

بررسی ارتباط مصرف لینولئیک اسید کنژوگه و ارتباط بین سطح سرمی ویسفاتین با خطر بروز و پیشرفت سرطان کولورکتال

زهرا کمال^۱، سید حسین داودی^۲، نسرين بهشتی^۱، مرتضی عبداللهی^۲، مرجان عجمی^{۳*}

چکیده

زمینه و هدف: سرطان کولورکتال سومین عامل مرگ ناشی از سرطان در ایران و جهان می‌باشد. بررسی‌های آماری در ایران نشان می‌دهد که سرعت بروز این سرطان در طی سه دهه‌ی اخیر افزایش چشم‌گیری داشته است. هدف از انجام این مطالعه بررسی ارتباط مصرف لینولئیک اسید کنژوگه (conjugated linoleic acid, CLA) و ارتباط بین سطح سرمی ویسفاتین با خطر بروز و پیشرفت سرطان کولورکتال است.

روش بررسی: واژگان کلیدی Conjugated linoleic Acid, Rat, PBEF, Visfatin, NAMPT، در ترکیب با واژگان Neoplasm, Cancer, Colorectal و malignant جهت جستجوی مقالات به زبان انگلیسی در سایت‌های PubMed و Scopus، ISI web of knowledge، google scholar، بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۵ میلادی مورد استفاده قرار گرفت. کارآزمایی‌های بالینی و مقالات مروری با کیفیت مطلوب جمع‌آوری شدند.

یافته‌ها: نتایج حاصل از بررسی مطالعات مختلف نشان می‌دهد که CLA با استفاده از مسیرهای مختلف مانند القای آپوپتوز و تحریک تجمع پروتئین‌های سرکوبگر تومور، تعدیل متابولیسم آراشیدونیک اسید در غشای سلول‌های سرطانی و فعال کردن (PPAR γ) Peroxisome proliferator-activated receptor γ و نیز کاهش تولید واسطه‌های التهابی، می‌تواند مانع بدخیمی و پیشرفت سرطان‌ها از جمله سرطان کولورکتال شود؛ همچنین سطح سرمی ویسفاتین در بسیاری از سرطان‌ها افزایش می‌یابد و این افزایش، ارتباط مستقیمی با افزایش میزان بدخیمی و متاستاز دارد.

نتیجه‌گیری: با توجه به مطالعات مختلف می‌توان نتیجه گرفت که با کنترل ویسفاتین سرمی و سرکوب آن به‌عنوان یک عامل کلیدی در درمان سرطان، می‌توان یک راهکار تازه برای درمان سرطان کولورکتال ارائه داد، از این رو پیشنهاد می‌شود که یکی از مسیرهایی که می‌توان از آن جهت سرکوب و کاهش ویسفاتین سرمی استفاده کرد، استفاده از CLA رژیمی می‌باشد.

کلید واژه‌ها: ویسفاتین، لینولئیک اسید کنژوگه، سرطان کولورکتال، رت

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تغذیه، دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- دانشیار مرکز تحقیقات سرطان، دانشیار گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور و دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳- دانشیار دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی، گروه تحقیقات سیاست‌گذاری تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ایران، تهران، ایران.

*۴- استادیار دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی، گروه تغذیه‌ی بالینی و رژیم درمانی، دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ایران، تهران، ایران.

مقدمه

سرطان کولورکتال سومین عامل مرگ ناشی از سرطان در ایران و جهان می‌باشد. بروز این نوع سرطان در کشورهای در حال توسعه به‌ویژه ایران، در طول سه دهه‌ی گذشته افزایش چشم‌گیری یافته است (۴-۱). با بررسی مطالعات مختلف در می‌یابیم که یکی از ترکیباتی که می‌تواند در پیشگیری از رشد و پیشرفت سرطان کولورکتال مؤثر باشد، CLA است (۵-۸). CLA از اسیدهای چرب امگا ۶ بوده که در اثر بیوهیدروژناسیون ناقص لینولئیک اسید توسط باکتری‌های روده نشخوار کنندگان به‌وجود می‌آید و به‌طور طبیعی در مواد غذایی یافت می‌شود؛ اما عمده‌ترین منابع آن محصولات لبنی و فرآورده‌های غذایی تهیه شده از گوشت حیوانات نشخوار کننده است. با وجود اینکه به‌طور میانگین در هر گرم چربی شیر بین ۵/۵-۳ میلی‌گرم CLA وجود دارد، اما میانگین مصرف آن توسط افراد، کمتر از مقدار مؤثر آن جهت پیشگیری از تومورزایی است، که البته با افزایش منابع حاوی آن، مکمل یاری و غنی‌سازی می‌توان این مشکل را برطرف کرد (۹). مطالعات نشان داده‌اند که CLA اثرات مفیدی برای بدن دارد و احتمالاً خطر ابتلا به سرطان را کاهش می‌دهد (۱۲-۱۰). همچنین CLA با اثرات مفید خود بر روده التهابی، باعث بهبود التهاب و کاهش خطر بروز سرطان کولورکتال شده و به‌علت خاصیت ضد تکثیری آن، می‌تواند به‌عنوان یک راهکار نو به‌صورت درمان تکمیلی برای جلوگیری از تکثیر سلول‌های سرطانی مورد استفاده قرار بگیرد (۱۴، ۱۳، ۸). نتایج حاصل از مطالعات گوناگون نشان داده است که سطح سرمی ویسفاتین در بسیاری از بدخیمی‌ها از جمله سرطان کولورکتال افزایش می‌یابد (۲۰-۱۵).

