

## بررسی اثر مصرف اسید لینولئیک کونژوگه بر فاکتورهای آنتی اکسیدانی و التهابی در سرطان کولورکتال

نسرین بهشتی<sup>۱</sup>، مرجان عجمی<sup>۲</sup>، زهرا کمال<sup>۳</sup>، مرتضی عبداللهی<sup>۴</sup>، سید حسین داودی<sup>۵\*</sup>، ۵۰۶۰

### چکیده

**زمینه و هدف:** سرطان کولورکتال یک بیماری کشنده و نسبتاً شایع می‌باشد. سالانه ۱/۲ میلیون نفر به سرطان کولورکتال مبتلا می‌شوند. التهاب و اکسیدان‌ها از جمله عوامل افزایش‌دهنده‌ی خطر تشکیل تومور می‌باشند. بنابراین استفاده از ترکیباتی که در پیشگیری از التهاب، عوامل اکسیدانی و بیماری‌های التهابی نقش دارند، نقش به‌سزایی در کاهش شیوع ابتلا به سرطان کولورکتال ای‌فا می‌کنند. اسید لینولئیک کونژوگه یکی از اسیدهای چرب عملکردی می‌باشد که نقش ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی مؤثری دارد بنابراین می‌تواند به‌عنوان یک عامل مفید در پیشگیری از بروز سرطان کولورکتال مورد استفاده قرار گیرد. براساس این پیش زمینه مطالعه‌ی مروری حاضر با هدف یافتن راه حلی جهت پیشگیری و کنترل سرطان کولورکتال صورت گرفت.

**روش بررسی:** واژگان کلیدی Malondialdehyde, Myeloperoxidase, Paraxonase, Interleukin-6, Rat, TNF- $\alpha$ , Conjugated linoleic acid, Cancer, Colorectal جهت جستجوی مقالات به زبان انگلیسی در سایت‌های Scopus, ISI web of knowledge, Google scholar, PubMed بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۵ میلادی مورد استفاده قرار گرفت. کارآزمایی‌های بالینی و مقالات مروری و متاآنالیز با کیفیت مطلوب جمع‌آوری شدند.

**یافته‌ها:** کاهش معنی دار فاکتورهای التهابی در گروه‌های دریافت‌کننده اسید لینولئیک کونژوگه در مقایسه با گروه کنترل بیان شده است. افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در گروه‌های دریافت‌کننده اسید لینولئیک کونژوگه در مقایسه با گروه‌های کنترل بیان شده است.

**نتیجه‌گیری:** مصرف اسید لینولئیک کونژوگه باعث کاهش فاکتورهای التهابی و افزایش فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی در رت‌های مبتلا به سرطان کولورکتال می‌گردد. بنابراین، اسید لینولئیک کونژوگه یک عامل بسیار مؤثر در پیشگیری و درمان سرطان کولورکتال می‌باشد.

**کلید واژه‌ها:** اسید لینولئیک کونژوگه، سرطان کولورکتال، پاراکسوناز، میلوپراکسیداز، اینترلوکین ۶، مالون دی آلدهید، فاکتور کشنده‌ی تومور آلفا

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۲- استادیار دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی، گروه تحقیقات سیاست‌گذاری تغذیه، دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۳- دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۴- دانشیار دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، گروه تحقیقات سیاست‌گذاری تغذیه، دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۵\* مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۶- دانشیار گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

## مقدمه

سرطان کولورکتال یک بیماری کشنده‌ی و نسبتاً شایع در هر دو جنس می‌باشد. سالانه در جهان ۱/۲ میلیون نفر به سرطان کولورکتال مبتلا می‌شوند و ۶۰۸ هزار نفر در اثر این بیماری جان خود را از دست می‌دهند (۱). در واقع سرطان کولورکتال ۹/۷ درصد کل سرطان‌ها و ۸ درصد از مرگ و میر ناشی از سرطان را در جهان به خود اختصاص می‌دهد. این بیماری، سومین سرطان شایع در آمریکا می‌باشد و در ایران سالانه ۵۰۰۰ نفر، یا به عبارت دیگر، ۷ نفر در هر ۱۰۰ هزار نفر به این بیماری مبتلا می‌شوند (۲). سرطان کولورکتال در افراد مبتلا به کولیت، بیماری التهابی روده (IBD) و کرون، شیوع بیشتری دارد (۳). ۹۳/۸ درصد افراد بالای ۵۰ سال مبتلا به سرطان کولورکتال را مردان شامل می‌شوند و تعداد مبتلایان در هر دو جنس بعد از ۸۰ سالگی کاهش می‌یابد (۴). مطالعات نشان داده‌اند که مصرف رژیم غذایی مناسب و مصرف اسیدهای چرب غیر اشباع، در پیشگیری از بروز سرطان کولورکتال نقش دارند.

التهاب، خطر تشکیل تومور را افزایش می‌دهد (۵) Conjugated linoleic acid در بیماری‌های التهابی نقش پیشگیری‌کننده دارد و باعث بهبود التهاب روده و مانع ایجاد مواد سرطان‌زا می‌گردد (۸-۱۲). مصرف اسیدهای چرب غیر اشباع، از جمله CLA، باعث کاهش پاسخ‌های التهابی از طریق سازوکارهای مختلف می‌شود. این سازوکارها عبارتند از کنترل مسیر سنتز ایکوزانوئیدها (۱۳)، افزایش فعالیت PPAR گاما (۱۴) و ماکروفاژها که نقش مؤثری در کنترل فرایندهای التهابی ایفا می‌کنند (۱۷-۱۵). در پاسخ به رژیم غذایی حاوی اسید لینولئیک کونژوگه بیان PPAR گاما در بافت چربی افزایش می‌یابد (۲۲-۱۸). همچنین این اسید چرب با اثر بر مسیرهای

آپوپتوز باعث کاهش خطر گسترش سرطان کولورکتال می‌شود (۲۶-۲۲). مصرف CLA باعث سرکوب التهاب مزمن احشاء و کاهش التهاب القاکننده سرطان کولورکتال می‌شود (۲۷). استرس اکسیداتیو یکی دیگر از عوامل خطر سرطان کولورکتال می‌باشد. به این دلیل که روده محل تولید مواد اکسیدان توسط فاگوسیت‌ها می‌باشد و این خطر در افراد مبتلا به بیماری گوارشی بیشتر است و می‌تواند منجر به تولید اکسیدان‌ها و افزایش شیوع سرطان شوند (۴). آنزیم پاراکسوناز یکی از مهم‌ترین آنزیم‌های حذف‌کننده رادیکال‌های آزاد و از محافظ‌های اصلی لیپوپروتئین‌ها در برابر ترکیبات اکسیدکننده می‌باشد و دارای اثرات آنتی اکسیدانی است. فعالیت و سطح پاراکسوناز در بسیاری از بیماری‌های التهابی ناشی از استرس اکسیداتیو و در سرطان کولورکتال کاهش می‌یابد (۲۸). پاراکسوناز در اثر فعل و انفعال با کوآنزیم Q10 منجر به کاهش رهایی رادیکال سوپر اکسید (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) در غشاء میتوکندریایی می‌شود، بدین صورت باعث مقاومت در برابر آپوپتوز می‌شود (۲۹).

