

Л.Г. Воскобойник
Т.І. Богданова
К. Ромей
Р. Елізей
А. Пинкейра
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології
та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка»
НАМН України, Київ, Україна

Університет м. Піза, Піза,
Італія

Ключові слова: щитовидна
залоза, папілярна карцинома,
симпортер натрію/йоду,
імуногістохімічна реакція.

ЕКСПРЕСІЯ СИМПОРТЕРА НАТРІЮ/ЙОДУ (NIS) В ПАПІЛЯРНИХ КАРЦИНОМАХ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. За допомогою імуногістохімічної реакції з антитілами до симпортера натрію/йоду (NIS) досліджено 35 післячорнобильських папілярних карцином (ПК) щитовидної залози (ЩЗ). Встановлено, що в переважній більшості пухлин (77,2 %) експресія NIS була відсутня. Проте у 5 з них відмічено мембранне забарвлення зазначеного білка в ділянках інтрапиреоїдного інвазійного росту, однак не в первинній пухлині. 8 (22,8%) ПК характеризувалися посиленням експресії NIS, проте локалізація білка була цитоплазматичною. Більшість таких пухлин були оксифільноклітинними чи характеризувалися наявністю виражених оксифільних змін. Не було жодного випадку ПК ЩЗ з чіткою мембранною локалізацією NIS у первинній пухлині. Таким чином, післячорнобильські ПК ЩЗ характеризувалися зменшенням вмісту активного NIS-білка внаслідок зниження його експресії чи транслокації до цитоплазми.

ВСТУП

Щитовидна залоза (ЩЗ) є унікальним органом щодо можливостей акумулювати йод. У людини 70–90% зазначеного мікроелемента в організмі містить саме ЩЗ, яка спроможна поглинати його в кількості близько 60 мкг йоду на добу для підтримання адекватного рівня біосинтезу тиреоїдних гормонів [1, 2]. На властивостях тиреоїдних клітин концентрувати йод базується принцип використання зазначеного радіоактивного ізотопу у клінічній практиці для деструкції гіперактивної тканини ЩЗ із дифузним токсичним зобом та виявлення й руйнування метастазів диференційованого раку ЩЗ після проведення тиреоїдектомії [3–6]. Цей метод існує з 50-х років ХХ ст., однак лише у 1990-х роках було ідентифіковано білок, який обумовлює процеси надходження йоду до ЩЗ — симпортер Na^+/I^- (NIS) [7]. NIS є глікопротеїдом, інтегрованим до базолатеральної поверхні тироцитів, і містить 13 трансмембранних доменів [8, 9]. Разом із йодом NIS забезпечує й транспортування іонів натрію до тироцитів. Надходження йоду відбувається супроти градієнта концентрації, при цьому співвідношення вмісту зазначеного мікроелемента у клітинах нормальної ЩЗ та у мікроциркуляторному руслі перевищує 30 [2, 9]. Проте варто зазначити, що виконувати функцію транспортувальника йоду NIS здатен лише за умов його мембранної локалізації. При транслокації зазначеного білка від мембрани до цитоплазми, що відмічається при деяких патологічних станах, він втрачає свою функціональну активність і не забезпечує процеси поглинання йоду тироцитами з мікроциркуляторного русла [10–12].

Окрім ЩЗ, експресію NIS виявлено в слинній залозі, слизовій шлунка, молочній залозі у стадії лактації, плаценті, лімфатичних вузлах, а також у злроякісних пухлинах легені, передміхурової та молочної залози [13–15]. Проте найбільшу увагу дослід-

ників і клініцистів привертають питання щодо вмісту та активності NIS у диференційованих карциномах ЩЗ, оскільки основним методом виявлення та руйнування їх метастазів є скінтиграфія з NaI^{131} . Відомо, що зазначені пухлини характеризуються дуже низькою здатністю до акумулювання радіоактивного йоду, що й є причиною їх вигляду як «холодних» вузлів при скануванні [16, 17]. Вважають, що така ситуація цілком обумовлена зниженням експресії чи активності NIS-білка [18, 19]. Це підтверджено експериментальними дослідженнями, за допомогою яких встановлено чітку кореляцію між експресією NIS в клітинах злроякісних пухлин ЩЗ та їх здатністю концентрувати радіоактивний йод [20, 21].