ویسفاتین یک آدیپوکاین ۲۵ کیلو دالتونی است که از بافت چربی ترشح می‌شود و با نام‌های فسفوریبوزیل

ترانسفراز، Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) و pre-B-cell colony-enhancing (PBEF) factor شناخته می‌شود. افزایش بیان ژن تولید کننده ویسفاتین در سرطان کولورکتال، در پیشروی بدخیمی اثرگذار است به‌طوری‌که باعث افزایش بقای سلول‌های سرطانی در ناحیه‌ی کولورکتال می‌شود و با اندازه‌گیری سطح پلاسمایی آن، به‌عنوان یک بیومارکر، می‌توان میزان بدخیمی و درجه‌ی سرطان را نشان داد (۲۱، ۱۷-۱۵). نتایج چندین مطالعه نشان داده‌است که با سرکوب ویسفاتین، می‌توان برخی از بدخیمی‌ها را در انسان درمان کرد (۲۶-۲۲). هدف از این مطالعه بررسی مقالاتی در زمینه‌ی اثر دریافت CLA و همچنین سطح سرمی ویسفاتین در سرطان کولورکتال است.

مواد و روش بررسی

در راستای تحقق اهداف ذکر شده، واژگان کلیدی Conjugated, Rat, PBEF, Visfatin, NAMPT, linoleic Acid, در ترکیب با واژگان Colorectal Cancer, Neoplasm و malignant جهت جستجوی مقالات به زبان انگلیسی در سایت‌های PubMed و google scholar، ISIwebofknowledge، Scopus بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۵ میلادی مورد استفاده قرار گرفت. براساس جستجوی صورت گرفته از طریق کلید واژه‌ها، تعداد ۳۵۰ مقاله به زبان انگلیسی شناسایی شدند که از این میان ۳۸ مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعات بررسی شده در دو حوزه تأثیر مصرف CLA بر سرطان کولورکتال و بررسی سطح سرمی ویسفاتین در سرطان‌ها و مخصوصاً سرطان کولورکتال می‌باشند.

بررسی ارتباط دریافت CLA با سرطان کولورکتال

Park و همکاران (۱۱) در سال ۲۰۰۱ مطالعه‌ای را طرح‌ریزی کردند که هدف آن بررسی این مسئله است

پیشگیری از بروز سرطان کولون القاء شده به وسیله DMH می شود که یکی از مسیرهای احتمالی آن افزایش میزان آپوپتوز است.

Palombo و همکاران (۱۳) در سال ۲۰۰۲ اثرات ضد تکثیری CLA بر سلول های سرطانی پروستات و کولورکتال را بررسی کردند. نتایج نشان داد که CLA و ایزومرهای آن اثرات ضد تکثیری دارند که میزان اثرگذاری آن ها بستگی به نوع ایزومر و غلظت ایزومرشان دارد. ایزومر CLA 10,c12 یکی از قوی ترین ایزومرها در جلوگیری از تکثیر سلول های سرطانی کولورکتال می باشد. ایزومر CLA 10,c12 القاء کننده آپوپتوز وابسته به کاسپاز در سلول های MIP-101 و PC-3 می باشد. نتایج این مطالعه نشان داد که دو ایزومر c9,t11CLA و c11,t13CLA اثرات ضد تکثیری در محیط *in vitro* دارند و به علت اینکه CLA در جلوگیری از تکثیر سلول های سرطانی نقش دارد، می تواند به عنوان یک درمان تغذیه ای تکمیلی برای افراد در معرض خطر سرطان کولون و پروستات استفاده شود. لینولئیک اسید و سایر اسید چرب های چند غیر اشباع در ساختمان فسفولیپیدهای غشای سلولی و در نتیجه در میانجی گری پاسخ های سلولی و متابولیسم نقش ایفا می کنند. سلول های سرطانی به خاطر تکثیر بالا، دایم نیازمند چربی برای تولید غشای سلول های جدید و تولید انرژی می باشند، در نتیجه استفاده از CLA می تواند به عنوان یک راهکار نو برای جلوگیری از تکثیر سلول های سرطانی باشد. مطالعات *in vivo* و *in vitro* نشان دادند که بر خلاف لینولئیک اسید، CLA مانع از تکثیر سلول های سرطانی در پستان، کولون و پروستات می شوند (۲۷، ۲۸). نتایج این مطالعه نشان می دهد که CLA می تواند به عنوان لیگاند برای هورمون-رسپتور هسته ای مانند PPAR نقش ایفا کند. با فعال شدن PPAR از چندین ژن که در متابولیسم چربی ها و