هدف از این مطالعه بررسی مقالاتی در زمینه‌ی اثر دریافت لینولئیک اسید کونژوگه و همچنین اثر ضد التهابی و آنتی اکسیدانی در سرطان کولورکتال می‌باشد.

## مواد و روش بررسی

در راستای تحقق اهداف ذکر شده، واژگان کلیدی TNF- $\alpha$ , Malondialdehyde, Paraxonase, rat, Interleukin-6 Conjugated linoleic, inflammatory, Myeloperoxidase, factor Tumor necrosis- $\alpha$ , anti oxidant, acid با ترکیب با واژه‌ی cancer, colorectal cancer جهت جستجو مقالات در سایت‌های ISI web of, Scopus, Google scholar, PubMed knowledge بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۵ میلادی مورد استفاده قرار گرفت. براساس جستجوی صورت گرفته از طریق کلیدواژه‌ها ۷۶۰ مقاله شناسایی شدند که از این میان ۲۰ مقاله

مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعات با هدف بررسی اثر مصرف لینولئیک اسید کونژوگه بر فاکتورهای التهابی و آنتی‌اکسیدانی در سرطان کولورکتال صورت گرفت.

### بررسی ارتباط فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی با سرطان کولورکتال

Skrzydowska و همکاران (۳۰) در سال ۲۰۰۵ در لهستان مطالعه‌ای با هدف بررسی وضعیت آنتی‌اکسیدانی و پراکسیداسیون لیپیدی در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال انجام دادند. در این مطالعه ۸۱ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال به‌عنوان گروه مورد و همین تعداد به‌عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شد. نتایج نشان داد محصولات پراکسیدانی از جمله سطح مالون دی‌آلدهید (MDA) در طی پیشرفت سرطان کولورکتال افزایش پیدا کرد و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان از جمله سوپر اکسید دیسموتاز (SOD)، گلوکاتایون پراکسیداز (GSH) و گلوکاتایون ردوکتاز در بافت‌های سرطانی به‌طور چشم‌گیری کاهش یافت. در مطالعه‌ی دیگر Maffei و همکاران (۳۱) در سال ۲۰۱۱ بیان کردند که فعالیت آنزیم‌های کاتالاز، گلوکاتایون ردوکتاز به‌طور چشم‌گیری در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال نسبت به گروه کنترل کاهش پیدا کرد اما فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بیشتر از گروه کنترل بود و فعالیت آنزیم گلوکاتایون S ترانسفراز تفاوت چشم‌گیری بین گروه‌ها نداشت. همچنین نتایج مطالعه‌ی که Malionowska و همکاران (۳۵) در سال ۲۰۱۵ حاکی از آن است که فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) و گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بیشتر از افراد سالم می‌باشد.

Balci و همکاران (۳۲) در سال ۲۰۱۲ در ترکیه مطالعه‌ای با هدف بررسی فعالیت پاراکسوناز در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال انجام دادند. مطالعه بر روی ۱۱۰ بیمار (۴۰ نفر مبتلا به سرطان کولورکتال، ۴۵ نفر مبتلا به سرطان

ریه و ۲۵ نفر مبتلا به سرطان سینه) به‌عنوان گروه مورد و ۲۵ نفر به‌عنوان گروه کنترل صورت گرفت. نتایج نشان می‌دهند سطح پاراکسوناز (PON) در تمام گروه‌ها نسبت به گروه کنترل کاهش پیدا کرد و بیشترین میزان کاهش سطح پاراکسوناز به‌ترتیب در بیماران مبتلا به سرطان سینه، کولورکتال و ریه بود.

Kocot و همکاران (۴) در سال ۲۰۱۳ در هلند مطالعه‌ای با هدف بررسی وضعیت توتال آنتی‌اکسیدان و فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال براساس مرحله‌ی بیماری انجام دادند. مطالعه روی ۲۷ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال، شامل ۱۱ مرد و ۱۶ زن بین سنین ۷۶-۴۹ سال انجام شد. نتایج تفاوت‌هایی را بین TAS value و فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) در بافت‌های سرطانی در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند. فعالیت SOD در بافت سرطانی به‌طور چشم‌گیری کاهش پیدا کرد. TAS value و فعالیت SOD در مراحل مختلف سرطان کولورکتال ارزیابی شدند. در تمام نمونه‌ها فعالیت SOD و TAS در مرحله‌ی ۲ در بالاترین سطح بود و در مرحله ۵ به‌طور قابل توجهی کاهش پیدا کرد. به‌علاوه TAS در مرحله‌ی ۵ بافت سرطانی پایین‌تر از گروه کنترل بود و فعالیت SOD در مرحله‌ی ۵ در هر دو گروه یکسان بود.

Malionowska و همکاران (۳۳) در سال ۲۰۱۵ مطالعه‌ای با هدف بررسی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال انجام دادند. در این مطالعه ۲۰ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال (۱۴ مرد و ۶ زن) به‌عنوان گروه مورد انتخاب شدند. از تمام نمونه‌ها آزمایش خون برای ارزیابی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی گرفته شد. نتایج نشان می‌دهند که فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) و گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بیشتر از افراد سالم بود.

Bulbuler و همکاران (۳۴) در سال ۲۰۱۳ در ترکیه مطالعه‌ای با هدف بررسی وضعیت آنتی‌اکسیدانی (TAS) و اکسیدانی (TOS) و همچنین سطح پاراکسوناز در بیماران

بررسی اثر مصرف اسید لینولئیک کونژوگه بر فاکتورهای...

مبتلا به سرطان کلورکتال انجام دادند. در این مطالعه ۴۰ بیمار (۱۹ زن و ۲۱ مرد) به عنوان گروه مورد و ۳۹ نفر افراد سالم (۲۲ زن و ۱۷ مرد) به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شد. تمام افراد شرکت کننده در مطالعه پرسشنامه‌ای برای ارزیابی سبک زندگی و تاریخچه‌ی خانوادگی و... پر کردند. پس از انجام آزمایش خون ناشتا، ارزیابی وضعیت اکسیدانی، آنتی اکسیدانی و سطح پاراکسوناز مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان دادند سطح آنزیم پاراکسوناز (PON) در بیماران مبتلا به سرطان کلورکتال نسبت به گروه کنترل کمتر می‌باشد. وضعیت اکسیدانی (TOS) در بیماران، بالاتر از گروه کنترل می‌باشد و سطح آنتی اکسیدانی (TAS) در بیماران مبتلا به سرطان کلورکتال کاهش پیدا کرد.

