:

20 Ιουνίου 2009

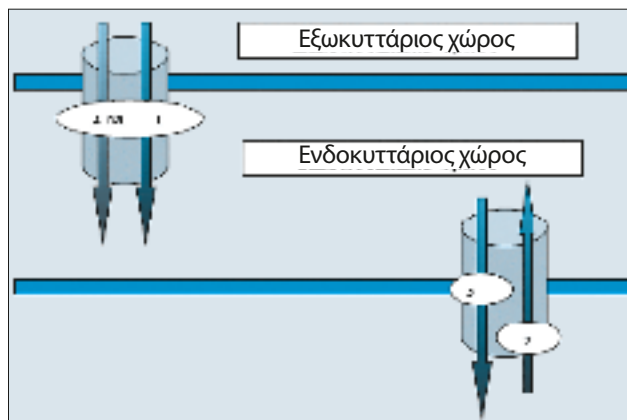


Εικόνα 1. Σχηματικό μοντέλο της δομής του ΣΝαΙ.

Ο συµµεταφορέας αναστέλλεται από τα υπερχλωρικά άλατα, νιτρώδη, βρωµιούχα, θειοκυανικά και σεληνοκυανικά ανιόντα και το λίθιο. Τα υπερχλωρικά άλατα σε µεγάλες δόσεις µπορούν να αποκλείσουν τον αδένα σε περίπτωση που το άτοµο µολυνθεί µε ραδιενεργό ιώδιο. Στην ιδιότητα αυτή του υπερχλωρικού καλίου (KClO₄) στηρίχτηκε παλαιότερη δοκιµασία κατά την οποία, µετά την γνωστή δοκιµασία πρόσληψης του ραδιενεργού ιωδίου-131 (¹³¹I) από το θυρεοειδή αδένα, δίνεται από το στόµα 0,5-1g σκόνης KClO₄ που έχει σαν αποτέλεσµα την αποµάκρυνση του ¹³¹I από το θυρεοειδή αδένα. Συγκεκριµένα, 30min µετά το KClO₄ η αποβολή του ¹³¹I από το θυρεοειδή δεν υπερβαίνει το 10% σε φυσιολογικές καταστάσεις [5]. Τα νιτρώδη και βρωµιούχα µπορούν να αναστείλουν τη λειτουργία του ΣΝαΙ αν βρίσκονται σε αυξηµένες ποσότητες στις τροφές. Τα θειοκυανικά και σεληνοκυανικά ανιόντα δε µεταφέρονται στο θυρεοειδή αδένα αλλά αναστέλλουν το ΣΝαΙ. Το λίθιο επίσης µπορεί να συµµεταφερθεί µε το ιώδιο στο κυτταρόπλασμα αλλά κατά 10-20% σε µικρότερα επίπεδα από το Na⁺.

Παράγοντες που ρυθµίζουν την έκφραση του ΣΝαΙ

Η θυρεοειδοτρόπος ορµόνη-thyroid stimulating hormone (TSH) συνιστά το βασικό ορµονικό ρυθµιστή της θυρεοειδικής λειτουργίας µέσω της ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης (cAMP). Σε φυσιολογικές συνθήκες λειτουργίας του αδένα η TSH επάγει την έκφραση και λειτουργία του ΣΝαΙ µε δυο µηχανισµούς. Ο πρώτος αφορά την ενεργοποίηση της µεταγραφής του γονιδίου που κωδικοποιεί τον ΣΝαΙ [6]. Ο δεύτερος µηχανισµός επάγει τη δραστηριότητα της NIS πρωτεΐνης µέσω µετα-µεταφραστικών τροποποιήσεων οι οποίες είναι απαραίτητες στη διακίνηση του ΣΝαΙ στην κυτταρική µεµβράνη [7]. Στη νόσο του Graves ο ΣΝαΙ ενεργοποιείται από τα αντισώµατα που διεγείρουν τους υποδοχείς της TSH (TSH receptor-stimulating antibodies). Στους λοιπούς ιστούς που εκφράζεται ο ΣΝαΙ, δηλαδή στο µαστό, στο γαστρικό βλεννογόνο και στους σιαλογόνους αδένες, το ιώδιο συγκεντρώνεται σε µικρότερη ποσότητα από το θυρεοειδή, δεν αποθηκεύ-



Εικόνα 2. Η διακίνηση του ΣΝαΙ µεταξύ του εξωκυττάριου και του ενδοκυττάριου χώρου.