Останніми роками молекулярно-біологічні та імуногістохімічні (ІГХ) дослідження щодо експресії NIS у диференційованих тиреоїдних карциномах проводяться достатньо інтенсивно, проте результати залишаються суперечливими. Так, у роботі [22] доведено, що лише в 22% ПК ЩЗ відмічається експресія мРНК гена NIS. На відміну від зазначеного, за результатами інших дослідників, присутність мРНК симпортера Na^+/I^- виявлена в 74–96% випадків первинних пухлин диференційованого раку ЩЗ [2, 23]. Що стосується кількісного рівня експресії мРНК гена NIS, то думка різних дослідників є майже одноставною — в злроякісних пухлинах ЩЗ відмічено зниження рівня експресії мРНК NIS порівняно з нормальною тканиною [24–26].

Дані щодо експресії білка NIS є більш суперечливими. ІГХ-аналіз 72 ПК виявив позитивну реакцію з антитілами до NIS в 68% випадків [23]. Інші автори виявляли експресію зазначеного білка майже в 90% ПК [20]. Проте є повідомлення про позитивну ІГХ-реакцію з антитілами до NIS лише в невеликому відсотку карцином — 15–25% випадків [27]. Деякі автори вказують і на відсутність експресії NIS-білка в

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

злюкисних тиреоїдних пухлинах [28, 29]. Варто зазначити, що в тироцитах нормальної ЩЗ NIS-білок інтегрований до клітинної мембрани, проте в диференційованих карциномах ЩЗ він виявлявся переважно у цитоплазмі клітин [23]. Таким чином, дані літератури щодо експресії NIS (як мРНК, так і білка) в злюкисних диференційованих тиреоїдних пухлинах мають суперечливий характер — від вираженої його надекспресії до майже повної відсутності такої експресії. Причини зазначеної різниці на сьогодні поки ще не з'ясовані. Можливо, розбіжність результатів пов'язана з віком хворих та різними біологічними особливостями злюкисних новоутворень, зокрема їхніми інвазивними властивостями, гістологічною будовою, наявністю генетичних змін.

Відомо, що на рівень експресії NIS, його активність та стабільність впливають різні чинники [1, 2, 14]. Одним із них є йод. Вважають, що вплив радіоактивного ізотопу йоду на клітини ЩЗ може призвести до незворотних ушкоджень симпортера Na^+/I^- [1]. У зв'язку з цим, на нашу думку, доцільним є проведення досліджень щодо вивчення експресії NIS в ПК ЩЗ, які виникли у осіб, що зазнали впливу радіоактивного йоду внаслідок аварії на ЧАЕС. Такі дані в сучасній літературі відсутні.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджено 35 ПК ЩЗ, що були видалені у відділенні хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України (ІЕОР) у осіб, які були дітьми чи підлітками під час аварії на ЧАЕС. Середній вік пацієнтів на момент операції становив 21 ± 3 роки, середній латентний період (тобто час, що минув між Чорнобильською катастрофою і оперативним втручанням) — 14 ± 1 рік. Біопсійний матеріал пухлин ЩЗ фіксували у 10% розчині формальдегіду, зневоднювали у спиртах зростаючих концентрацій та ксилолі і заливали у парафін. Патогістологічний діагноз встановлений в лабораторії морфології ендокринної системи ДУ ІЕОР і додатково верифікований міжнародною групою експертів-патологів [30].

З відібраних парафінових блоків на мікромотомі (Leica, Німеччина) були виготовлені зрізи, які потім депарафінували в ксилолі та дегідрували в спиртах. Активність ендогенної пероксидази блокували 0,6% розчином пероксиду гідрогена в метиловому спирті протягом 30 хв. Для відновлення активності антигенів зрізи обробляли розчином борної кислоти (18 год за температури 60°C). Після промивання зрізів фосфатним буфером (рН 7,2) проводили їх інкубацію з первинними антитілами до NIS (BRAHMS, Італія), розведення 1 : 4000 протягом 18 год за температури 4°C . Потім зрізи промивали тричі в фосфатному буфері (рН 7,2) та обробляли вторинними антитілами — антикролячим імуноглобуліном (DAKO, Німеччина), розведення 1:100 протягом 1 год при кімнатній температурі. Для візуалізації пероксидазної реакції зрізи обробляли 2% розчином діамінобензидину на фосфатному буфері з додаванням пероксид