#### بررسی ارتباط فاکتورهای التهابی با سرطان کلورکتال

TNF- $\alpha$  سیتوکین التهابی می‌باشد که توسط ماکروفاژها و سلول‌های سرطانی تولید می‌گردد. TNF- $\alpha$  در فعالیت‌های بیولوژیکی متعدد از جمله التهاب، تکثیر و تمایز نقش ایفا می‌کند (۳۶، ۳۵). همچنین منجر به پیشرفت تومور، آسیب DNA و متاستاز در سلول‌های سرطانی می‌گردد (۳۸، ۳۷). بنابراین می‌تواند مارکر مناسبی برای تشخیص زودهنگام سرطان کلورکتال باشد (۳۹). میلوپراکسیداز آنزیم اکسیدانندروژن می‌باشد که در التهاب و استرس اکسیداتیو نقش دارد. میلوپراکسیداز منشاء تولید ROS در التهاب است و با اکسید کردن آپولیپوپروتئین A<sub>1</sub>، باعث آسیب به عملکرد محافظتی HDL می‌شود، همچنین افزایش این آنزیم می‌تواند باعث بدخیمی و بروز سرطان کلورکتال گردد (۴۰). Nikiteas و همکاران (۴۱) در سال ۲۰۰۵ در مصر مطالعه‌ای با هدف بررسی سطح CRP، TNF- $\alpha$  و IL-6 سرم در بیماران مبتلا به سرطان کلورکتال انجام دادند. حجم نمونه ۷۴ بیمار، شامل ۳۹ مرد و ۳۵ زن مبتلا به سرطان کلورکتال می‌باشد. در این مطالعه سطح سرمی هر سه فاکتور التهابی در تمام بیماران ارزیابی شد. بررسی‌ها نشان می‌دهند که سطح سرمی CRP، TNF- $\alpha$  و IL-6 در گروه

مورد بالاتر از گروه شاهد می‌باشد. همچنین سطح بالای سرمی این سه فاکتور التهابی با اندازه‌ی تومور رابطه‌ی مستقیم داشت. در واقع بالا بودن سطح IL-6 و CRP با کاهش بقاء ارتباط دارد.

Roncucci و همکاران (۴۲) در سال ۲۰۰۸ در ایتالیا مطالعه‌ای با هدف بررسی نفوذ میلوپراکسیداز (MPO) در سرطان کلورکتال انجام دادند. این مطالعه بر روی ۱۰۳ نمونه انجام شد و موکوس کلورکتال مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که نفوذ میلوپراکسیداز در موکوس بیماران مبتلا به IBD بالاتر می‌باشد، همچنین در بیماران مبتلا به سرطان کلورکتال تعداد سلول‌های MPO به میزان چشم‌گیری بالاتر بود و کارسینوماها بیشترین میزان نفوذ MPO را داشتند.

Evans و همکاران (۴۳) در سال ۲۰۱۰ مطالعه‌ای با هدف بررسی اثر ضد التهابی CLA بر سرطان کلورکتال در موش‌های با PPAR $\gamma$  فعال شده انجام دادند. در این مطالعه یک گروه از موش‌ها فاقد ژن PPAR $\gamma$  در سلول‌های اپیتلیال و ایمنی بوده و گروه دیگر از لحاظ بیان این ژن فعال بودند. هر گروه از موش‌ها به دو زیر گروه تقسیم شدند که یکی از زیر گروه‌ها به عنوان کنترل در نظر گرفته شد و زیر گروه بعدی تحت رژیم با CLA (1gr/100gr) قرار گرفت. موش‌ها با تزریق آزوکسی متان و سدیم دکستران سولفات ۲ درصد مستعد تومورزایی شدند. نتایج نشان داد که اسید لینولئیک کونژوگه باعث کاهش پیشرفت بیماری و کاهش التهاب کولیت و پیشگیری از بروز ادنوکارسینوما در موش‌های با PPAR $\gamma$  فعال شده می‌شود.

Song و همکاران (۴۴) در سال ۲۰۱۳ در آمریکا، مطالعه‌ای آینده‌نگر انجام دادند. حجم نمونه ۸۰۶ نفر مرد ۴۰-۷۵ سال بود که ۲۷۴ مورد مبتلا به سرطان کلورکتال و ۵۳۲ نفر در گروه کنترل قرار گرفتند. در این مطالعه مارکرهای التهابی CRP، IL-6 و TNFR-2s ارزیابی شد. نتایج، ارتباط چشم‌گیری بین مارکرهای التهابی و خطر سرطان کلورکتال را نشان نداد. البته با در نظر گرفتن BMI،

Li min و همکاران (۴۷) در سال ۲۰۱۴ در ایتالیا مطالعه‌ی متآنالیز با هدف بررسی فاکتور کشنده‌ی آلفا (TNF- $\alpha$ ) و خطر سرطان کلورکتال انجام داد. در این مطالعه ۱۵ مقاله مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان می‌دهد که بین فاکتور TNF- $\alpha$  و خطر سرطان کلورکتال ارتباط مستقیم وجود دارد که این رابطه در جمعیت‌های غربی قابل ملاحظه‌تر است.

### ارتباط دریافت CLA با سرطان کلورکتال

Palombo و همکاران (۴۸) در سال ۲۰۰۲ مطالعه‌ای با هدف بررسی اثرات ضد تکثیری اسید لینولئیک کونژوگه بر سرطان کلورکتال و پروستات انجام دادند. بررسی‌ها نشان داد اسید لینولئیک کونژوگه و ایزومرهای آن اثرات ضد تکثیری دارند که میزان اثرگذاری آن‌ها بستگی به نوع و غلظت ایزومرشان دارد. ایزومر CLA t10,c12 یکی از قوی‌ترین ایزومرها در جلوگیری از تکثیر سلول‌های سرطانی کلورکتال می‌باشد. ایزومر CLA t10,c12 الفاء‌کننده آپوپتوز وابسته به کاسپاز در سلول‌های MIP-101 و PC-3 می‌باشد. نتایج بیان می‌کنند که ایزومرهای CLA c9,t11 و CLA c11,t13 در محیط *invitro* اثرات ضد تکثیری دارند و به دلیل اینکه اسید لینولئیک کونژوگه در جلوگیری از تکثیر سلول‌های سرطانی نقش دارد، می‌تواند به‌عنوان یک درمان تغذیه‌ی تکمیلی برای افراد در معرض سرطان کولون استفاده شود. CLA ساختار فسفولیپیدهای غشای سلولی و در نتیجه در میانجی‌گری متابولیسم و پاسخ سلولی نقش ایفا می‌کند. سلول‌های سرطانی به دلیل تکثیر بالا، نیازمند چربی برای تولید غشای سلول‌های جدید می‌باشند. در نتیجه استفاده از CLA می‌تواند روش جدیدی برای جلوگیری از تکثیر سلول‌های سرطانی باشد. همچنین می‌تواند به‌عنوان لیگاند برای هورمون-رسپتور هسته‌ای مانند PPAR نقش ایفا کند. با فعال شدن PPAR از چندین ژن که در متابولیسم چربی‌ها و کربوهیدرات‌ها دخالت می‌کنند، رونویسی می‌شود. PPAR آلفا و گاما که از سلول‌های سرطانی تولید می‌شوند به‌وسیله

مردانی که BMI کمتر از ۲۵ داشتند، اینترلوکین-۶ (IL-6) با سرطان کولورکتال ارتباط داشت اما در مردان با BMI بالای ۲۵، ارتباطی بین IL-6 و خطر سرطان کولورکتال دیده نشد. به عبارتی در افراد با BMI < 25، سطح IL-6 بالاتر می‌باشد. البته باید در نظر داشت که این مطالعه در جمعیت سفید پوست انجام شده است و نمی‌توان نتایج آن را به تمام نژادها تعمیم داد.