که آیا CLA/۱ می تواند باعث کاهش خطر بروز تومور در کولون رت های تزریق شده با دی متیل هیدرازین (Dimethylhydrazine, DMH) شود یا خیر. سرطان کولون با تزریق داخل عضلانی ۱۵mg/kg به صورت دوبار در هفته و به مدت ۶ هفته ایجاد شد، کل میزان DMH دریافتی برای هر رت ۱۸۰mg/kg می باشد. ۶۰ رت نر از نژاد اسپراگودالی وارد مطالعه شدند. برای انجام مطالعه دو آزمایش طرح ریزی شد، در آزمایش اول رت ها به دو گروه کنترل و مداخله ای تقسیم شدند، که به گروه کنترل رژیم غذایی فاقد CLA و به گروه مداخله ای رژیم غذایی همراه با CLA/۱ داده شد. ایزومرهای CLA شامل: ۵۰٪/۷٪، C12-T10، ۴۷٪/۲٪، C9-T11، ۰٪/۹٪، Trans-Trans و سایر ایزومرهای CLA بود. هم زمان با شروع تغذیه، تزریق DMH نیز آغاز شد. سپس رت ها پس از ۳۰ هفته از شروع تغذیه کشته شدند و بافت روده ای آن ها در محلول PBS شسته و سپس توسط فرمالین ۱۰٪ فیکس شد. در آزمایش دوم رت ها به صورت تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند، به گروه اول رژیم غذایی فاقد ایزومرهای CLA (C9-TT11/۳۹)، ۰٪/۵۶٪ (T9-C12) و به گروه دوم رژیم غذایی به همراه ۰٪/۱٪ ایزومرهای CLA، به گروه سوم رژیم غذایی به همراه ۱٪/۱٪ ایزومرهای CLA و به گروه چهارم رژیم غذایی حاوی ۱٪/۵٪ از ایزومرهای CLA داده شد و هم زمان نیز تزریق DMH همانند آزمایش اول انجام شد. در این آزمایش رت ها پس از ۱۴ هفته از شروع اولین تزریق و تغذیه کشته شدند و بافت روده ای آن ها شستشو و سپس فیکس شد. نتایج حاصل از آزمایش اول نشان داد که CLA غذایی به صورت چشم گیری باعث کاهش بروز سرطان کولون می شود. نتایج حاصل از مطالعه دوم نشان داد که CLA رژیم می در دوزهای مختلف سبب کاهش سطوح PGE2، TXB2 و آراشیدونیک اسید می شود. در نتیجه می توان گفت که CLA رژیمی باعث

کربوهیدرات‌ها دخالت می‌کنند، رونویسی می‌شود. PPAR آلفا و گاما که از سلول‌های سرطانی ترشح می‌شوند به وسیله CLA فعال می‌شوند. فعال شدن PPAR γ توسط CLA سبب توقف رشد و تمایز سلول‌های سرطانی کولون و پروستات می‌شود. CLA به وسیله تعدیل متابولیسم آراشیدونیک اسید، باعث کاهش رشد سلول‌های سرطانی می‌شود و همچنین تولید PGE2 و LTB4 از ماکروفاژ را تغییر می‌دهد و در نتیجه باعث کاهش واسطه‌های التهابی و در نهایت کاهش سرطان زایی می‌شود (۲۹).