гідрогена (0,01% розчин). Ядра клітин на зрізах забарвлювали гематоксиліном. При аналізі результатів використовували наступні параметри: локалізація NIS (цитоплазматична чи мембранна) та розповсюдженість реакції (4+ — забарвлено переважну більшість клітин; 3+ — локальна, але розповсюджена реакція з великими осередками NIS-позитивних (NIS(+)) клітин; 2+ — локальна реакція з невеликими осередками NIS(+) клітин, проте забарвлено не менше 20% тироцитів; 1+ — забарвлено поодинокі клітини чи невеликі їх скупчення, однак не менше 10% клітин; 0 — негативна реакція). Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою комп'ютерної програми EXEL за критерієм χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В усіх зразках позапухлинної відносно незміненої тканини (НТ) ЩЗ ми виявили наявність NIS(+) клітин, причому забарвлення було виключно мембранним. Проте реакція була гетерогенною — у більшості випадків лише окремі тироцити чи їх невеличкі скупчення були NIS(+) (рис. 1).

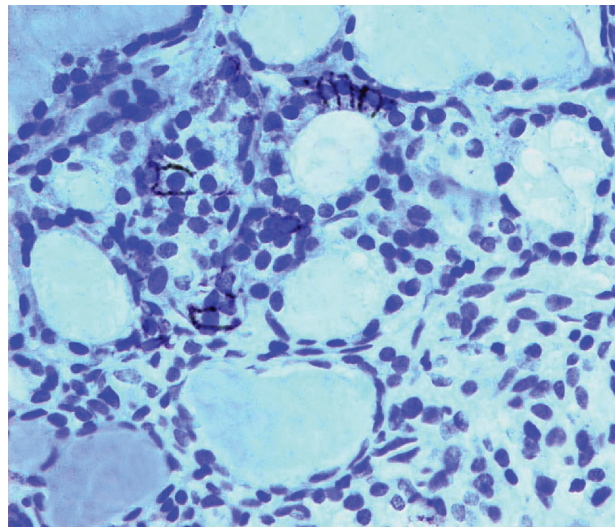


Рис. 1. Поодинокі NIS(+) клітини у відносно незміненої позапухлинній тканині ЩЗ. Об. 20. Ок. 10

Навіть у межах одного фолікула виявляли як NIS(+), так і NIS(–) клітини. Аналогічні дані демонструють також інші автори [9, 11, 28].

За результатами проведених досліджень встановлено, що в переважній більшості ПК (27 із 35, 77,2%) експресія NIS відсутня (табл. 1).

Таблиця 1

Результати ІГХ-реакції з антитілами до NIS у зразках пухлинної та відносно НТ ЩЗ

Зразки тканин	NIS(–), m/n (%)	NIS(+), мембранна реакція, m/n (%)		NIS(+), цитоплазматична реакція, m/n (%)	
		½+	¾+	½+	¾+
Пухлинна тканина (n = 35)	27/35 (77,2)***	0	0	4/35 (11,4)	4/35 (11,4)
НТ (n = 35)	0	35/35 (100)	0	0	0

*** $p < 0,001$ за критерієм χ^2 порівняно з NIS(+) ПК.

В табл. 1 і 2 m — це кількість зразків із відповідною ознакою, n — загальна кількість аналізованих зразків.

Цитоплазматичну реакцію відмічали у 8 (22,8%) із 35 ПК. При цьому в 4 (11,4 %) випадках були забарвлені майже всі пухлинні клітини (рис. 2), а ще в 4 (11,4 %) — реакція була локальною, але розповсюдженою (рис. 3).

