

سطح سرمی روی و مس در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش فوقانی در مقایسه با افراد سالم

نصرت اله زرغامی: گروه بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: Zarghami@tbzmed.ac.ir

عباس مهاجری: گروه ژنتیک، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
محمد حسین صومی: گروه داخلی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
سید کاظم میرنژاد: پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
علی اصغر پوری: پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
محمد رحمتی یامچی: گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۸۸/۵/۱۱، پذیرش: ۸۹/۱۰/۱۵

چکیده

زمینه و اهداف: سرطان فوقانی دستگاه گوارش فوقانی یکی از شایعترین علل مرگ و میر است. برای شروع و پیشرفت این سرطان مجموعه ای از عوامل داخلی و خارجی نقش دارند که از جمله این عوامل می توان به عناصر کمیاب اشاره کرد. هدف از این مطالعه بررسی سطح سرمی عناصر کمیاب روی، مس و نسبت آنها در بیماران مبتلا به سرطان فوقانی دستگاه گوارش در مقایسه با گروه شاهد می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه توصیفی-مقایسه‌ای، تعداد ۳۵ بیمار مبتلا به سرطان دستگاه گوارش فوقانی و ۴۱ نفر سالم بعنوان گروه شاهد انتخاب شدند. پس از جداسازی سرم از خون تام، مس و روی آنها به روش اسپکترومتری جذب اتمی با کوره گرافیتی اندازه گیری شد.

یافته ها: میانگین مقادیر روی و مس بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش فوقانی به ترتیب $0/15 \pm 0/62$ و $1/65 \pm 0/33$ ppm بود. از طرفی میانگین مقادیر روی و مس در گروه شاهد به ترتیب $0/14 \pm 0/75$ و $1/5 \pm 0/32$ ppm بود. بین میانگینهای روی بیماران و افراد شاهد تفاوت معنی داری وجود داشت ($p < 0/001$). نسبت مس به روی در گروه بیمار $0/71 \pm 0/78$ ppm و در گروه شاهد $0/51 \pm 0/20$ ppm بود که این نسبت هم بین دو گروه مورد مطالعه از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0/001$).

نتیجه گیری: بر اساس نتایج بدست آمده می توان پیشنهاد کرد که تغییرات عناصر کمیاب در سطح سرمی در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش فوقانی، شاید در روند تغییرات بیولوژیک سلولهای سرطانی و پیشرفت آن نقش داشته باشد.

کلیدواژه ها: سرطان فوقانی دستگاه گوارش، روی، مس.

مقدمه

امروزه سرطان دومین علت مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته محسوب می شود (۱). سرطان مری و سرطان معده در مجموع به عنوان سرطان دستگاه گوارش فوقانی شناخته شده اند و علت ۱۶٪ از مرگ و میر سالانه در کل جهان می باشد (۲). در شروع تکامل بیماریهای توموری ترکیبی از عوامل داخلی و

خارجی نقش دارند. در این زمینه شیوه زندگی نقش مهمی را ایفا می کند (۳ و ۴). زیرا که بیش از ۹۵٪ موارد سرطان در ارتباط با آن می باشد. تغذیه یکی از عوامل خارجی مهم است که بیش از ۳۵٪ موارد سرطان با آن ارتباط مستقیمی دارد (۳). عناصر کمیاب در زمینه ایجاد تومور و یا محدودیت آن نقش مهمی را ایفاء می

سالم گرفته شد. نمونه‌ها بلافاصله به آزمایشگاه منتقل شده و به وسیله سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سرم آن جدا سازی و در ۸۰- درجه سانتی‌گراد فریز شدند تا بعد از جمع آوری همه نمونه‌ها اندازه‌گیری انجام شود، برای اجتناب از آلودگی، در تمام نمونه‌ها شستشو برای حذف عناصر فلزی مداخله گر انجام شد. بعد از جمع آوری نمونه‌ها آماده سازی برای اندازه‌گیری روی و مس صورت گرفت.

اندازه‌گیری روی و مس: ابتدا نمونه‌های سرم توسط آب دیونیزه شده به نسبت ۱ به ۵ رقیق گردید، سپس توسط دستگاه جذب اتمی مقدار روی و مس اندازه‌گیری شد. اساس این دستگاه، تحریک یون‌ها به وسیله شعله یا حرارت است که الکترون‌ها به یک لایه بالاتر برانگیخته شده و با برگشت به حالت اولیه، اشعه UV ساطع می‌شود که در طول موج مشخص برای هر یون توسط بخش ثبات دستگاه ثبت می‌شود. برای کنترل کیفی این آزمایش از مواد مرجع استاندارد استفاده شد.