در مطالعه‌ای که Kim و همکاران (۲۸) در سال ۲۰۰۳ انجام دادند، اثرات CLA بر بروز تومور، آپوپتوز، تشکیل ایکوزانوئیدها، ۲۱ دی آسیل گلیسرول (diacyl-glycerol, DAG) و پروفایل لیپیدی در موکوس بافت کولون رت‌های تزریق شده با DMH که با غذاهای مختلفی تغذیه شده بودند بررسی شد. در این مطالعه تعداد ۱۲۰ رت ۷ هفته‌ای از نژاد اسپراگودالی جهت انجام مطالعه انتخاب شدند و در ابتدا به دو گروه ۶۰ تایی تقسیم شدند که یک گروه با پیه گاو و گروه دیگر با روغن ماهی تغذیه می‌شدند، سپس هر گروه نیز خود به دو زیرگروه تقسیم شدند که یکی از زیرگروه‌ها با مکمل CLA و زیرگروه دیگر بدون مکمل CLA تغذیه شدند. همه گروه‌ها به مدت ۳۰ هفته تحت رژیم غذایی خاص خودشان قرار گرفتند. ۱۲٪ کالری رژیم غذایی از چربی تأمین می‌شد که از این مقدار، میزان CLA دریافتی برای زیرگروه‌های دریافت کننده آن ۱٪ بود. همچنین هم‌زمان با شروع رژیم غذایی به رت‌ها به صورت داخل عضلانی، DMH به مدت ۶ هفته تزریق شد تا در نهایت تمامی رت‌ها ۱۸۰ mg/kg DMH دریافت کنند. نتایج نشان داد که میزان بروز تومور در رت‌هایی که با روغن ماهی به همراه مکمل CLA، پیه گاو به همراه مکمل CLA و روغن ماهی بدون مکمل CLA (حاوی امگا۳،

عمدتاً دوکوزاهگزانوئیک اسید) تغذیه شده بودند کاهش یافت، همچنین شاخص‌های آپوپتوتیک نیز افزایش و سطوح ایکوزانوئیدها (PGE2 و TXB2) و DAG در موکوس کولون کاهش یافت. CLA و W3 با تعدیل توزیع آراشیدونیک اسید در غشای سلولی، باعث کاهش بروز تومور و تنظیم پاسخ‌های سلولی (PGE2, TXB2, DAG) می‌شوند که این‌ها معمول‌ترین راه جهت بروز آپوپتوز سلولی و پیشگیری از بروز سرطان کولون هستند. در نتیجه احتمالاً CLA به علت القای آپوپتوز در سلول‌های کولون دارای خواص آنتی کارسینوژنیک است.

در مطالعه‌ی دیگری که توسط Larsson و همکاران (۶) در سال ۲۰۰۵ و در یک مطالعه‌ی کوهورت در سوئد انجام شد ارتباط بین دریافت لبنیات پرچرب و CLA با خطر سرطان کولورکتال بررسی شد. محصولات لبنی با چربی بالا دارای فرآورده آنتی کارسینوژنیک نظیر CLA هستند. هدف این مطالعه بررسی اثرات دریافت بالای چربی رژیمی و CLA بر بروز سرطان کولورکتال می‌باشد. در این مطالعه تعداد ۶۰۷۰۸ زن در محدوده‌ی سنی ۷۶-۴۰ سال که در طرح کوهورت ماموگرافی سوئد شرکت کرده بودند، مشارکت داشتند و اطلاعات آن‌ها توسط FFQ کامل شد. در این مطالعه مشخص شد که زنانی که در روز بیش از ۴ سروینگ از محصولات لبنی پرچرب نظیر ماست و شیر کامل، خامه‌ی ترش، سرشیر و سایر محصولات لبنی پرچرب استفاده می‌کردند نسبت به زنانی که کمتر از یک واحد در روز از محصولات لبنی پرچرب استفاده می‌کردند کمتر مبتلا به سرطان کولورکتال شدند. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که هرچه قدر مصرف محصولات لبنی پرچرب افزایش یابد شانس ابتلا به سرطان کولون کاهش می‌یابد، به طوری که خطر ابتلا به سرطان کولورکتال ۱۳٪ و سرطان کولون دیستال ۳۴٪ کاهش پیدا کرد. نتایج چندین مطالعه‌ی کوهورت آینده‌نگر هم نشان می‌دهد که با مصرف

محصولات لبنی پُرچرب احتمال ابتلا به سرطان کولورکتال کاهش می‌یابد (۲۹، ۳۰).