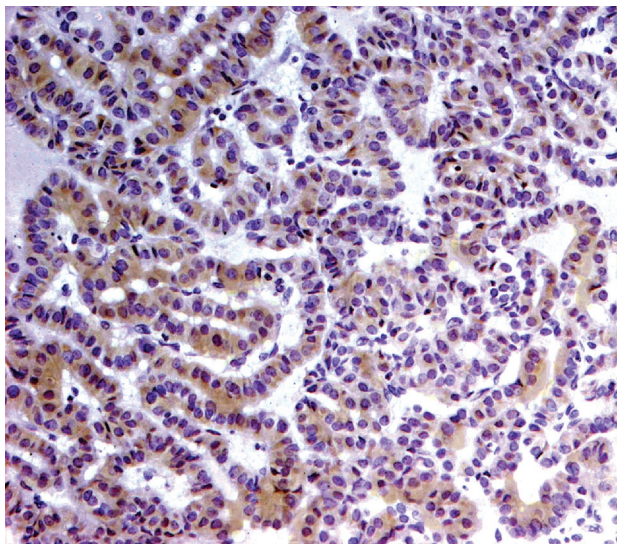


Рис. 2. Позитивна розповсюджена ІГХ-реакція з антитілами до NIS у тканині ПК ЩЗ. Забарвлені майже всі пухлинні клітини. Цитоплазматична локалізація NIS-білка. Об. 10. Ок. 10

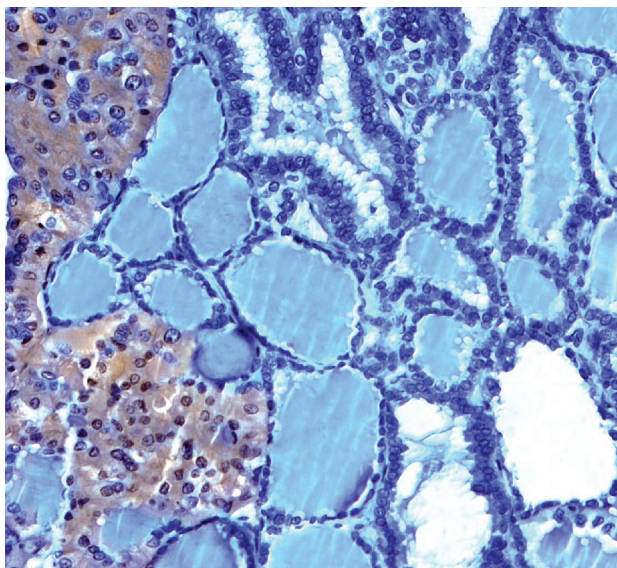


Рис. 3. Позитивна локальна ІГХ-реакція з антитілами до NIS у тканині ПК ЩЗ. Цитоплазматична локалізація NIS-білка. Об. 10. Ок. 10

Слід зауважити, що не було жодного випадку ПК із чіткою мембранною реакцією з антитілами до NIS у первинній пухлині, проте така реакція відмічалася у 5 ПК в локусах інтратиреоїдного інвазійного росту (рис. 4). Однак із 5 зазначених випадків лише в 1 мембранна реакція була достатньо розповсюдженою, але в малому за розміром локусі. У решти пухлин були забарвлені тільки окремі клітини чи їх невеликі скупчення, причому не в усіх ділянках інтратиреоїдного пухлинного росту. Цілком імовірно, що на інших гістологічних зрі-

зах така реакція може й не відмічатися. Крім того, пухлини, що були оцінені як NIS(+), на інших гістологічних препаратах можуть виявитися негативними до NIS (NIS(-)). Слід зауважити, що, за даними літератури, ІГХ-реакцію з антитілами до NIS в пухлинах вважають позитивною, коли забарвлено не менше 10% клітин [23]. У досліджених зразках НТ-мембранну імунопозитивність також відмічали в окремих тироцитах чи їх невеликих скупченнях, проте майже в усіх полях зору, що, згідно з даними літератури [23], надає підстави для її позитивної оцінки на відміну від пухлинних зразків. Згідно із зазначеним вище ми не виділяли карциноми з надто локальною мембранною реакцією з антитілами до NIS в ділянках інвазійного росту в окрему групу, а розглядали їх як NIS(-) пухлини.

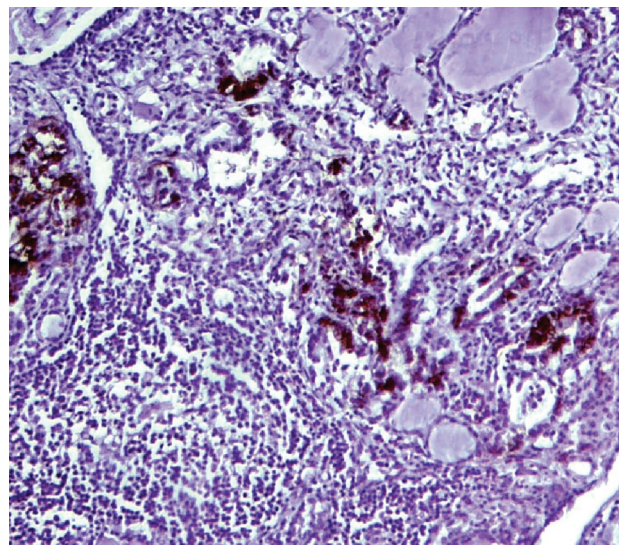


Рис. 4. Позитивна ІГХ-реакція з антитілами до NIS в ділянках інвазійного росту ПК ЩЗ. Мембранна локалізація NIS-білка. Об. 4. Ок. 10