ارزیابی بین نمونه‌های بیمار و شاهد با استفاده از آزمون Student's t- test جهت بررسی معنی‌دار بودن تفاوت‌ها و با استفاده از نرم افزار SPSS-13 انجام شد. در این مطالعه مقدار p کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

با مشاهده جدول ۱ میانگین مقادیر روی و مس بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش فوقانی به ترتیب ۰/۱۵±۰/۶۲ و ۰/۳۳±۰/۶۵ ppm بود. از طرفی میانگین مقادیر روی و مس در افراد سالم به ترتیب ۰/۱۴±۰/۷۵ و ۰/۳۲±۰/۵۱ ppm بود. بین میانگین‌های روی بیماران و افراد شاهد از نظر آماری تفاوت معنی‌داری وجود داشت (p<0.001) همچنین بین میانگین‌های مس بیماران و افراد شاهد از نظر آماری تفاوت معنی‌داری وجود داشت (p<0.06). با مشاهده جدول ۱ نسبت مس به روی در بیماران ۰/۷۱±۰/۷۸ و در افراد سالم ۰/۵۱±۰/۴۲ بود که از نظر آماری افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد.

کند. روی یکی از مهمترین این عناصر است که در ۲۰۰ نوع متالوآنزیم نقش دارد (۱). روی نه تنها در عمل و ساختمان آنزیم‌ها نقش دارد، بلکه به عنوان یک آنتی‌اکسیدان هم محسوب می‌شود (۴-۶). هم چنین روی به عنوان قسمتی از قطعه انگشت روی (Motif Zinc Finger) درگیرنده‌های هورمونی و در پروتئین APA1 و دیگر اشکال پروتئینی در تنظیم تظاهر ژنی دخالت دارد (۳-۶). قطعه انگشت روی با اتصال به قسمتی از DNA باعث کاهش بیان ژن آنزیم تلومراز (آنزیمی که باعث نامیرایی سلول‌های سرطانی می‌شود) می‌گردد (۷-۹ و ۴). روی در سلول‌ها باعث آزاد شدن سیتوکروم C از میتوکندری می‌شود و به دنبال آن آنزیم‌هایی به نام Caspase فعال شده و در نهایت باعث ایجاد مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (آپوپتوزیس) می‌شوند (۷-۸ و ۴). برآیند نقش روی در سلول کاهش سلول‌های توموری و حجم تومور می‌باشد (۱۰). به علاوه مس از دیگر عنصرکمیاب است که جزئی از حداقل ۹ فاکتور رشد به ویژه VEGF (فاکتور رشد اندوتلیال رگی) می‌باشد که از طریق آنژیوژنریس (ایجاد رگ‌های جدید) باعث رشد تومور و تثبیت آن می‌شود. از طرفی نسبت مس به روی در سرم از اهمیت بالایی برخوردار است زیرا که رقابت زیادی بین این دو عنصر برای ورود به سلول‌های بافت وجود دارد (۱۱-۱۲). یافته‌های حاصل از مطالعاتی که در کشورهای فرانسه و ایتالیا صورت گرفته نشانگر افزایش عنصر روی در افراد مبتلا به سرطان نسبت به گروه کنترل است و برخلاف مطالعات دیگر که سطح مس چندان تغییری نداشت نسبت Cu/Zn تغییر می‌کرد که در این مطالعه سطح سرمی مس نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است (۱۱). همچنین مطالعه‌ای که در چین انجام شد، کاهش خطر ابتلا به سرطان فوقانی دستگاه گوارش افراد با غلظت بالای سرمی سلنیم را در یک جمعیت دچار کمبود سلنیم نشان داد (۱۳). این یافته‌ها نشان می‌دهد که هنوز تناقضی بین نتایج حاصله وجود دارد. از اینرو هدف بررسی حاضر درک سطح سرمی ریز مغذی‌ها در بیماران مبتلا به سرطان و مقایسه آماری با افراد شاهد بود.