Ananthakrishnan و همکاران (۴۵) در سال ۲۰۱۴ در بوستون، مطالعه‌ای کوهورت را انجام دادند. هدف مطالعه بررسی مارکرهای التهابی سرم و خطر ابتلا به سرطان کلورکتال در بیماران مبتلا به التهاب روده (IBD) می‌باشد. در این مطالعه مارکرهای التهابی CRP و ESR مورد ارزیابی قرار گرفتند. حجم نمونه شامل ۳۱۴۵ بیمار با حداقل ۱ ارزیابی CRP و ۴۰۰۸ بیمار با حداقل ۱ ارزیابی ESR می‌باشد که ۳۳ بیمار ارزیابی CRP را انجام داده و ۱۰۲ بیمار ارزیابی ESR را انجام دادند. مطالعه ۵ سال به طول انجامید. نتایج نشان داد که CRP و ESR با افزایش خطر سرطان کلورکتال در بیماران مبتلا به التهاب روده (IBD) ارتباط دارد. شایان ذکر است که ارزیابی نمایه‌ی توده‌ی بدنی (BMI)، وزن، تاریخچه خانوادگی بیماری، مصرف داروها از جمله: آسپرین و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) در این مطالعه انجام نشده است و این عوامل می‌توانند روی نتایج تأثیرگذار باشند.

Al obeed و همکاران (۴۶) در سال ۲۰۱۴ مطالعه‌ای با هدف بررسی افزایش بیان فاکتور کشنده تومور (TNF- $\alpha$ ) در ارتباط با پیشرفت مراحل سرطان کلورکتال انجام دادند. در این مطالعه که در عربستان سعودی انجام شد، ۳۰ بیمار مبتلا به سرطان کلورکتال از نظر سن، جنس، محل تومور و نوع تومور مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج نشان می‌دهد بیان TNF- $\alpha$  در سلول‌های سرطانی کولورکتال به‌طور چشم‌گیری بالاتر از بافت‌های سالم کلورکتال می‌باشد. بیان ژن TNF- $\alpha$  در سلول‌های سرطانی کولورکتال به‌ویژه در مراحل پیشرفته سرطان، بالاتر می‌باشد.

بررسی اثر مصرف اسید لینولئیک کونژوگه بر فاکتورهای...

CLA فعال می‌شوند و از این طریق سبب توقف رشد و تمایز سلول‌های سرطانی می‌شوند. CLA به‌وسیله تعدیل متابولیسم آراشیدونیک اسید باعث کاهش رشد سلول‌های سرطانی می‌شود.

Kim و همکاران (۴۹) در سال ۲۰۰۳ در کره مطالعه‌ای با هدف بررسی اثر مصرف مکمل اسید لینولئیک کونژوگه بر کاهش شیوع سرطان کلون در رت‌ها انجام دادند. مطالعه روی ۱۲۰ رت نر از نژاد Sprague-Dawley انجام گرفت. تمام رت‌ها ۱۵ میلی‌گرم به‌ازای کیلوگرم وزن ۱ و ۲-دی‌متیل هیدرازین (DMH) را به‌صورت ۲ بار در هفته به‌مدت ۶ هفته دریافت کردند. رت‌ها به‌طور تصادفی به ۲ گروه دریافت‌کننده beef tallow (BT) یا fish oil (FO) تقسیم شدند و هر گروه دوباره به ۲ گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل CLA و یا عدم دریافت آن تقسیم شدند. رژیم شامل: ۲۲ درصد پروتئین، ۵۶/۵ درصد کربوهیدرات، ۱۲ درصد چربی، با یا بدون ۱ درصد CLA می‌باشد. تمام گروه‌ها به‌مدت ۳۰ هفته از رژیم تغذیه کردند. نتایج نشان داد که رت‌هایی که مکمل CLA دریافت کردند و همچنین در گروه دریافت‌کننده FO پیشرفت سرطان کمتر بوده است. همچنین میزان آپوپتوز در گروه‌های دریافت‌کننده رژیم FO و رژیم FO همراه با مکمل CLA (FOC) CLA، و رژیم BT همراه با CLA (BTC) به‌میزان چشم‌گیری بالاتر از گروه BT بود.

در یک مطالعه‌ی کوهورت که Clarsson و همکاران (۵۰) در سال ۲۰۰۵ در سوئد روی ۶۰۷۰۸ خانم ۷۶-۴۰ ساله انجام دادند. نتایج نشان داد، ابتلا به سرطان کولورکتال در افرادی که روزانه بیشتر از ۳ سروینگ پنیر و لبنیات پرچرب مصرف می‌کردند در مقایسه با افرادی که روزانه کمتر از ۱ سروینگ مصرف می‌کردند، کمتر می‌باشد. مصرف اسید لینولئیک کونژوگه به‌طور چشم‌گیری رابطه‌ی معکوس با شیوع سرطان کولورکتال دارد. در واقع مصرف روزانه ۲ سروینگ لبنیات پرچرب، باعث کاهش ۱۳ درصد سرطان کولورکتال گردید. باید توجه داشت که محصولات لبنی، علاوه بر اسید لینولئیک کونژوگه حاوی اسیدهای چرب

اشباع می‌باشند که مصرف بالای آن‌ها می‌تواند باعث اختلالات قلبی و عروقی گردد.

Guidong (۵۱) و همکاران در سال ۲۰۰۷ اثرات ضدتکثیری دو ایزومر C9,T11 CLA و T9,T11 CLA و مخلوط آن‌ها بر سلول‌های Caco2 کلون کارسینوما را بررسی کردند. در این مطالعه ۴ ماده لینولئیک اسید، C9,T11 CLA، T9,T11 CLA (درصد خلوص لینولئیک اسید و CLA ۹۶٪ است) و مخلوط ایزومرهای T9,T11 CLA و C9,T11 CLA به نسبت ۱:۱ حجم-حجم در آزمایشگاه تهیه شدند. حلال CLA و LA اتانول ۹۶٪ است. سلول‌های Caco2 کلون کارسینوما به دو گروه کنترل و مداخله‌ای تقسیم شدند که گروه مداخله‌ای خود به چهار زیرگروه دریافت‌کننده CLA، ایزومر T9,T11 CLA، ایزومر C9,T11 CLA و مخلوط دو ایزومر در غلظت‌های  $\mu\text{mol/l}$  ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ تقسیم شد. به گروه کنترل فقط اتانول ۱٪ اضافه شد، اما به چهار زیرگروه تحت مداخله ۴ ماده‌ی مورد نظر (LA، T9,T11 CLA، C9,T11 CLA، مخلوط دو ایزومر) در چهار مرحله‌ی زمانی و در غلظت‌های مختلف داده شد. اثرات ضدتکثیری چهار ماده در غلظت‌های مشابه باهم مقایسه شد. تمام مواد توانستند مانع تکثیر سلول‌های سرطانی Caco2 شوند. بیشترین اثرات ضدتکثیری به‌ترتیب مربوط به مخلوط دو ایزومر C9,T11 CLA و T9,T11 CLA، سپس ایزومر T9,T11 CLA و پس از آن ایزومر C9,T11 CLA و در نهایت لینولئیک اسید بود. همچنین نتایج نشان داد که فعالیت ضد تکثیری به‌طور خیلی نزدیکی با زمان درمان و غلظت ماده‌ها ارتباط دارد.