Відомо, що ПК ЩЗ є достатньо гетерогенною групою щодо клініко-морфологічних особливостей. Залежно від гістологічної будови виділяють наступні основні їх варіанти: типовий папілярний, фолікулярний, солідний та змішаний (папілярно-фолікулярний, папілярно-солідний, фолікулярно-солідний, папілярно-фолікулярно-солідний) [31]. У наших дослідженнях більш ніж половина пухлин (18 із 35 або 51%) характеризувалася змішаною гістологічною будовою у різних комбінаціях. Оскільки ми досліджували відносно невелику групу ПК, було вирішено розділяти їх лише за домінуючим структурним компонентом. Встановлено, що серед NIS(+) ПК переважали пухлини папілярної будови (табл. 2). Карциноми солідної будови в цій групі були відсутні. Однак в NIS(-) ПК співвідношення пухлин різної будови було майже однаковим. Цікавим є те, що надто локальна позитивна мембранна реакція з антитілами до NIS відмічалася в ділянках інтратиреоїдного розповсюдження пухлин, які мали солідну чи фолікулярно-солідну гістологічну будову.

У цілому, отримані результати співпадають з даними інших дослідників про зниження вмісту активного NIS-білка у ПК ЩЗ, проте є розбіжності щодо відсотка NIS(+) пухлин [12, 18, 20, 23]. Так, в окремих роботах автори вказують на позитивну ІГХ-реакцію з антитілами до NIS майже у 90 % ПК [23], що суттєво відрізняється від наших даних. На відміну від зазначеного деякі дослідники вважають, що експресія NIS у клітинах ПК відсутня, а цитоплазматичне забарвлення, що відмічено у переважній більшості пухлин, є технічним артефактом і цілком обумовлено неспецифічною реакцією [32]. Проте в інших повідомленнях, де йдеться про невеликий відсоток (15–25 %) NIS(+) карцином [27], автори вважають, що цитоплазматична реакція не асоційована з артефактним неспецифічним забарвленням. Ми також дотримуємось такої точки зору. Привертає увагу й різниця щодо локалізації білка NIS у пухлинних клітинах. Деякі автори за допомогою ІГХ-методу визначали позитивну мембранну реакцію у невеликому відсотку диференційованих карцином ЩЗ [23]. Однак у переважній більшості робіт, як і в наших дослідженнях, присутність білка NIS в ПК зазначена лише за умов його цитоплазматичної локалізації [12, 18, 20].

Слід зауважити, що, за даними літератури, в доброякісних пухлинах ЩЗ, зокрема в фолікулярних аденомах (ФА), на відміну від ПК, майже у половині випадків відмічено позитивну ІГХ-реакцію з антитілами до NIS. Причому серед NIS(+) пухлин переважали ФА з чіткою та розповсюдженою мембранною реакцією, що не було, однак, асоційовано з гістологічною будовою зазначених пухлин [33, 34].

Відносно інвазійних властивостей ПК доведено, що не було виявлено різниці по групах між відсотком пухлин з ознаками екстратиреоїдного розповсюдження пухлини та лімфатичної інвазії (див. табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльний аналіз результатів ІГХ-реакції з антитілами до NIS та інвазійних властивостей ПК ЩЗ