مواد و روش‌ها

انتخاب بیماران:

در این مطالعه از ۳۵ بیمار که با علائم گوارشی مراجعه و از نظر آندوسکوپی و بیوپسی وجود ضایعه SCC مری یا آدنوکارسینوم مری یا آدنوکارسینوم معده در آنها محرز بود و طی سه ماه گذشته کمتر از سه کیلوگرم کاهش وزن داشتند و کاهش اشتها یا اختلال بلع آنها منجر به کاهش دریافت مواد غذایی شده بود، نمونه خون گرفته شد. ۴۱ فرد مراجعه کننده سالم (افراد سالم) عبارتند از افرادی که با علائم UGI مراجعه کرده و هیچ ضایعه پاتولوژیکی گزارش نشده باشد) با عنوان گروه شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند. برای مطالعه، ۵ میلی‌لیتر خون از بیماران مذکور (که از نظر آسیب شناسی بالینی بیماری آنها محرز بوده است) و افراد

جدول ۱: مقایسه سطح سرمی روی و مس و نسبت سطح سرمی مس به روی بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش و در افراد سالم (شاهد)

متغیر	شاهد (۴۱ نفر)	مورد (۳۵ نفر)	P
	Mean ± SD	Mean ± SD	
روی (ppm)	۰/۱۴±۰/۷۵	۰/۱۵±۰/۶۲	۰/۰۰۱
مس (ppm)	۰/۳۲±۰/۵۱	۰/۳۳±۰/۶۵	۰/۰۰۶
نسبت مس به روی	۰/۷۱±۰/۷۸	۰/۵۱±۰/۴۲	۰/۰۰۰

بحث

روی و مس تغییراتی را در سطح سرمی بیماران سرطانی دارند (۱۱). روی در ساختار شیمیایی پروتئین‌های آنتی‌اکسیدانتی

ایجاد موتاسیون و در نهایت منجر به سرطان می شود (۲۲، ۲۷، ۲۸). از طرفی کاهش روی مانع از رقابت مناسب با ورود مس به درون بافت ها می شود که این شرایط زمینه را برای ورود هرچه بیشتر مس به درون بافت ها مساعدتر می کند (۲۶ و ۱۰). روی با شرکت در ساختار آنتی اکسیدان پروتئینی به نام متالوتئین و گلوکاتیون پراکسیداز باعث کاهش رادیکال های آزاد و کاهش ورود مس به درون بافت ها می شود. در نتیجه، کمبود ملایم مس در بافت عدم رشد سلول های توموری را در پی خواهد داشت (۲۶-۲۲ و ۱۰، ۸، ۷). همچنین اهمیت مس به عنوان یک عامل مهم رشد بافت ها می باشد به ویژه زمانی که رشد بافت به حد ۲ میلی متر برسد (۲۶ و ۱۰). چرا که در این موقع تغذیه و خون رسانی دچار اختلال می شود. پس برای رفع نیازمندی سلول ها به غذا و اکسیژن رگ های جدید باید به وجود آید، برای این فرآیند فاکتورهای رشد به ویژه فاکتور رشد اندوتلیالی رگی (VEGF)، TNF- α و bFGF و اینترلوکین ۱- مورد نیاز است. افزایش یون مس باعث آغاز پیشرفت تومور و متاستاز همراه با شکل گیری رگ های جدید است، مس به عنوان بخشی از حداقل ۹ فاکتور رشد سهم عمده ای در تولید رگ های جدید دارد (۲۹ و ۲۶ و ۱۰). بررسی ها نشان داد که با افزایش نسبت مس به روی ممکن است فرایند تولید رگ های جدید افزایش یابد (۲۶ و ۱۰). از طرفی کاهش روی مانع از رقابت مناسب با ورود مس به درون بافت ها می شود، این شرایط زمینه را برای ورود هرچه بیشتر مس به درون بافت ها مساعدتر می کند (۲۶ و ۱۰). بر اساس نتایج بدست آمده می توان پیشنهاد کرد که تغییرات عناصر کمیاب در سطح سرمی در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش فوقانی پیش آگهی مناسبی برای تشخیص و درمان آنها می باشد. پیشنهاد می شود، در خصوص تغییرات عناصر کمیاب در سطح بافتی و نقش این عناصر در تغییرات سلولی و مولکولی در بافت های تومورال مطالعات بیشتری شود.