εται και δεν επηρεάζεται η λειτουργία του από την TSH.

Είναι γνωστό ότι η λήψη µεγάλης ποσότητας ιωδίου οδηγεί σε παροδική ελάττωση της σύνθεσης των θυρεοειδικών ορµονών (φαινόµενο Wolff-Chaikoff ή φαινόµενο διαφυγής), η οποία σε πολύ σύντοµο χρονικό διάστηµα αποκαθίσταται στα φυσιολογικά επίπεδα. Η κλωνοποίηση του ΣΝαΙ ερµηνεύσε ικανοποιητικά το φαινόµενο διαφυγής µέσω της διαπίστωσης ότι η αυξηµένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ιωδίου προκαλεί µείωση των επιπέδων του mRNA του ΣΝαΙ µέσα σε 6 ώρες και της πρωτεΐνης σε 24 ώρες [8]. Τα παραπάνω εξηγούν γιατί όταν χορηγούµε µεγάλες δόσεις ιωδίου από το στόµα για να εκδιώξουµε το ραδιενεργό ιώδιο που έλαβε ο θυρεοειδής αδένας σε ένα πυρηνικό ατύχηµα, η θυρεοειδική λειτουργία κατά κανόνα δε διαταράσσεται.

Η θυρεοσφαιρίνη δρα κατασταλτικά στα γονίδια που σχετίζονται µε τη λειτουργία του θυρεοειδή αδένα. Ωστόσο ο µηχανισµός καταστολής των επιπέδων του mRNA του ΣΝαΙ δεν έχει πλήρως κατανοηθεί, συµφωνεί όµως µε την παρατήρηση ότι στα µεγαλύτερα θυλάκια (που περιέχουν περισσότερη ποσότητα κολλοειδούς) παρατηρήθηκε ανοσοϊστοχηµικά µικρότερη έκφραση του ΣΝαΙ [9].

Οι κυτταροκίνες, όπως ο παράγων νεκρώσεως των όγκων tumor necrosis factor (TNF-α και -β), η ιντερφερόνη interferon (IFN-γ) και οι ιντερλευκίνες interleukin (IL-1 α, IL-1β και IL-6) αποδείχτηκε ότι αναστέλλουν την έκφραση του mRNA του ΣΝαΙ και την πρόσληψη του ιωδίου στα ανθρώπινα θυρεοειδικά κύτταρα. Ο tumor growth factor (TGF-β), ένας ισχυρός αναστολέας της σύνθεσης του DNA και της ανάπτυξης του θυρεοειδικού κυττάρου, µειώνει την µέσω της TSH επαγόμενη λειτουργία του ΣΝαΙ καθώς και την πρόσληψη του ιωδίου που ρυθµίζεται από την TSH. Οµοίως η IGF-1 ελαττώνει τα επίπεδα του mRNA του µέσω TSH επαγόμενου ΣΝαΙ αν και έχει την αντίθετη επίδραση στα επίπεδα του mRNA της θυρεοσφαιρίνης και θυρεοειδικής υπεροξειδάσης thyroid peroxidase (TPO) [3]. Η Πυρηνική Ιατρική µελετά τους παράγοντες που επηρεάζουν την πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου στο θυρεοειδή αλλά και τα επίπεδα της TSH, της TPO και της σφαιρίνης που δεσµεύει τη θυροξίνη-thyroid binding globulin (TBG) στον ορό των ασθενών.

Η οιστραδιόλη επιδρά έµμεσα στην αύξηση της TBG, αυξάνει άµεσα τον κυτταρικό πολλαπλασιασµό και ελαττώνει

την μεταγραφή του γονιδίου του ΣΝαΙ στα θυρεοειδικά θυλακώδη κύτταρα και συνεπώς μειώνει την πρόσληψη ιωδίου, φαινόμενο που πιθανότατα ερμηνεύει την μεγαλύτερη επίπτωση της βρογχοκήλης στις γυναίκες [9].