Морфологічні ознаки	ПК (n = 35), м/н (%)	ПК NIS(-) (n = 27), м/н (%)	ПК NIS(+), цитоплазматична реакція, (n = 8), м/н (%)
Домінуюча гістологічна будова			
Папілярна	15/35 (43)	9/27 (33)	6/8 (75)*
Фолікулярна	12/35 (34)	10/27 (37)	2/8 (25)
Солідна	8/35 (23)	8/27 (30)	0/8 (0)
Екстратиреоїдна інвазія	14/35 (40)	11/27 (41)	3/8 (38)
Багатофокусний ріст в протилежну частку залози	12/35 (34)	11/27 (40)	1/8 (13)
Лімфатична інвазія	30/35 (86)	24/27 (89)	6/8 (75)
Кровоносна інвазія	10/35 (29)	9/27 (33)	1/8 (13)
Метастази в лімфатичних вузлах ший	24/35 (69)	20/27 (74)	4/8 (50)
Віддалені метастази в легенях	7/35 (20)	7/27 (26)	0/8 (0)
Оксифільні зміни	5/35 (14)	1/27 (4)	4/8 (50)**

* $p = 0,036$ за критерієм χ^2 ; ** $p = 0,001$ за критерієм χ^2 .

Проте в NIS(-) ПК порівняно з NIS(+) пухлинами частіше виявляли локуси багатофокусного

росту у протилежній частці залози, ознаки кровоносно-інвазії, метастази в лімфатичних вузлах ший та віддалені метастази в легенях, однак різниця не була статистично вірогідною. При цьому відзначено, що позитивна цитоплазматична реакція з антитілами до NIS вірогідно частіше була асоційована з оксифільноклітинними змінами у пухлинах (див. табл. 2). Варто зазначити, що аналогічна закономірність, за нашими даними, була властива й доброякісним ФА ЩЗ [34].

Вважають, що зниження рівня експресії чи активності тиреоїдспецифічних білків (тиреоглобулін, тиреоїдна пероксидаза, NIS) в клітинах карцином ЩЗ пов'язане зі зниженням ступеня диференціювання пухлин та їх більш агресивною біологічною поведінкою [5, 35, 36]. Відомо, що функціонально активний NIS-білок є інтегрованим до плазматичної мембрани тиреоїдних клітин [8, 10]. У наших дослідженнях виявлена лише одна ПК з чіткою та розповсюдженою мембранною реакцією до NIS у ділянках інтра-тиреоїдного інвазійного росту, однак не в первинній пухлині. Ми проаналізували інвазійні властивості цієї карциноми. У даному випадку були відсутні ознаки екстратиреоїдного розповсюдження, багатофокусного росту, кровоносно-інвазії, метастази в лімфатичних вузлах та віддалені метастази в легенях. Причому це була неінкапсульована ПК переважно солідної гістологічної будови, яка, за даними літератури, властива більш агресивним формам раку ЩЗ [37]. Деякі автори відмічали чітке мембранне забарвлення при ІГХ-реакції з антитілами до NIS у невеликому відсотку ПК [23], однак порівняльний аналіз інвазійних властивостей таких пухлин та NIS(-) ПК вони не проводили. Цілком імовірно, що NIS(+) (мембранна локалізація NIS) диференційовані карциноми ЩЗ можуть характеризуватися менш агресивною біологічною поведінкою та мати сприятливий прогноз. Проте за результатами досліджень лише одного випадку роботи такі висновки неможливо.

Таким чином, за допомогою наших досліджень післячорнобильських ПК ЩЗ встановлено, що переважна більшість (77,2%) пухлин характеризувалася відсутністю NIS-білка — негативна ІГХ-реакція з відповідними антитілами. У решти пухлин (22,8%) відмічали цитоплазматичне забарвлення пухлинних клітин, що, за даними літератури, свідчить про зниження активності зазначеного білка. Варто зазначити, що транслокація NIS до цитоплазми частіше була асоційована з папілярною гістологічною будовою пухлин та наявністю оксифільноклітинних змін.

ВИСНОВКИ

1. Післячорнобильські ПК ЩЗ характеризувалися зменшенням вмісту активного NIS-білка внаслідок відсутності його експресії чи транслокації від мембрани до цитоплазми.

2. Цитоплазматична локалізація NIS в ПК ЩЗ частіше була асоційована з папілярною гістологічною будовою пухлин та наявністю оксифільноклітинних змін.