Mandir و همکاران (۵۲) در سال ۲۰۰۸ مطالعه‌ای با هدف بررسی اثر CLA بر قطر و تعداد پولیپ‌های روده‌ی رت انجام دادند. در این مطالعه از ۸۰ رت ۶ هفته‌ای APC min+ استفاده شد. به رت‌های گروه‌های مداخله سرطان القاء شد. رت‌ها به ۴ گروه تقسیم شدند. گروه کنترل سالم بودند و رژیم غذایی معمولی دریافت می‌کردند. گروه مداخله‌ی اول رژیم غذایی به‌همراه ایزومر C9,T11 CLA یک درصد، گروه

مداخله‌ی دوم رژیم غذایی به همراه ایزومر T10, C12 یک درصد، گروه مداخله‌ی سوم رژیم غذایی به همراه مخلوطی از ایزومرهای T10, C12 و C9, T11 دریافت کردند. رژیم غذایی به مدت ۶ هفته ادامه داشت و سپس رت‌ها کشته شدند و بافت روده‌ی آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که در تمام رت‌های دریافت‌کننده‌ی CLA، تعداد پولیپ‌های کولون به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت. درحالی‌که افزایش چشم‌گیری در قطر پولیپ‌های کولون رت‌های گروه دریافت‌کننده‌ی مخلوط CLA دیده شد. افزایش قطر پولیپ با رژیم حاوی T10, C12 و رژیم حاوی مخلوط CLA باید مورد توجه قرار گیرد زیرا این دو فرم از CLA به صورت تجاری تهیه شده‌اند. اما ایزومرهای طبیعی آن مانند C9, T11 باعث کاهش تعداد پولیپ‌ها شدند. بنابراین پیشنهاد می‌شود به منظور پیشگیری از سرطان از ایزومرهای طبیعی CLA استفاده شود.

Riera و همکاران (۵۴) در سال ۲۰۱۲ در ایتالیا مطالعه‌ای با هدف بررسی سازوکارهای تنظیم ایمنی در جلوگیری از کولیت وابسته به سرطان کولورکتال با مصرف پروبیوتیک‌ها انجام داد. مطالعه روی ۶۰ موش C57BL/6 وحشی انجام شد. ۲۰ موش رژیم حاوی CLA یک درصد به میزان ۲۰۱g/100g موش رژیم محلول پروبیوتیک VSL#3 و ۲۰ موش به عنوان کنترل در نظر گرفته شد (VSL#3). ترکیب پروبیوتیک تجاری از لاکتوباسیلوس، پلاتاروم، بولگاریس، آسیدوفیلوس، بیفیدوباکتریوم لانگوما، استرپتوکوکوس ترموفیلوس می‌باشد). مکمل CLA شامل ترکیب ۵۰:۵۰ از cis-9, trans-11 CLA و trans-10, cis-12 می‌باشد. مطالعه به مدت ۳۲ روز به طول انجامید. به منظور القاء سرطان در موش‌ها در هفته ششم، ۱۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن آزوکسی‌متان (Azoxymethane) و از هفته هفتم به مدت ۷ روز دکستران سولفات سدیم دو درصد (DSS) دریافت کردند. بررسی‌ها نشان می‌دهد که پروبیوتیک VSL#3 در کاهش التهاب مؤثرتر از CLA بود. در این مطالعه که در هر دو گروه دریافت‌کننده‌ی CLA و VSL#3 شیوع سرطان کولورکتال کاهش پیدا می‌کند و با بیان mRNA, CD36 و PPAR گاما در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی CLA و VSL#3 افزایش پیدا کرد. همچنین فعالیت TNF- $\alpha$  افزایش و COX-2 کاهش یافت.

Shiraiishi و همکاران (۵۳) در سال ۲۰۱۰ در ژاپن مطالعه‌ای با هدف بررسی اثر مصرف رژیم beef tallow همراه با مکمل CLA بر سرطان کولون انجام دادند. در این مطالعه از رت‌های نر با نژاد Sprague Dawley استفاده شد. رت‌ها به سه گروه تقسیم شدند: ۱- گروه دریافت‌کننده‌ی beef tallow ده درصد ۲- گروه دریافت‌کننده‌ی beef tallow+CLA-TG ده درصد ۳- گروه دریافت‌کننده‌ی beef tallow+CLA-FFA ده درصد. رت‌ها در ۷ هفته‌ی آزوکسی‌متان (AOM) را به صورت تزریقی و همچنین هفته‌ی ۱ مرتبه به مدت ۲ هفته، ۱۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن ۱ml سالین فیزیولوژیک دریافت کردند. گروه کنترل فقط سالین فیزیولوژیک دریافت کرد. یک روز پس از تزریق، رت‌ها شروع به دریافت رژیم‌ها کردند و پس از ۱۲ هفته از نظر تشکیل Aberrant (ACFs) crypt foci مورد بررسی قرار گرفتند. در تمام رت‌ها که AOM دریافت کرده بودند افزایش پیدا کرد. ACFs در گروه CLA-TG و CLA-FFA نسبت به beef tallow کاهش پیدا کرد. در گروهی که سالین به تنهایی دریافت کرده بودند، مقدار کمی ACFs در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی beef tallow

در ژاپن مطالعه‌ای با هدف بررسی اثر مصرف رژیم beef tallow همراه با مکمل CLA بر سرطان کولون انجام دادند. در این مطالعه از رت‌های نر با نژاد Sprague Dawley استفاده شد. رت‌ها به سه گروه تقسیم شدند: ۱- گروه دریافت‌کننده‌ی beef tallow ده درصد ۲- گروه دریافت‌کننده‌ی beef tallow+CLA-TG ده درصد ۳- گروه دریافت‌کننده‌ی beef tallow+CLA-FFA ده درصد. رت‌ها در ۷ هفته‌ی آزوکسی‌متان (AOM) را به صورت تزریقی و همچنین هفته‌ی ۱ مرتبه به مدت ۲ هفته، ۱۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن ۱ml سالین فیزیولوژیک دریافت کردند. گروه کنترل فقط سالین فیزیولوژیک دریافت کرد. یک روز پس از تزریق، رت‌ها شروع به دریافت رژیم‌ها کردند و پس از ۱۲ هفته از نظر تشکیل Aberrant (ACFs) crypt foci مورد بررسی قرار گرفتند. در تمام رت‌ها که AOM دریافت کرده بودند افزایش پیدا کرد. ACFs در گروه CLA-TG و CLA-FFA نسبت به beef tallow کاهش پیدا کرد. در گروهی که سالین به تنهایی دریافت کرده بودند، مقدار کمی ACFs در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی beef tallow