Το ΣΝαΙ και άλλοι ιστοί

Κατά τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου ερευνητικά διαπιστώνεται ότι ο ΣΝαΙ απορροφάται εκτός από το θυρεοειδή αδένα και από ποικίλους άλλους ιστούς, όπως τους σιαλογόνους και δακρυϊκούς αδένες, το γαστρικό βλεννογόνο, τα χοριοειδή πλέγματα, το ακτινωτό σώμα στον οφθαλμό, το δέρμα, τον πλακούντα, το μαζικό αδένα κατά το θηλασμό και το θύμο αδένα. Η παραπάνω διαπίστωση ερμηνεύει τις παρενέργειες της χορήγησης ραδιενεργού ιωδίου στο διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδή από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως τη γαστρίτιδα από φλεγμονώδη αντίδραση στην ακτινοβολία του γαστρικού βλεννογόνου, ανορεξία λόγω ατροφίας, και σπάνια μεγαλοβλαστική αναιμία εξαιτίας της ελλείψεως του ενδογενή παράγοντα, τα οποία όμως μπορούν να προληφθούν με τη χορήγηση των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων proton-pump inhibitors (PPI) χωρίς να επηρεαστεί η βιοδιαθεσιμότητα του ιωδίου [10].

Η μεταφορά του ιωδίου στο θυρεοειδή και στους εξωθυρεοειδικούς ιστούς μέσω του ΣΝαΙ παρουσιάζει ομοιότητες όπως τον αποκλεισμό της μεταφοράς από τα υπερχλωρικά άλατα και τα θειοκυανικά ανιόντα καθώς και τη διατήρηση της ηλεκτροχημικής διαφοράς συγκεντρώσεως του ιωδίου με το πλάσμα στα ίδια επίπεδα. Ωστόσο στους εξωθυρεοειδικούς ιστούς η μεταφορά του ιωδίου δεν εξαρτάται από την TSH και το ιώδιο δεν υφίσταται οργανοποίηση, με την εξαίρεση πιθανώς του μαζικού αδένα κατά τη γαλουχία, όπου το ανόργανο ιώδιο οξειδώνεται από την υπεροξειδάση και δεσμεύεται από την καζεΐνη και άλλες πρωτεΐνες του γάλακτος [3].