Kelley و همکاران (۱۰) در یک مطالعه‌ی مروری در سال ۲۰۰۷ نقش ایزومرهای CLA بر سرطان را بررسی کردند. در این مطالعه نتیجه گرفته شد که مصرف مخلوط ایزومرهای CLA باعث کاهش خطر ابتلا به سرطان، پیشرفت آن، متاستاز و بدخیمی تومور می‌شود؛ در واقع CLA سبب تحریک تجمع پروتئین‌های سرکوبگر تومور از جمله P21، P27، P53 (ایجاد وقفه در مرحله‌ی G1-S چرخه سلولی) می‌شود (۳۰). مطالعات نشان دادند که مصرف مخلوط ایزومرهای CLA به حیوانات سبب تعدیل و تسکین سرطان‌زایی شده و مانع رشد چندین نوع از تومورها می‌شود (۱۲). در مطالعه‌ی دیگری دادن CLA به میزان ۱٪ (وزن:وزن) به مدت ۳۰ روز به موش‌ها به‌طور چشم‌گیری سبب کاهش بروز سرطان کولون القاء شده به‌وسیله 1,2DMH در طول ۶ هفته شد (۱۱).

Soel و همکاران (۳۰) در سال ۲۰۰۷ مطالعه‌ی طرح‌ریزی کردند که هدف این مطالعه بررسی اثرات مختلف trans11,cis9 CLA و trans10,cis12 CLA بر روی متاستاز سلول‌های سرطانی کولون در محیط in vitro و in vivo بود. مهاجرت سلولی به‌وسیله ارزیابی Boyden Chamber در سلول‌های SW480 انجام شد. فعالیت MMP9 به‌وسیله زیموگرافی ژلاتین و پروتئین Western blot و سطوح mRNA به‌وسیله آنالیز Western Blot و RT-PCR تعیین شد. در واقع همان متالوپروتئین‌های ماتریکس هستند که در مهاجرت سلولی، آنژیوژنز، بدخیمی و بروز متاستاز نقش دارند. در این مطالعه ایزومرهای CLA برای کشت سلولی با اسیدچرب بدون آلبومین مخلوط شدند و برای MMP9 نیز آنتی بادی تهیه شد. تعدادی موش ۴ هفته‌ای خریداری شد و به‌وسیله رژیم استوک به مدت ۱ هفته

تغذیه شدند؛ سپس موش‌ها به‌صورت انتخاب تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند. گروه کنترل در رژیم غذایی خود هیچکدام از ایزومرهای CLA را دریافت نمی‌کرد، به رژیم غذایی گروه بعدی ایزومر trans11,cis9 به میزان ۱٪ و به رژیم گروه دیگر ایزومر trans10,cis12 به میزان ۱٪ اضافه شد. موش‌ها ۴ هفته با این رژیم تغذیه شدند. نتایج نشان داد که تعداد ندول‌های ریوی به‌طور چشم‌گیری در موش‌های تغذیه شده با CLA نسبت به گروه کنترل کاهش یافت، همچنین CLA trans11,cis9 به‌طور چشم‌گیری مانع مهاجرت سلولی می‌شود در حالی که trans10,cis12 تأثیری بر مهاجرت سلولی نداشت. فعالیت MMP9 به‌طور چشم‌گیری به‌وسیله CLA trans11,cis9 کاهش پیدا کرد اما ایزومر CLA trans10,cis12 اثری بر فعالیت آن نداشت. نتایج این مطالعه نشان داد که رژیم‌های غذایی که شامل trans10,cis12 CLA و trans11,cis9 CLA به میزان ۱٪ هستند به‌صورت برابر در جلوگیری از متاستاز سلول‌های کولون در vivo نقش دارند در حالی که در محیط in vitro تنها ایزومر CLA trans11,cis9 و نه CLA trans10,cis12 از مهاجرت سلول‌های سرطانی کولون ممانعت کرده و باعث مهار MMP9 و در نتیجه مانع متاستاز آن‌ها می‌شوند.

Huang و همکاران (۳۱) در سال ۲۰۰۷ اثرات ضدتکثیری دو ایزومر C9,T11 و T9,T11 CLA و مخلوط آن‌ها بر سلول‌های Caco2 کولون 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 C9,T11 و T9,T11 CLA به نسبت ۱:۱ حجم-حجم در آزمایشگاه تهیه شدند. حلال CLA و LA اتانول ۹۶٪ است. سلول‌های Caco2 کولون کارسینوما به دو گروه کنترل و مداخله‌ای تقسیم شدند که گروه مداخله‌ای

خود به چهار زیرگروه دریافت کننده LA، ایزومر T9, T11، ایزومر CLA C9, T11 و مخلوط دو ایزومر در غلظت‌های ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ تقسیم شد. به گروه کنترل فقط اتانول ۱٪ اضافه شد، اما به چهار زیرگروه تحت مداخله ۴ ماده 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 به ترتیب 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 ضدتکثیری به طور خیلی نزدیکی با زمان درمان و غلظت ماده‌ها ارتباط دارد.