ЛІТЕРАТУРА

- Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, *et al.* The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocrin Rev* 2003; **24** (1): 48–77.
- Kogai T, Brent GA. Enhancement of sodium/iodide symporter expression in thyroid and breast cancer. *Endocr Related Cancer* 2006; **13** (3): 797–826.
- Van Isselt JW, van Dongen AJ. The current status of radioiodine therapy for benign thyroid disorders. *Hell J Nucl Med* 2004; **7** (2): 104–10.
- Schlumberger M, Lacroix L, Russo D, *et al.* Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; **3** (2): 260–9.
- Espadinha C, Santos JR, Sobrinho LG, *et al.* Expression of iodine metabolism genes in human thyroid tissues: evidence for age and BRAFV600E mutation dependency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; **70** (4): 629–35.
- Smith VE, Read ML, Turnell AS, *et al.* A novel mechanism of sodium iodide symporter repression in differentiated thyroid cancer. *J Cell Sci* 2009; **122** (18): 3393–402.
- Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 1996; **379**: 458–60.
- Bernier-Valentin F, Trouttet-Masson S, Rabilloud R, *et al.* Three-dimensional organization of thyroid cells into follicle structures is a pivotal factor in the control of sodium/iodide symporter expression. *Endocrinology* 2006; **147** (4): 2035–42.
- Bizhanova A, Kopp P. Minireview: The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid. *Endocrinology* 2009; **150** (3): 1084–90.
- Vadysirisack DD, Chen ESW, Zhang Z, *et al.* Identification of in vivo phosphorylation sites and their functional significance in the sodium iodide symporter. *J Biol Chem* 2007; **282** (51): 36820–8.
- Dayem M, Basquin C, Navarro V, *et al.* Comparison of expressed human and mouse sodium/iodide symporters reveals differences in transport properties and subcellular localization. *J Endocrinol* 2008; **197**: 95–109.
- Sodré AK, Rubio GS, Galvão ALR, *et al.* Association of low sodium-iodide symporter messenger ribonucleic acid expression in malignant thyroid nodules with increased intracellular protein staining. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93** (10): 4141–5.
- Donah O, Carrasco N. Advances in Na⁺/I⁻ symporter (NIS) research in the thyroid and beyond. *Mol Cell Endocrinol* 2003; **213**: 59–70.
- Воскобойник ЛГ. Симпортер натрію/йоду (NIS): структура, функція, механізми регуляції, роль в патогенезі тиреоїдної патології (огляд літератури і власні дані). *Ендокринологія* 2008; **13** (2): 262–79.
- Jung KH, Paik JY, Ko BH, *et al.* Mitogen-activated protein kinase signaling enhances sodium iodide symporter function and efficacy of radioiodide therapy in nonthyroidal cancer cells. *J Nucl Med* 2007; **49** (12): 1966–72.
- Jonklaas J. Role of radioactive iodine for adjuvant therapy and treatment of metastases. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; **5** (6): 631–40.
- Khan MU, Nawaz MK, Saadullah M, *et al.* Differentiated thyroid carcinoma in a juvenile patient. *Clin Nucl Med* 2008; **33** (5): 319–20.
- Jung YH, Hah JH, Sung MW, *et al.* Reciprocal immunohistochemical expression of sodium/iodide symporter and hexokinase I in primary thyroid tumors with synchronous cervical metastasis. *Laryngoscope* 2009; **119** (3): 541–8.
- Oler G, Cerutti JM. High prevalence of BRAF mutation in a Brazilian cohort of patients with sporadic papillary thyroid carcinomas: correlation with more aggressive phenotype and decreased expression of iodide-metabolizing genes. *Cancer* 2009; **115** (5): 972–80.
- Castro MR, Bergert ER, Goellner JR, *et al.* Immunohistochemical analysis of sodium iodide symporter expression in metastatic differentiated thyroid cancer: correlation with radioiodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 5627–32.
- Lundh C, Lindencrona U, Postgård P, *et al.* Radiation-induced thyroid stunning: differential effects of (123)I, (131)I, (99m)Tc, and (211)At on iodide transport and NIS mRNA expression in cultured thyroid cells. *J Nucl Med* 2009; **50** (7): 1161–7.
- Tanaka K, Otsuki T, Sonoo H, *et al.* Semi-quantitative comparison of the differentiation markers and sodium iodide symporter messenger ribonucleic acids in papillary thyroid carcinomas using RT-PCR. *Eur J Endocrinol* 2000; **142**: 340–6.
- Wapnir IL, van de Rijn M, Nowels K, *et al.* Immunohistochemical profile of the sodium/iodide symporter in thyroid, breast, and other carcinomas using high density tissue microarrays and conventional sections. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 1880–8.
- Ringel MD, Anderson J, Souza SL, *et al.* Expression of the sodium iodide symporter and thyroglobulin genes are reduced in papillary thyroid cancer. *Modern Pathol* 2001; **14**: 289–96.
- Durante C, Puxeddu E, Ferretti E, *et al.* BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92** (7): 2840–3.
- Riesco-Eizaguirre G, Rodríguez I, De la Vieja A, *et al.* The BRAFV600E oncogene induces transforming growth factor beta secretion leading to sodium iodide symporter repression and increased malignancy in thyroid cancer. *Cancer Res* 2009; **69** (21): 8317–25.
- Lee SJ, Choi KC, Han JP, *et al.* Relationship of sodium/iodide symporter expression with I-131 whole body scan uptake between primary and metastatic lymph node papillary thyroid carcinomas. *J Endocrinol Invest* 2007; **14** (5): 28–34.
- Fozzatti L, Caillou B, Lacroix L, *et al.* Functional characterization of human thyroid tissue with immunohistochemistry. *Thyroid* 2007; **17** (3): 203–11.
- Peyrottes I, Navarro V, Ondo-Mendez A, *et al.* Immunoanalysis indicates that the sodium iodide symporter is not overexpressed in intracellular compartments in thyroid and breast cancers. *Eur J Endocrinol* 2009; **160** (2): 215–25.
- Thomas GA, Williams ED, Becker DV, *et al.* Thyroid tumor banks. *Science* 2000; **289** (29): 2945–8.
- Rosai J, Cargangu ML, Kelleli RA. Tumors of the thyroid gland (Atlas of tumor pathology). Washington, 1992. 343 c.
- Peyrottes I, Navarro V, Ondo-Mendez A, *et al.* Immunoanalysis indicates that the sodium iodide symporter is not overexpressed in intracellular compartments in thyroid and breast cancers. *Eur J Endocrinol* 2009; **160** (2): 215–25.
- Tonacchera M, Viacava P, Agretti P, *et al.* Benign nonfunctioning thyroid adenomas are characterized by defective targeting to cell membrane or a reduced expression of the sodium iodide symporter protein. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 352–7.
- Воскобойник ЛГ, Богданова ТИ, Ромей К та ін. Експресія симпортера натрію/йоду (NIS) в післячорнобильських фолікулярних аденомах щитовидної залози. *Доп НАН України* 2008; (10): 166–9.
- Oler G, Cerutti JM. High prevalence of BRAF mutation in a Brazilian cohort of patients with sporadic papillary thyroid carcinomas: correlation with more aggressive phenotype and decreased expression of iodide-metabolizing genes. *Cancer* 2009; **115** (5): 972–80.
- Romei C, Ciampi R, Faviana P, *et al.* BRAFV600E mutation, but not RET/PTC rearrangements, is correlated with