Η έκφραση του ΣΝαΙ σε κακοήθεις όγκους

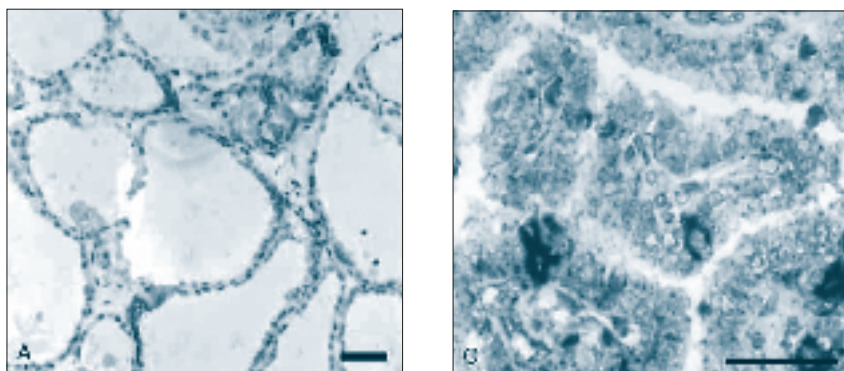
Στον καρκίνο του θυρεοειδή

Η πρόσληψη του ιωδίου είναι μικρότερη στον καρκίνο του θυρεοειδή σε σχέση με τον φυσιολογικό ιστό [4]. Επίσης είναι ανάλογη του βαθμού διαφοροποίησης του όγκου [3, 11]. Επιπλέον ο χρόνος ημίσειας ζωής του ιωδίου στον ενδοκυττάριο χώρο στα κακοήθη κύτταρα ως προς τα φυσιολογικά, είναι μικρότερος (3-5 προς 6-8 ημέρες) [12]. Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η έκφραση του ΣΝαΙ στο θυρεοειδικό καρκίνο εμφανίζει υψηλή διακύμανση, με ένα ποσοστό έως 80% των βιοψιών να εμφανίζει φυσιολογική ή και αυξημένη ποσότητα ΣΝαΙ mRNA [3, 4] (Εικ. 3). Παρατηρείται αυξημένη ετερογένεια στην έκφραση του ΣΝαΙ ακόμη και ανάμεσα σε κύτταρα του ίδιου όγκου [4, 11]. Διάφοροι μηχανισμοί μπορεί να είναι υπεύθυνοι, λαμβάνοντας υπόψη ότι σε πολλούς όγκους με

αυξημένη ή φυσιολογική ποσότητα ΣΝαΙ mRNA, η πρωτεΐνη εντοπιζόταν στον ενδοκυττάριο χώρο και όχι στην κυτταρική μεμβράνη [3]. Η ελαττωμένη παραγωγή ΣΝαΙ mRNA μπορεί να οφείλεται σε αλλαγές στην έκφραση και τη λειτουργία μεταγραφικών παραγόντων, οι οποίες σχετίζονται με ενεργοποίηση πρώτο-ογκογονιδίων όπως είναι το RAS ή το RET [3]. Το RAS και το RET προκαλούν μείωση των επιπέδων του μεταγραφικού παράγοντα Pax-8 και απενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα TTF-1 [12]. Ελαττωμένα ενδοπυρηνικά επίπεδα Raf-1 επίσης προκαλούν ελάττωση της έκφρασης του ΣΝαΙ [13]. Διαταραχές στην διακίνηση των πρωτεϊνών στον ενδοκυττάριο χώρο, στην στόχευση πρωτεϊνών για την κυτταρική μεμβράνη καθώς και στην πολικότητα του κυττάρου είναι μηχανισμοί που εξηγούν τα ελαττωμένα επίπεδα της ΣΝαΙ πρωτεΐνης στην κυτταρική μεμβράνη [4, 13]. Μεταλλάξεις στο πρώτο ογκογονίδιο BRAF μπορεί να είναι μερικά υπεύθυνες για αυτό [3]. Η κυτταρική έκφραση του ΣΝαΙ στον καρκίνο του θυρεοειδή συμβαδίζει με το βαθμό διαφοροποίησής του [11], με χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης να εμφανίζονται σε πιο επιθετικούς όγκους [3]. Οι όγκοι που εκφράζουν το ΣΝαΙ επίσης έχουν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο [11]. Οι μεταστάσεις γενικά εμφανίζουν μειωμένη έκφραση ΣΝαΙ σε σχέση με την πρωτοπαθή εστία. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε μια διαδικασία απώλειας της διαφοροποίησης [11,12]. Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί ότι η έκφραση του TSH-R και της θυρεοσφαιρίνης-thyroglobulin-Tg διατηρείται στα κακοήθη κύτταρα σε παρόμοια επίπεδα με το φυσιολογικό ιστό, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με τις μεγάλες διακυμάνσεις της έκφρασης του ΣΝαΙ [12].

Στον καρκίνο του μαστού

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει την έκφραση του ΣΝαΙ στον καρκίνο του μαστού σε ποσοστό 76% με 88% [3, 4], είτε στο κυτταρόπλασμα είτε στη μεμβράνη (Εικ. 4). Από την άλλη πλευρά το 87% των δειγμάτων φυσιολογικού μαζικού αδένα είναι αρνητικά (εξαιρώντας την περίοδο του θηλασμού) [3]. Η παρατήρηση αυτή είναι πολύ σημαντική, αν λάβει κανείς υπόψη ότι η έκφραση του HER-2-neu, του υποδοχέα δηλαδή του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) ενός πολύ σημαντικού εργαλείου στην πρόγνωση και την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, εμφανίζεται στο 37% των όγκων [4]. Όγκοι που εκφράζουν το HER-2-neu είναι πιο πιθανό να εκφράζουν



Εικόνα 3. Έκφραση του ΣΝαΙ σε Α φυσιολογικό θυρεοειδικό ιστό και Β σε θηλώδες θυρεοειδικό καρκίνωμα- ανοσοϊστοχημική μελέτη (Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. Eur J Endocrinol 2006; 155: 495-512- Ref No 3).