Mandir و همکاران (۲۹) در سال ۲۰۰۸ به بررسی اثر تعدیلی CLA بر تعداد و قطر پولیپ‌های روده‌ای در موش پرداختند. در این مطالعه از ۸۰ موش ۶ هفته‌ای APC min+ استفاده شد که گروه‌های تحت مداخله از لحاظ ژنتیکی تغییر یافته و مبتلا به سرطان شده بودند. موش‌ها به ۴ گروه تقسیم شدند. گروه کنترل که سالم بود و رژیم غذایی معمولی دریافت می‌کرد، گروه مداخله‌ی اول رژیم غذایی به همراه ایزومر C9, T11، گروه مداخله‌ی دوم رژیم غذایی به همراه ایزومر T10, C12، گروه مداخله‌ی سوم رژیم غذایی به همراه مخلوطی از ایزومرهای T10, C12 و C9, T11 دریافت نمودند. رژیم غذایی به مدت ۶ هفته ادامه یافت، سپس موش‌ها کشته شده و بافت روده آن‌ها جهت بررسی برداشته شد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تعداد پولیپ‌های کولون در تمام گروه‌های دریافت کننده CLA به طور چشمگیری کاهش یافت، در حالی که مخلوط CLA به طور چشمگیری باعث افزایش قطر

پولیپ‌ها در کولون موش‌ها شد. افزایش قطر پولیپ با رژیم حاوی T10, C12 و مخصوصاً رژیم حاوی مخلوط CLA باید مورد توجه قرار گیرد چون که این دو فرم از CLA به صورت تجاری تهیه شده‌اند. اما ایزومرهای طبیعی آن مانند C9, T11 باعث کاهش تعداد پولیپ‌ها شد و همچنین قطر پولیپ‌ها را نیز افزایش نداد، پس پیشنهاد می‌شود که جهت پیشگیری از بروز سرطان از ایزومرهای طبیعی CLA استفاده شود.

Shiraishi و همکاران (۳۲) در سال ۲۰۱۰ به بررسی اثرات CLA بر سرطان کولون رت‌هایی که به مدت طولانی تحت رژیم غذایی با پیه گاو و همچنین تزریق آزوکسی متان بوده‌اند، پرداختند. در این مطالعه از تعدادی رت نر ۶ هفته‌ای از نژاد اسپراگودالی استفاده شد. رت‌ها به طور تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند. بعد از یک هفته خوگیری، به رت‌های گروه مداخله، آزوکسی متان به صورت تزریق درون صفاقی به میزان ۱۵ mg/kg یکبار در هفته و به مدت ۲ هفته انجام شد در حالی که رت‌های گروه کنترل فقط تزریق داخل صفاقی نرمال سالین داشتند. یک روز بعد از تزریق آزوکسی متال یا نرمال سالین، رت‌ها رژیم غذایی خود را دریافت کردند. به رژیم غذایی رت‌های گروه کنترل ۱۰٪ پیه گاو، به رژیم غذایی رت‌های گروه مداخله ای اول ۱۰٪ پیه گاو به همراه ترکیب CLA-TG به میزان ۱٪ و به رژیم غذایی رت‌های گروه مداخله ای دوم ۱۰٪ پیه گاو به همراه CLA-FFA به میزان ۱٪ داده شد. تعدادی از رت‌ها ۱۲ هفته پس از اولین تزریق، جهت تشخیص کریپت‌های مشکوک به سرطان کشته شدند (تعداد کریپت‌ها ۱۲ هفته پس از تزریق قابل تشخیص است)، سایر رت‌های باقی مانده ۴۴ هفته پس از اولین تزریق کشته شدند و بافت کولون آن‌ها به دقت خارج و جهت بررسی در فرمالین ۱۰٪ فیکس شد. نتایج حاصل از بررسی کولون رت‌های گروه مداخله‌ی اول و دوم نشان