تشکر و قدردانی

هزینه این طرح تحقیقاتی از طرف مرکز تحقیقات کبد و گوارش (مصوب ۸۵/۱۰/۱۴)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز تامین گردیده است که نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی را دارند

به نام متالوتئین و سوپراکسید دیسموتاز (Cu/Zn-SOD) و هم چنین در ساختار شیمیایی کربوکسی پپتیداز، آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسینوژن ۱ (ACE)، اندوپپتیداز، آدنوزین دامیناز، الکل دهیدروژناز و کربنیک آنهیدراز وجود دارد. این عنصر جزئی اساسی از آنزیم های DNA و RNA پلی مرز است که در رشد سریع بافتی نقش حیاتی داشته و به نظر می رسد در تعدیل و محافظت رشد سلول های طبیعی و سلول های توموری نقش مهمی داشته باشد (۸-۷، ۹، ۴). مس یک کوفاکتور مشترک برای حداقل ۳۰ آنزیم محسوب شده و ممکن است به عنوان کاتالیست در شکل گیری ROS و پراکسیداسیون لیپیدهای غشاء عمل کند (۲۴-۲۲). در سیتوپلاسم سلول های یوکاریوتی سوپراکسید دیسموتاز (Cu/Zn-SOD) یک آنزیم آنتی اکسیدانسی است که روی و مس در جایگاه فعال آنها قرار دارد (۲۳). همچنین مس در ساختار شیمیایی آنزیم های تولید کننده کاتکول آمین ها و ATP نقش دارد (۲۴). در رابطه با نقش فلزاتی مانند مس و روی و نسبت این دو عنصر در ارتباط با شروع و پیشرفت سلول های توموری بررسی های زیادی شده است (۲۳). در مطالعه ما مقدار روی در سرم افراد مبتلا به سرطان دستگاه گوارش فوقانی کمتر از افراد سالم بوده، و این تفاوت از نظر آماری معنی دار می باشد (P<۰/۰۰۱)، این بررسی هم سو با یافته های یولی هوانگ در کشور تایوان و ییکی نینی در مودنای ایتالیا بوده است (۲۳ و ۱۱). اما ییکی نینی در همان بررسی بر خلاف ما نتیجه گرفت که در سرطان ریه مقدار روی کاهش معنی داری دارد (P<۰/۰۵). در تحقیق ما مقدار مس افراد مبتلا به سرطان دستگاه گوارش فوقانی نسبت به افراد سالم افزایش معنی داری داشت (P<۰/۰۰۶) این بررسی هماهنگ با بررسی که در شهر مکزیکو و در شانگهای چین صورت گرفته می باشد. از طرفی تحقیقات نشانگر اهمیت نسبت مس به روی می باشد، در بررسی که ما انجام دادیم این نسبت با افزایش معنی داری همراه بود (P<۰/۰۰۱). این نتایج تایید کننده بررسی انجام شده در شهر مکزیکو و در شانگهای چین است (۲۶-۲۵). این امر بیان می دارد که با افزایش مس و یا کاهش نسبت روی به مس همراه با افزایش مالون دی آلدئید پیشرفت پراکسیداسیون لیپیدی و تخریب سیستم آنتی اکسیدانسی و تولید رادیکال های هیدروکسیل بوده که باعث حمله به DNA و

References:

- Holcatova I, Bencko V. Environmental epidemiology of malignancies. The Central European perspective. Center. *Eur J Publ Hlth* 1998; 6(1): 13-17.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94(2): 153-156.
- Katzin C. Nutrition & Cancer: What is the connection? In cancer nutrition center. www.cancernutrition.com/what.htm
- Feng P. Zinc inhibits prostate cancer growth: The American society for cell biology 41st annual meeting .2001; 8-12 Washington, DC. <http://www.prostatecanceralternatives.com> (Updated: December 18, 2004).