και το ΣΝal [13]. Παρότι όμως ο ΣΝal εκφράζεται στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου από τα κακοήθη κύτταρα είναι μη σημαντική, με ένα ποσοστό 17% των πρωτοπαθών όγκων να εμφανίζουν αξιόλογη πρόσληψη ενώ και από τους όγκους που είναι ΣΝal θετικοί, μόνο ένα 25% προσλαμβάνει σημαντικά το ραδιενεργό ιώδιο [14].

Η ενεργοποίηση της κινάσης της 3 φωσφοϊνοσιτόλης σχετίζεται με αύξηση της μεταγραφής του γονιδίου του ΣΝal αλλά και με μείωση της γλυκοζυλίωσης της πρωτεΐνης και μειωμένη μεταφορά της στην κυτταρική μεμβράνη [14]. Η ενεργοποίηση αυτή μπορεί να είναι το αποτέλεσμα δράσης πρωτοογκογονιδίων σαν το HER-2-neu ή το Src αλλά και μεταλλάξεων στην p110a υπομονάδα του ενζύμου [14].

Σε άλλες κακοήθειες

Στον καρκίνο του στομάχου η έκφραση του ΣΝal είναι ελαττωμένη ή απύσα σε σχέση με το φυσιολογικό ιστό [15]. Επίσης, σε γειτονικές στον όγκο καλοήθεις ιστολογικά περιοχές, η έκφραση του σχετίζεται αντίστροφα με την απόσταση του κυτάρου από την κακοήθη μάζα [15]. Επιπλέον δεν παρατηρείται έκφραση ΣΝal σε περιπτώσεις εντερικού τύπου μεταπλασίας γαστρικού ή οισοφαγικού βλεννογόνου [15], σε δυσπλαστικούς γαστρικούς αδένες και σε μη αδενοκαρκινώματα όπως οι γαστρεντερικοί στρωματικοί όγκοι gastrointestinal stomal tumors (GIST) [15]. Η αναγνώριση της πρωτεΐνης ΣΝal με ανοσοϊστοχημεία έχει προταθεί σαν μέσο διάκρισης φυσιολογικού από κακοήγη γαστρικό ιστό σε βιοψίες [15, 16]. Σε αδενοκαρκινώματα του πνεύμονα η έκφραση του ΣΝal είναι αυξημένη, καθιστώντας το σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό ιώδιο μια ακόμη πιθανή διαγνωστική μέθοδο [17]. Σε μια μελέτη 139 πρωτοπαθών βρογχογενών καρκινωμάτων με ανοσοϊστοχημεία ο ΣΝal εκφραζόταν στο 54% των περιστατικών με την πλειονότητα αυτών να είναι αδενοκαρκινώματα [17]. Στην ίδια μελέτη ο ΣΝal κυρίως εκφράζεται στους παραπάνω όγκους όταν οι όγκοι αυτοί δεν εκφράζουν το μεταφορέα 1 της γλυκόζης (Glut1), [17].