داد که به دنبال دادن CLA رژیم می میزان کریپت‌های به وجود آمده در اثر تغذیه با پیه گاو و تزریق آزوکسی متان کاهش یافت. بعد از ۴۴ هفته هر دو فرم CLA رژیمی باعث کاهش بروز سرطان کولون شدند و حتی ترکیب CLA+FFA باعث کاهش ۵۰٪ بروز سرطان در مقایسه با ترکیب CLA+TG شد. در نتیجه هر دو فرم CLA رژیمی (CLA+FFA و CLA+TG) سبب سرکوب سرطان کولون از طریق سازوکارهای مختلف در رت‌های تغذیه شده با پیه گاو به مدت طولانی می‌شود و انتظار می‌رود که این نتایج برای انسان هم قابل تعمیم باشند. در مطالعه‌ای که توسط Evans و همکاران (۱۴) در سال ۲۰۱۰ انجام شد اثر ضد التهابی CLA بر سرطان کولورکتال در موش‌های با PPAR γ فعال شده بررسی شد. در این مطالعه یک گروه از موش‌ها فاقد ژن PPAR γ در سلول‌های اپیتلیال و ایمنی بوده و گروه دیگر از لحاظ بیان این ژن فعال بودند. هر گروه از موش‌ها به دو زیرگروه تقسیم شدند که یکی از زیرگروه‌ها به عنوان کنترل در نظر گرفته شد و زیرگروه بعدی تحت رژیم غذایی با CLA (1gr/100gr) قرار گرفت. برای تحریک تومور زایی موش‌ها تحت تزریق با آزوکسی متان و سدیم دکستران سولفات ۲٪ قرار گرفتند. نتایج نشان داد که CLA رژیمی باعث کاهش فعالیت بیماری، کاهش التهاب کولیت و پیشگیری از بروز آدنوکارسینوما در موش‌های با بیان ژن PPAR γ فعال شده می‌شود. همچنین بیان شد که با دادن CLA می‌توان التهاب کولون را کاهش داد و از تشکیل تومور در مسیرهای وابسته به PPAR γ پیشگیری کرد.

بررسی ارتباط ویسفاتین با سرطان کولورکتال

Pilz و همکاران (۳۳) در سال ۲۰۰۷ عملکردهای مختلف ویسفاتین را تحت بررسی قرار دادند. ویسفاتین فاکتور تکثیر B cell در لنفوسیت‌ها می‌باشد که در چربی‌های احشایی وجود دارد و با نام‌های PBEF و

NAMPT هم شناخته شده است. این آدیپوسیتوکین تقلید کننده اثرات انسولین است و در زمان تخریب سلول‌های جزایر لانگرهانس سطح سرمی آن افزایش پیدا می‌کند و در نتیجه با اثر بر رسپتورهای PPAR γ باعث کاهش مقاومت به انسولین می‌شود؛ همچنین در برخی از فعالیت‌های پاتوفیزیولوژیکی همانند پاسخ‌های ایمنی و سرطان نیز نقش مهمی را ایفا می‌کند (۱۶). علی‌رغم مطالعات جدید هنوز نقش ویسفاتین کاملاً شناخته نشده است. برخی از نقش‌های ویسفاتین که به آن اشاره شده است شامل موارد زیر است: از آپوپتوز نوتروفیل‌ها در سپسیس جلوگیری می‌کند و در نتیجه یک دستاورد جدید برای آسیب ریوی حاد است، ویسفاتین در فرایندهای التهابی نقش ایفا می‌کند، در سرطان کولورکتال با دخالت در سیکل سلولی باعث افزایش تکثیر سلول‌های سرطانی می‌شود. در متابولیسم NAD از طریق انتقال گروه فسفوریبوزیل از ۵ فسفوریبوزیل ۱ فسفات به نیکوتین آمید اثر گذار است. دیده شده است که میزان ویسفاتین در سلول‌های سرطان پستان که نسبت به درمان مقاومند بیشتر از حد طبیعی است (۳۵، ۲۰).

Nakajima و همکاران (۱۵) در سال ۲۰۱۰ ارتباط بین آدیپوسایتوکین‌هایی نظیر ویسفاتین و رزیستین را با سرطان کولورکتال بررسی کردند. در این مطالعه سطوح خونی آدیپونکتین، لپتین، رزیستین، ویسفاتین و C-peptide در ۱۱۵ بیمار که به تازگی به وسیله روش‌های بیوپسی و پاتولوژی، سرطان کولورکتال آن‌ها تشخیص داده شده بود و ۱۱۵ فرد سالم به عنوان گروه کنترل بررسی شد. سپس داده‌ها به وسیله روش one-way ANOVA بررسی شد. یافته‌ها نشان داد که سطوح رزیستین و ویسفاتین در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال نسبت به گروه کنترل، افزایش چشم‌گیری داشت؛ همچنین مشخص شد که رزیستین و ویسفاتین

بررسی ارتباط مصرف لینولئیک اسید کنژوگه و ارتباط...