جدول ۱- چکیده مطالعات بررسی شده

فرانس	سال	حجم نمونه	نوع نمونه	نتیجه نهایی
۴۹	۲۰۰۳	۱۲۰	رت	رت‌هایی که مکمل CLA دریافت کردند و همچنین در گروه دریافت‌کننده FO پیشرفت سرطان کمتر بوده است. همچنین میزان آپوپتوز در گروه‌های دریافت‌کننده رژیم FO و رژیم FO همراه با مکمل CLA (FOC) و رژیم BT همراه با CLA (BTC) به میزان چشم‌گیری بالاتر از گروه BT بود.
۵۰	۲۰۰۵	۶۰۷۰۸	انسان	مصرف اسید لینولئیک کونژوگه به‌طور چشم‌گیری رابطه‌ی معکوس با شیوع سرطان کولورکتال دارد. در واقع مصرف روزانه ۲ سروینگ لبنیات پرچرب، باعث کاهش ۱۳٪ سرطان کولورکتال گردید.
۴۱	۲۰۰۵	۷۴	انسان	بررسی‌ها نشان می‌دهند که سطح سرمی CRP، TNF- $\alpha$ و IL-6 در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد می‌باشد. همچنین سطح بالای سرمی این سه فاکتور التهابی با اندازه‌ی تومور رابطه‌ی مستقیم داشت. در واقع بالا بودن سطح IL-6 و CRP با کاهش بقاء ارتباط دارد.
۴۲	۲۰۰۸	۱۰۳	انسان	نفوذ میلوپراکسیداز در موکوس بیماران مبتلا به IBD بالاتر می‌باشد همچنین در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تعداد سلول‌های MPO به‌میزان چشم‌گیری بالاتر بود و کارسینوماها بیشترین میزان نفوذ MPO را داشتند.
۵۲	۲۰۰۸	۸۰	رت	تمام رت‌های دریافت‌کننده CLA، تعداد پولیپ‌های کولون به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت. در حالی که افزایش چشم‌گیری در قطر پولیپ‌های کولون رت‌های گروه دریافت‌کننده‌ی مخلوط CLA دیده شد.
۵۳	۲۰۱۰	-	رت	در گروه‌های دریافت‌کننده CLA-TG و CLA-FFA نسبت به beef tallow شیوع سرطان کمتر بود. همچنین شیوع در گروه CLA-FFA کمتر از گروه CLA-TG بود. از نظر آپوپتوز، در گروه AOM فعالیت caspase-۳ کاهش پیدا کرد اما در گروه دریافت‌کننده مکمل CLA-TG و CLA-FFA، فعالیت این آنزیم با یا بدون AOM افزایش چشم‌گیری داشت. افزایش آپوپتوز در گروه CLA-FFA قابل توجه‌تر از CLA-TG بود.
۴۳	۲۰۱۰		رت	اسید لینولئیک کونژوگه باعث کاهش پیشرفت بیماری و کاهش التهاب کولیت و پیشگیری از بروز ادنوکارسینوما در موش‌های با بیان ژن PPAR $\gamma$ فعال شده می‌شود.
۳۱	۲۰۱۱	۸۲	انسان	فعالیت آنزیم‌های کاتالاز، گلوکاتایون ردوکتاز به‌طور چشم‌گیری در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال نسبت به گروه کنترل کاهش پیدا کرد. فعالیت آنزیم سوپراکسید دسموتاز در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بیشتر از گروه کنترل بود و فعالیت آنزیم گلوکاتایون S ترانسفراز تفاوت چشم‌گیری بین گروه‌ها نداشت.
۵۴	۲۰۱۲	۶۰	رت	در هر دو گروه دریافت‌کننده CLA و VSL#3 شیوع سرطان کولورکتال کاهش پیدا می‌کند و با بیان mRNA، CD36 و PPAR گاما در گروه‌های دریافت‌کننده CLA و VSL#3 افزایش پیدا کرد. همچنین فعالیت TNF- $\alpha$ افزایش و COX-2 کاهش یافت.
۳۲	۲۰۱۲	۱۳۵	انسان	سطح پاراکسوناز (PON) در تمام گروه‌ها نسبت به گروه کنترل کاهش پیدا کرد و بیشترین میزان کاهش سطح پاراکسوناز به‌ترتیب در بیماران مبتلا به سرطان سینه، کولورکتال و ریه بود.

ادامه‌ی جدول در صفحه‌ی بعد



ادامه‌ی جدول صفحه‌ی قبل

در مرحله‌ی ۱، ۲ و ۳، فعالیت SOD و TAS value در مراحل مختلف سرطان کولورکتال ارزیابی شدند. در تمام نمونه‌ها فعالیت SOD و TAS در مرحله‌ی ۲ در بالاترین سطح بود و در مرحله‌ی ۵ به‌طور قابل توجهی کاهش پیدا کرد. به‌علاوه TAS در مرحله‌ی ۵ بافت سرطانی پایین‌تر از گروه کنترل بود و فعالیت SOD در مرحله‌ی ۵ در هر دو گروه یکسان بود.	انسان	۲۷	۲۰۱۳	۴
با در نظر گرفتن BMI، مردانی که BMI کمتر از ۲۵ داشتند، اینترلوکین-۶ (IL-6) با سرطان کولورکتال ارتباط داشت اما در مردان با BMI بالای ۲۵، ارتباطی بین IL-6 و خطر سرطان کولورکتال دیده نشد. به‌عبارتی در افراد با BMI < 25، سطح IL-6 بالاتر می‌باشد.	انسان	۸۰۶	۲۰۱۳	۴۴
سطح آنزیم پاراکسوناز (PON) در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال نسبت به گروه کنترل کمتر می‌باشد. وضعیت اکسیدانی (TOS) در بیماران بالاتر از گروه کنترل می‌باشد و سطح آنتی‌اکسیدانی (TAS) در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال کاهش پیدا کرد.	انسان	۷۹	۲۰۱۳	۳۴
CRP و ESR با افزایش خطر سرطان کولورکتال در بیماران مبتلا به التهاب روده (IBD) ارتباط دارد.	انسان	۳۱۴۵	۲۰۱۴	۴۵
TNF- $\alpha$ در سلول‌های سرطانی کولورکتال به‌طور چشم‌گیری بالاتر از بافت‌های سالم کولورکتال می‌باشد. بیان ژن TNF- $\alpha$ در سلول‌های سرطانی کولورکتال به‌ویژه در مراحل پیشرفته سرطان، بالاتر می‌باشد.	انسان	۳۰	۲۰۱۴	۴۶
نتایج نشان می‌دهند که فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) و گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بیشتر از افراد سالم بود.	انسان	۲۰	۲۰۱۵	۳۳

## بحث و نتیجه‌گیری

داشت. در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تعداد سلول‌های MPO به‌میزان چشم‌گیری افزایش و سطح پاراکسوناز (PON) کاهش پیدا کرد. همچنین مطالعات بیان کردند که وضعیت اکسیدانی (TOS) در بیماران بالاتر از گروه کنترل می‌باشد و سطح آنتی‌اکسیدانی (TAS) در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال کاهش قابل توجهی دارد.

مطالعات نشان دادند، دریافت لینولئیک اسید گنژوگه به‌صورت مکمل و یا مصرف مواد غذایی حاوی CLA از طریق افزایش بیان mRNA CD36 و PPAR گاما و کاهش COX-2 در کاهش روند پیشرفت سرطان کولورکتال در بیماران نقش به‌سزایی دارد. همچنین فعالیت فاکتورهای التهابی و اکسیدانی کاهش و فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی را افزایش می‌دهد.