Η αύξηση της έκφρασης του ΣΝal σε κακοήθειες

Στον καρκίνο του θυρεοειδή

Λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία του ΣΝal στην ενδοκυττάρια μεταφορά του ιωδίου, αρκετές προσπάθειες γίνονται για την επαγωγή της έκφρασής του στον καλά διαφοροποιημένο θυρεοειδικό καρκίνο. Ο πιο κοινός τρόπος είναι η χρήση της ενδογενούς ή της ανθρώπινης ανασυνδυασμένης-human recombinant TSH (hrTSH). Αποσύροντας τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με θυροξίνη T4 αυξάνουμε την ενδογενή TSH, για να αυξηθεί έτσι η πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου από τον καρκινικό ιστό τόσο για διαγνωστικούς όσο και για θεραπευτικούς σκοπούς. Η hrTSH έχει τα ίδια αποτελέσματα και ενδεχόμενα να προκαλεί αύξηση στην ανάπτυξη των μεταστατικών εστιών. Αρκετοί εναλλακτικοί τρόποι επαγωγής της έκφρασης του ΣΝal έχουν χρησιμοποιηθεί σε in vitro και in vivo μοντέλα όπως επίσης και σε κλινικές μελέτες, καθώς οι γνώσεις για την πρωτεΐνη και τη ρύθμιση της παραγωγής της έχουν πολλαπλασιαστεί [13].

Το ρετινοϊκό οξύ χρησιμοποιείται μαζί με μια ανθρακυκλίνη στη θεραπεία της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας. Είναι ανάλογο της βιταμίνης A και δρα σε ενδοκυτταρικούς υποδοχείς. Το ρετινοϊκό οξύ στα θυρεοειδικά κύτταρα αυξάνει την παραγωγή του ΣΝal mRNA τόσο in vitro όσο και in vivo και προκαλεί αύξηση της πρόσληψης του ραδιενεργού ιωδίου σε ποσοστό 20%-50% των ασθενών, αλλά το μέγεθος του όγκου δεν μειώνεται παρά μόνο στο 11%-16% των ασθενών [3, 11]. In vitro μελέτες έχουν δείξει αύξηση του ΣΝal mRNA και της πρόσληψης ραδιενεργού ιωδίου αλλά όχι της πρωτεΐνης [13]. Η φορσκολίνη, ένας ενεργοποιητής της αδενυλικής κυκλάσης [13], και το διβουτυλικό cAMP προσομοιάζουν την δράση της TSH στον θυρεοειδή [11]. In vitro η αδενοσίνη οδηγεί σε αύξηση του ΣΝal (του mRNA και της πρωτεΐνης) καθώς και στην αυξημένη πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου [13].

Υπάρχουν πολλές άλλες μελέτες που αφορούν την επίδραση ορμονών, χημειοθεραπευτικών, φαρμάκων και άλλων ουσιών στον ΣΝal που όμως δεν κατέληξαν σε σαφή πρακτικά αποτελέσματα.

Στον καρκίνο του μαστού

Προσπάθειες επαγωγής του γονιδίου του ΣΝal στον καρκίνο του μαστού έχουν γίνει in vitro σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές καρκινικών κυττάρων του μαστού και in vivo σε πειραματόζωα που έλαβαν ως ξένο μόσχευμα τις κυτταρικές αυτές σειρές. Οι παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν για την επαγωγή ήταν ορμόνες σαν την προλακτίνη και την οξυτοκίνη [13] καθώς και το ρετινοϊκό οξύ είτε σαν all-trans-retinoic acid είτε σαν 9-cis-retinoic acid είτε τέλος αγωνιστές της β/γ ισομορφής του RAR όπως το μόριο AGN190168 [3, 13]. In vivo ο συνδυασμός all-trans-retinoic acid και δεξαμεθαζόνης είχε ως αποτέλεσμα την περαιτέρω αύξηση του ΣΝal mRNA και πρωτεΐνης καθώς και της πρόσληψης του ραδιενεργού ιωδίου από τα καρκινικά κύτταρα σε σχέση με τη χρήση μόνο του ρετινοϊκού οξέος [3, 13]. Η χρήση του ρετινοϊκού οξέως σε συνδυασμό με την ισοβουτυλμεθυλξανθίνη-έναν αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης-είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκφρασης του ΣΝal και της εντόπισης της πρωτεΐνης στην κυτταρική μεμβράνη [3].