5. Nemoto K, Kondo Y, Himeno S. Modulation of Telomerase activity by zinc in human prostatic and renal cancer cells. *Biochem Pharma* 2000; **59**(4): 401-405.
6. Powell RS. The antioxidant properties of Zinc. *J Nutr* 2000; **130**: 1447-1454.
7. Benanti JA, Williams DK, Robinson KL, Ozer HL, Galloway DA. Induction of extracellular matrix-remodeling genes by the senescence-associated protein APA-1. *Mol Cell Biol* 2002; **22**(21): 7385-7397.
8. Qiang Liu. Zinc Finger Proteins to Study Breast Cancer Angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; **94**(11): 5525-5530.
9. Prasad SA, Beck JW, Doerr DT. Nutritional and zinc status of head and cancer patients: An interpretive Review. *J American Collage Nutr* 1998; **17**(5): 409-418.
10. Brewer JG. *Copper Control as an Antiangiogenic Anticancer Therapy: Lessons from Treating Wilson S Disease. Copper Control In Antiangiogenesis Anticancer Therapy*, 2001, PP: 665-673.
11. Piccinini L, Borella P, Bargellini A. A Case - control study on selenium, zinc, and copper in plasma and hair of subjects affected by breast and lung cancer. *Biol. Trace Element Res* 1996, **51**: 23-30.
12. Cavallo F, Gerber M, Marubini E. Zinc and copper in breast cancer. *Cancer* 1991; **67**(3): 738-745.
13. Mark SD, Qiao YL, Dawsey SM. Prospective study of serum selenium levels and incident esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**(21): 1753-1763.
14. Fujimoto K, Kyo S, Takaura M. Identification and characterization of negative regulatory elements of the human telomerase catalytic subunit (hTERT) gene promoter: possible role of MZF-2 in transcriptional repression of hTERT. *Nucleic Acids Res* 2000; **28**(23): 2557-2562.
15. Whelan P, Walker BE, Kelleher J. Zinc, vitamin A and prostatic cancer. *Br J Urol* 1983; **55**(5): 525-528.
16. Oyama T, Matsuno K, Kawamoto T. Efficiency of serum copper/zinc ratio for differential diagnosis of patients with and without lung cancer. *Biol Trace Elem Res* 1994; **42**(2): 115-127.
17. Stefanini M. Efficiency of serum copper/zinc ratio for differential diagnosis of patients with and without lung cancer. *Cancer* 1999; **86**(5): 866-870.
18. Walkes MP, Rehm S. Carcinogenicity of oral cadmium in the male Wistar (WF/NCr) rat: effect of chronic dietary zinc deficiency. *Fundam Appl Toxicol* 1992; **19**(4): 512-520.
19. Liang JY, Liu YY, Zou J. Inhibitory effect of zinc on human prostatic carcinoma cell growth. *Prostate* 1999; **40**(3): 200-207.
20. Fong LY, Magee PN. Dietary zinc deficiency enhances esophageal cell proliferation and N-nitrosomethylbenzylamine (NMBA)-induced esophageal tumor incidence in C57BL/6 mouse. *Cancer Lett* 1999; **143**(1): 63-69.
21. Yucel I, Arpacı F, Ozet A, et al. Serum copper and zinc levels and copper/zinc ratio in patients with breast cancer. *Biol. Trace Element Res* 1994; **40**: 31-38.
22. Kim SY, Kim JW, Ko YS, Koo JE, Chung HY, Lee-Kim YC. Changes in lipid peroxidation and antioxidant trace elements in serum of women with cervical intraepithelial neoplastic and invasive cancer. *Nutr Cancer* 2003; **47**(2): 126-130
23. Yeou-Lih Huang, Jenn-Yuan Snea, Te-Hsien Lin. Association Between Oxidative Stress and Changes of Trace Elements in Patients with Breast. *Clinical Biochemistry* 1999; **32**(2): 131-136.
24. Silvia L, Anna M, Alessandra M, Medda. Mechanism-based inactivators of plant copper/Quinone containing amine oxidases. *Photochemistry* 2005; **1**: 1751-1758.
25. Duchette R, Gallant S, Wolf C. Tetrathiomolybdate Copper Reduction Therapy as an antiangiogenic treatment for lymphoma and other cancers: http://www.coldcure.com/html/anti_ang.html (Updated: July15, 2004).
26. Rosas R, Poo JL, Montemayor A, Isoard F, Majluf A, Labardini J. Utility of the copper/zinc ratio in patients with lymphoma or acute or chronic leukemia. *Rev Invest Clin* 1995; **47**(6): 447-452.
27. Celik HA, Aydin HH, Ozsaran A, Kilincsoy N, Batur Y, Ersoz B. Trace elements analysis of ascitic fluid in benign and malignant diseases. *Clin Biochem* 2002; **35**(6): 477-481.
28. Wu T, Sempos CT, Freudenheim JL, Muti P, Smit E. Serum iron, copper and zinc concentrations and risk of cancer mortality in US adults. *Ann Epidemiol* 2004; **14**(3): 195-201.
29. Nakayama A, Fukuda H, Ebara M, Hamasaki H, Nakajima K, Sakurai H. A new diagnostic method for chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma based on serum metallothionein, copper, and zinc levels. *Biol Pharm Bull* 2002; **25**(4): 426-431.