در این مطالعه از ۲۰ مقاله استفاده شده است که یکی از مقالات متاآنالیز می‌باشد. در بررسی انجام شده، تنها یک مقاله ارتباط چشم‌گیری بین فاکتورهای التهابی و خطر سرطان کولورکتال گزارش نکرده است، البته با در نظر گرفتن BMI، مردانی که BMI کمتر از ۲۵ داشتند، اینترلوکین-۶ (IL-6) با سرطان کولورکتال ارتباط داشت اما در مردان با BMI بالای ۲۵، ارتباطی بین IL-6 و خطر سرطان کولورکتال دیده نشد. اما سایر مقالات مورد بررسی بیان کرده‌اند که سطح سرمی CRP، TNF $\alpha$  و IL-6، مالون دی‌آلدهید (MAD)، در بافت‌های سرطانی به‌طور چشم‌گیری افزایش پیدا می‌کند. همچنین سطح بالای سرمی این سه فاکتور التهابی CRP، TNF- $\alpha$  و IL-6، با اندازه‌ی تومور رابطه‌ی مستقیم



## References

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C et al. () Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127: 2893-2917.
2. Dolatkhan R, Somi MH, Jabbarpour Bon-yadi M, Asvadi Kermani I, et al. Colorectal Cancer in Iran: Molecular Epidemiology and Screening Strategies. *Journal of Cancer Epidemiology*. 2015; Article ID 643020, 10 pages.
3. Spunt S, Furman W, La Quaglia M, Bondy M, Goldberg R. Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age. In: SEER AYA monograph. Bethesda (MD): National Cancer Institute. 2008; p123-33.
4. Kocot J, Kielczykowska M, Dabrowski W, et al. Total Antioxidant Status Value and Superoxide Dismutase Activity in Human Colorectal Cancer Tissue Depending on the Stage of the Disease: A Pilot Study. *Adv Clin Exp Med*. 2013; 22(3): 431-437.
5. Carter AB, Misyak SA, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J. Dietary modulation of inflammation-induced colorectal cancer through PPARgamma. *PPAR Res*. 2009; 2009: 498352.
6. Park Y, Storkson JM, Albright KJ, Liu W, Pariza MW. Evidence that the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids*. 1999; 34: 235-41.
7. Nagao K, Inoue N, Wang YM, Yanagita T. Conjugated linoleic acid enhances plasma adiponectin level and alleviates hyperinsulinemia and hypertension in Zucker diabetic fatty (fa/fa) rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 310: 562-6.
8. Dai Y, Qiao L, Chan KW, Yang M, Ye J, Ma J, Zou B, Gu Q, Wang J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma contributes to the inhibitory effects of Embelin on colon carcinogenesis. *Cancer Res*. 2009; 69: 4776-83.
9. Takano S, Kubota T, Nishibori H, Hasegawa H, Ishii Y, Nitori N, Ochiai H, Okabayashi K, Kitagawa Y, et al. Pioglitazone, a ligand for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma acts as an inhibitor of colon cancer liver metastasis. *Anticancer Res*. 2008; 28: 3593-9.
10. Ogino S, Shima K, Baba Y, Nosho K, Ira-hara N, Kure S, Chen L, Toyoda S, Kirkner GJ, et al. Colorectal cancer expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma, (PPARgamma) is associated with good prognosis. *Gastroenterology*. 2009; 136: 1242-50.
11. Pancione M, Forte N, Sabatino L, Tomaselli E, Parente D, Febbraro A, Colantuoni V. Reduced beta-catenin and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression levels are associated with colorectal cancer metastatic progression: correlation with tumor-associated macrophages, cyclooxygenase 2, and patient outcome. *Hum Pathol*. 2009; 40: 714-25.
12. Fujisawa T, Sugiyama M, Tomimoto A, Wada K, Endo H, Takahashi H, Yoneda K, Yoneda M, Inamori M, et al. Inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor gamma promotes tumorigenesis through activation of the beta-catenin/T cell factor (TCF) pathway in the mouse intestine. *J Pharmacol Sci*. 2008; 108: 535-44.
13. Calder PC. Dietary fatty acids and the immune system. *Nutr Rev*. 1998; 56: S70-83.
14. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2008; 52: 885-97.
15. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell*. 1998; 93: 241-52.
16. Thompson EA. PPARgamma physiology and pathology in gastrointestinal epithelial cells. *Mol Cells*. 2007; 24: 167-76.

17. Clark RB, Bishop-Bailey D, Estrada-Hernandez T, Hla T, Puddington L, Padula SJ. The nuclear receptor PPAR gamma and immunoregulation: PPAR gamma mediates inhibition of helper T cell responses. *J Immunol.* 2000; 164: 1364-71.
18. Hontecillas R, Wannemeulher MJ, Zimmerman DR, Hutto DL, Wilson JH, Ahn DU, Bassaganya-Riera J. Nutritional regulation of porcine bacterial-induced colitis by conjugated linoleic acid. *J Nutr.* 2002; 132: 2019-27.
19. McNeel RL, Smith EO, Mersmann HJ. Isomers of conjugated linoleic acid modulate human preadipocyte differentiation. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2003; 39: 375-82.
20. Meadus WJ, MacInnis R, Dugan ME. Prolonged dietary treatment with conjugated linoleic acid stimulates porcine muscle peroxisome proliferator activated receptor gamma and glutamine-fructose aminotransferase gene expression in vivo. *J Mol Endocrinol.* 2002; 28: 79-86.
21. Kohno H, Suzuki R, Yasui Y, Hosokawa M, Miyashita K, Tanaka T. Pomegranate seed oil rich in conjugated linolenic acid suppresses chemically induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Sci.* 2004; 95: 481-6.
22. Bassaganya-Riera J, Reynolds K, Martino-Catt S, Cui Y, Hennighausen L, Gonzalez F, Rohrer J, Benninghoff AU, Hontecillas R. Activation of PPAR gamma and delta by conjugated linoleic acid mediates protection from experimental inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2004; 127: 777-91.
23. Bassaganya-Riera J, Hontecillas R, Beitz DC. Colonic anti-inflammatory mechanisms of conjugated linoleic acid. *Clin Nutr.* 2002; 21: 451-9.
24. Bassaganya-Riera J, Hontecillas R. CLA and n-3 PUFA differentially modulate clinical activity and colonic PPAR-responsive gene expression in a pig model of experimental IBD. *Clin Nutr.* 2006; 25: 454-65.
25. Serini S, Piccioni E, Merendino N, Calviello G. Dietary polyunsaturated fatty acids as inducers of apoptosis: implications for cancer. *Apoptosis.* 2009; 14:135-52.
26. O'Shea M, Bassaganya-Riera J, Mohede IC. Immunomodulatory properties of conjugated linoleic acid. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79:S1199-206.
27. Carter AB, Misyak SA, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J. Dietary modulation of inflammation-induced colorectal cancer through PPARgamma. *PPAR Res.* 2009; 2009: 498352.
28. Yilmaz N, Aydin O, Yegin A, Tiltak A, Eren E. Increased levels of total oxidant status and decreased activity of arylesterase in migraineurs. *Clin Biochem.* 2011; 44(10-11): 832-7.
29. Rothem L, Hartman C, Dahan A, Lachter J, Eliakim R, et al. Paraoxonases are associated with intestinal inflammatory diseases and intracellularly localized to the endoplasmic reticulum. *Free Radic Biol Med.* 2007; 43: 730-9.
30. Skrzydlewska E, Sulkowski S, Koda M, Zalewski B, et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(3):403-406.
31. Maffeia F, Angelonib C, Malagutib M, et al. Plasma antioxidant enzymes and clastogenic factors as possible biomarkers of colorectal cancer risk. *Mutation Research.* 2011; 714: 88- 92.
32. Balci H, Genc H, Papila C, Can G, et al. Serum Lipid Hydroperoxide Levels and Paraoxonase Activity in Patients With Lung, Breast, and Colorectal Cancer. *J Clin Lab Anal.* 2012; 26(3):155-60.
33. Malinowska K, Mik M, et al. Evaluation of antioxidant defense in patients with colorectal carcinoma. *Pol Przegl Chir.* 2015;1;87(7):357-61.
34. Bulbulla E, Eren, Y. Ellidag, O. Z. Oner, C. Sezer, et al. Diagnostic value of thiols, paraoxonase 1, arylesterase and oxidative balance in colorectal cancer in human. *Neoplasma.* 2013;60(4):419-24.