Η γονιδιακή θεραπεία

Έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες για μεταφορά του γονιδίου του ΣΝal τόσο σε μη διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδή όσο και σε εξωθυρεοειδικές κακοήθειες προκειμένου να επεκταθούν οι διαγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές του ραδιενεργού ιωδίου, στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, του μαστού, στο γλοίωμα, στο ηπάτωμα, στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, στον καρκίνο του προστάτη κ.α.[3]. Ένα πρόβλημα που πρέπει να λυθεί είναι, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η αυξημένη έξοδος του ιωδίου από τα καρκινικά κύτταρα [3]. Για το σκοπό αυτό δόθηκαν άλατα λιθίου, δίατα χαμηλής περιεκτικότητας σε ιώδιο, προκλήθηκε καταστροφή του θυρεοειδή, ενεργοποιήθηκε ο μηχανισμός οργανικοποίησης του ιωδίου με συμμεταφορά γονιδίου ή με την ενεργοποίηση ειδικών προαγωγέων όπως είναι το ειδικό προστατικό αντιγόνο-prostate specific antigen (PSA) για τον καρ-

κίνο του προστάτη και ιϊκοί προαγωγείς όπως του κυτταρομεγαλοϊού-cytomegalovirus για το ηπατοκυτταρικό και το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα [3].

Μια άλλη λύση είναι η χρήση του ρηνίου-188 ενός ισότοπου που εκπέμπει σωματίδια β, αντί του ¹³¹I αφού το ¹⁸⁸Re παρουσιάζει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και έχει μεγαλύτερη ακτίνα δράσης, με αποτέλεσμα να μπορεί να μεταφέρει μεγαλύτερες δόσεις ακτινοβολίας στον όγκο [11]. Το ¹⁸⁸Re έχει χρόνο ημίσειας ζωής 16,7 ώρες και ακτίνα δράσης 23-32mm [3] σε αντίθεση με το ¹³¹I που έχει χρόνο ημίσειας ζωής 3-5 ημέρες και ακτίνα δράσης 2-3mm [12].

Ένα επίσης σημαντικό πρόβλημα είναι το πώς μπορούμε να παρέμβουμε στην μετά μεταγραφική τροποποίηση και στην ενδοκυττάρια διακίνηση της πρωτεΐνης [12]. Το ρετινοϊκό οξύ χρησιμοποιήθηκε για την περαιτέρω αύξηση της έκφρασης του SNaI σε κυτταρικές σειρές προστατικού αδενοκαρκινώματος στα οποία είχε εισαχθεί το γονίδιο, με καλά αποτελέσματα [18]. Άλλοι χρησιμοποίησαν σε παρόμοια πειράματα δεξαμεθαζόνη με επίσης καλά αποτελέσματα [19].

Συμπερασματικά, οι γνώσεις μας και η έρευνα σχετικά με το SNaI αφορούν το λεπτομερή μοριακό χαρακτηρισμό του, την κατανόηση της ρύθμισης της έκφρασης και λειτουργίας του θυρεοειδή αδένου και την πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου στον καρκίνο του θυρεοειδή. Περιγράφονται επίσης, οι καινοτόμες ερευνητικές και κλινικές ιατρικές μελέτες και εφαρμογές που αφορούν τη συμβολή του SNaI στη θεραπεία και άλλων κακοήθων παθήσεων.