a lower expression of both thyroperoxidase and sodium iodide symporter genes in papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2008; **15** (2): 511–20.

37. Богданова ТИ, Козырицкий ВГ, Тронько НД. Патология щитовидной железы у детей (атлас). Киев: Чернобыльинтеринформ, 2000. 159 с.

THE EXPRESSION OF SODIUM IODIDE SYMPORTER (NIS) IN PAPILLARY THYROID CARCINOMAS

L.G. Voskoboynyk, T.I. Bogdanova, C. Romei, R. Elisei, A. Pinchera, M.D. Tronko

Summary. *Using immunohistochemical reaction with anti-NIS antibodies, 35 post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas were studied. It was shown that in great majority of tumors (77,2%) the expression of NIS was not detected. It should be noted that in 5 of them the membrane positivity was detected in the foci of tumoral spreading but not in primary tumor Eight out of 35 (22,8%) were characterized by prominent increasing of NIS expression, but localization of protein was cytoplasm.*

The majority of these positive cases were presented by oxiphilic tumors or carcinomas with strong oxiphilic changes. There was not even one case of papillary thyroid carcinoma with prominent membrane localization of NIS in primary tumor. In conclusion, post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas were characterized by low level of active NIS protein that could be due by reduction expression level of NIS or it's translocation from membrane to cytoplasm.

Key Words: thyroid gland, papillary thyroid carcinoma, sodium/iodide symporter, immunohistochemical reaction.

Адреса для листування:

Воскобойник Л.Г.
04114, Київ, вул. Вишгородська, 69
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка»
НАМН України
E-mail: vslora@mail.ru