35. Zidi I, Mestiri S, Bartegi A, Amor NB. TNF-alpha and its inhibitors in cancer. *Med Oncol* 2010; 27:185-198.
36. Zins K, Abraham D, Sioud M, Aharinejad S. Colon cancer cell-derived tumor necrosis factor-alpha mediates the tumor growth-promoting response in macrophages by up-regulating the colony-stimulating factor-1 pathway. *Cancer Res*. 2007; 67:1038-1045.
37. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9: 361-371.
38. Choo MK, Sakurai H, Koizumi K, Saiki I. Stimulation of cultured colon 26 cells with TNF-alpha promotes lung metastasis through the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Cancer Lett*. 2005; 230: 47-56.
39. Wang H, Wang HS, Zhou BH, Li CL, Zhang F, Wang XF, Zhang G, Bu XZ, Cai SH, Du J. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) induced by TNF- $\alpha$  requires AKT/GSK-3 $\beta$ -mediated stabilization of snail in colorectal cancer. *PLoS One*. 2013; 8(2):e56664.
40. Degoma EM, Rader DJ. Novel HDL-directed Pharmacologic therapeutic strategies. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8(5):266-277.
41. Nikiteas NI, Tzanakis N, Gazouli M, Rallis G, et al. Serum IL-6, TNF $\alpha$  and CRP levels in Greek colorectal cancer patients: Prognostic implications. *World J Gastroenterol*. 2005;11(11):1639-1643.
42. Roncucci L, Mora E, Mariani F, Bursi S, et al. Myeloperoxidase-Positive Cell Infiltration in Colorectal Carcinogenesis as Indicator of Colorectal Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(9):2291-7.
43. Evans NP, Misyak SA, Schmelz EM, Guri AJ, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J. Conjugated linoleic acid ameliorates inflammation-induced colorectal cancer in mice through activation of PPAR $\gamma$ . *J Nutr*. 2010; 140(3):515-21.
44. Song M, Wu K, Ogino S, Fuchs CS, Giovannucci EL, Chan AT.. A prospective study of plasma inflammatory markers and risk of colorectal cancer in men. *Br J Cancer*. 2013; 14:108(9):1891-8.
45. Ananthakrishnan AN, Cheng SC, Cai T, Cagan A, Gainer VS, Szolovits P, Shaw SY, Churchill S, Karlson EW, Murphy SN, Kohane I, Liao KP. Serum inflammatory markers and risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(8):1342-8.
46. Al Obeed OA, Al khayal KA, Al Sheikh A, et al. Increased expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  is associated with advanced colorectal cancer stages. *World J Gastroenterol*. 2014; 28;20(48):18390-6.
47. Min L, Chen D, Qu L, and Shou Ch. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Polymorphisms and Colorectal Cancer Risk: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014; 9(1): e85187.
48. Palombo JD, Ganguly A, Bistrrian BR, Menard MP. The anti-proliferative effects of biologically active isomers of conjugated linoleic acid on human colorectal and prostatic cancer cells. *Cancer Lett*. 2002; 177(2):163-72.
49. Kim KH, and Park HS. Dietary Supplementation of Conjugated Linoleic Acid Reduces Colon Tumor Incidence in DMHTreated Rats by Increasing Apoptosis With Modulation of Biomarkers. *Nutrition*. 2003; 19: 772-777.
50. Larsson SC, Bergkvist L, and Wolk A. High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82(4):894-900.
51. Huang G1, Zhong X, Cao Y, Chen Y. Antiproliferative effects of conjugated linoleic acid on human colon adenocarcinoma cell line Caco-2. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007; 16 Suppl 1:432-6.
52. Mandir N, Goodlad RA. Conjugated linoleic acids differentially alter polyp number and diameter in the Apc (min/+) mouse model of intestinal cancer. *Cell proliferation*. 2008; 41(2):279-91.

53. Shiraishi R, Iwakiri R, Fujise T, Kuroki T, et al. Conjugated linoleic acid suppresses colon carcinogenesis in azoxymethane-pretreated rats with long-term feeding of diet containing beef tallow. 2010; 45:625–635.
54. Bassaganya-Riera J, Viladomiu M, Pedragosa M, DeSimone C, et al. Immunoregulatory Mechanisms Underlying Prevention of Colitis-Associated Colorectal Cancer by Probiotic Bacteria. PLoS One. 2012; 7(4): e34676.



# The effect of dietary conjugated linoleic acid and assessment of anti-oxidant factors on the risk of developing colorectal cancer

Nasrin Beheshti<sup>1</sup>, Marjan Ajami<sup>2</sup>, Zahra Kamal<sup>3</sup>, Morteza Abdollahi<sup>4</sup>, Seyed Hossein Davoodi<sup>\*5</sup>

## Abstract

**Background:** Colorectal cancer (CRC) is one of the most common types of cancer affecting 1.23 million individuals per year in the world. In recent years Oxidative stress is believed to be one of the risk factors of colorectal carcinogenesis so conjugated linoleic acid is one of products that can decrease oxidant factors and increase anti-oxidant factors level. In recent years Oxidative stress and Chronic inflammation are believed to be two of the risk factors of colorectal carcinogenesis that have an important role in colorectal cancer (CRC). Biological and epidemiological studies indicated that some factors such as diet an life style can prevent incidence of CRC. Conjugated linoleic acid (CLA) is one of the functional lipids and is known to have physiological benefits such as the prevention and attenuation of lifestyle-related Colorectal cancer.

**Methods:** PubMed, Google scholar, ISI web of knowledge and Scopus were searched for studies published between 2000 till 2015. "inflammatory", "anti-oxidant", "Rat", "Conjugated linoleic acid" in combination with "Colorectal", "Cancer" were used as search terms. Clinical trials with high quality and review articles were collected.

**Results and Conclusion:** It is suggested reduction of inflammatory factors level as a key point in controlling cancer is a novel approach to prevent malignancy. For this purpose dietary CLA is suggested as a powerful factor to decrease inflammatory factors and increase anti oxidant factors level.

**Keywords:** Conjugated linoleic Acid, Colorectal cancer, Interleukin 6, Paraxonase, Myeloperoxidase Malondialdehyde, TNF- $\alpha$

1. Master of Science Student in Nutrition, Department of Nutrition and Food Science, Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Department of Food and Nutrition Policy and Planning Research, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Master of Science Student in Nutrition, Department of Nutrition and Food Science, Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Department of Nutrition Research, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
- \*5. Department of Nutrition Research, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\*Corresponding Author: Email: hdavoodi1345@gmail.com