Βιβλιογραφία

1. Baumann E. Über den Jodgehalt der Schilddrüsen von Menschen und Tieren. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie* 1896; 22: 1-7
2. Smanick PA, Liu Q, Furminger TL et al. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Bioch Biophys Res Commun* 1996; 226: 339-345.
3. Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. A perspective view of sodium iodide symporter research and its clinical implications. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 495-512.
4. Dohan O, De La Vieja A, Paroder V et al. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Characterization, Regulation, and Medical Significance. *Endocr Rev* 2003; 24: 48-77.
5. Γραμματικός Φ και συν. *Πυρηνική Ιατρική. Πρακτικές Εφαρμογές σε 15 Ιατρικές Ειδικότητες*. Εκδ. Ζήτη 4^η Έκδοση Θεσσαλονίκη, 1996; σελ 69.
6. Obno M, Zannini M, Levy O et al. The paired-domain transcription factor Pax-8 binds to the upstream enhancer of the rat NIS gene and participates in both thyroid specific and cyclic-AMP-dependent transcription. *Molec Cell Biol* 1999; 19: 2051-2060.
7. Riedel C, Levy O, Carrasco N. Post-transcriptional regulation of the sodium/iodide symporter by thyrotropin. *J Biol Chem* 2001; 276: 21458-21463.
8. Eng PH, Cardona GR, Fang SL et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinol* 1999; 140: 3404-3410.
9. Furlanetto TW, Nguyen LQ, Jameson JL. Estradiol increases proliferation and down-regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL-5 cells. *Endocrinol* 1999; 140: 5705-5711.
10. Sfakianakis G, Sfakianaki E. The sodium-iodine symporter and the proton-pump inhibitors in - related to the side effects of the treatment of thyroid cancer with iodine-131. *Hell J Nucl Med* 2007; 10: 2-5.
11. June-Key Chung. Sodium Iodide Symporter: It's Role in Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 2002; 43:1188-1200.

12. Filetti S, Bidart JM, Arturi F et al. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *Europ J Endocrinol* 1999; 141: 443-457.
13. T Kogai, K Taki1 and G A Brent. Enhancement of sodium/iodide symporter expression in thyroid and breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2006; 13: 797-826.
14. Knostman K, McCubrey J, Morrison C et al. PI3K activation is associated with intracellular sodium/iodide symporter protein expression in breast cancer. *BMC Cancer* 2007; 7: 137
15. Altorjay A, Dohan O, Szilagyi A et al. Expression of the Na⁺/I⁻ symporter (NIS) is markedly decreased or absent in gastric cancer and intestinal metaplastic mucosa of Barrett esophagus. *BMC Cancer* 2007; 7: 5.
16. Farnedi A, Eusebi L, Poli F, Foschini MP. Immunohistochemical Expression of the Human Sodium/Iodide Symporter Distinguishes Malignant From Benign Gastric Lesions. *Int J Surg Pathol*. 2009 Jan 4. [Epub ahead of print]
17. Kang do Y, Lee HW, Choi PJ et al. Sodium/iodide symporter expression in primary lung cancer and comparison with glucose transporter 1 expression. *Pathol Int* 2009; 59: 73-79.
18. Spitzweg C, Scholz IV, Bergert ER et al. Retinoic Acid-Induced Stimulation of Sodium Iodide Symporter Expression and Cytotoxicity of Radioiodine in Prostate Cancer Cells. *Endocrinology* 2003; 144: 3423-3432.
19. Scholz IV, Cengic N, Goeke B et al. Dexamethasone Enhances the Cytotoxic Effect of Radioiodine Therapy in Prostate Cancer Cells Expressing the Sodium Iodide Symporter. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1108-1116.



Brief Review

Sodium-iodine symporter in thyroid, normal and cancer tissues and its relation to nuclear medicine and to gene cloning treatment

Christos Foujilas, Chrysanthi Marakaki, Nikolaos Sirmos

Abstract

Sodium iodide symporter (NIS) is a transmembrane glucoprotein located in the basolateral membrane of the follicular thyroid cells, as well as in other normal and abnormal tissues such as the lactating mammary gland, well differentiated thyroid carcinoma and breast adenocarcinoma. It uses the electrochemical gradient generated by the Na-K ATPase to import an iodide molecule to the intracellular space along with two sodium molecules. The importance of NIS to diagnostic and research activities of Nuclear Medicine such as the radioiodine uptake, serum levels of TSH, TPO and TBG and thyroid diseases, especially cancer are described. NIS gene cloning in 1996 opened new prospective in diagnosis and treatment of thyroid and other diseases.

Hell J Nucl Med 2009; 12(2): 189-193

Published on line: 27 July 2009

Keywords: Sodium iodide symporter, function – In normal tissues – In cancer tissues – In gene cloning treatment

Correspondence address:

Dr. Nikolas Sirmos, Papafi 159, PC. 54453, Thessaloniki, Macedonia, Greece
Mob. 6944527711, Tel. +302310911509, e-mail: milanako76@yahoo.gr