به‌عنوان شناساگرهای قوی برای تشخیص بدخیمی و درجه پیشروی سرطان کولورکتال هستند. سطوح رزیستین و ویسفاتین در بیماران مبتلا به سرطان معده هم افزایش می‌یابد و با پیشرفت سرطان، این افزایش بیشتر هم خواهد شد.

در مطالعه‌ی دیگری که توسط Ghaemmaghami و همکاران (۱۶) در سال ۲۰۱۳ انجام شد بیان ژن ویسفاتین و رزیستین در HCT-116 Colorectal Cancer Cell Line بررسی شد. هدف این مطالعه اینست که نشان دهد آیا خود سلول‌های (HCT-116) سرطان کولورکتال، منشاء ترشح این دو آدیوپکین هستند یا خیر. دیده شد که بیان ویسفاتین در هر دو سطح پروتئینی mRNA و HCT-116 افزایش پیدا می‌کند. این نتایج نشان می‌دهد که سلول‌های HCT-116 به‌صورت درون‌زاد باعث ترشح و بیان ژن ویسفاتین می‌شوند در نتیجه گفته می‌شود که ویسفاتین در سرطان کولورکتال به‌عنوان یک هورمون درون‌ریز عمل می‌کند و خودش به‌عنوان یک کارسینوژن می‌تواند بقای سلول‌های سرطانی را افزایش دهد. برای انجام این مطالعه از بانک سلولی انسیتو پاستور ایران سلول‌های HCT-116 سرطانی اپیتلیال خریداری شد. نتایج نشان می‌دهد که سطح رزیستین و ویسفاتین در سرطان کولورکتال افزایش می‌یابد و می‌تواند به‌عنوان بیومارکر در سرطان کولورکتال استفاده شوند (۳۴، ۱۵). همچنین ژن ویسفاتین تنها توسط سلول‌های سرطانی کولورکتال بیان نمی‌شود بلکه به‌وسیله بافت‌های دیگر هم بیان می‌شود و نیز در شرایط التهابی حتی نوتروفیل‌ها هم برای پیشگیری از آپوپتوز، ویسفاتین تولید می‌کنند. در این مطالعه نشان داده شد که سلول‌های سرطانی HCT-116 سنتز کننده پروتئین ویسفاتین هستند اما منشاء تولید رزیستین نیستند اما دلایل ترشح ویسفاتین توسط سلول‌های سرطانی کولورکتال هنوز کاملاً مشخص

نیست. با وجود اینکه در سلول‌های سرطانی کولورکتال، لنفوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و سایر فاکتورهای میانجیگر سیستم ایمنی حضور دارند، اما حضور ویسفاتین تأثیر مهمی در بروز التهاب و بدخیمی دارد (۱۶).

Chen و همکاران (۱۷) در سال ۲۰۱۳ ارتباط بین سطح ویسفاتین پلازما و خطر بروز سرطان کولورکتال را در بیماران چینی بررسی کردند. هدف این مطالعه بررسی ارتباط بین سطوح ویسفاتین پلازما و خطر بروز سرطان کولورکتال در مراحل اولیه و پیشرفته بیماری بود. در این مطالعه ۳۵۸ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال و ۲۶۸ بیمار در گروه کنترل در محدوده سنی ۳۵ سال یا کمتر، شرکت کردند. بیماران مبتلا به سرطان به دو زیر گروه تقسیم شدند: سرطان اولیه و سرطان پیشرفته. نتایج نشان داد که سطوح ویسفاتین در بیماران با سرطان پیشرفته و اولیه از گروه کنترل بالاتر بود- حتی سطوح ویسفاتین در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته بیشتر از سرطان اولیه بود- و هر چه قدر میزان ویسفاتین پلازما بالاتر باشد، شانس ابتلا به سرطان کولورکتال در مراحل اولیه و پیشرفته بالاتر می‌رود. با اندازه‌گیری سطح سرمی ویسفاتین می‌توان بروز سرطان کولورکتال را در مراحل اولیه و پیشرفته‌ی بیماری تشخیص داد. علاوه بر ویسفاتین، WHR و HOMA-IR نیز به‌صورت چشم‌گیری با سرطان کولورکتال ارتباط دارند. مشخص شده است که سطح بالای ویسفاتین، WHR و HOMA-IR عوامل خطر جدی‌تری نسبت به TG و انسولین ناشتا برای بیماران سرطانی در مراحل اولیه می‌باشد و هر چه نسبت WHR و نه BMI افزایش یابد خطر بروز سرطان کولورکتال نیز افزایش می‌یابد.

Huang و همکاران (۱۸) در سال ۲۰۱۳ اثر ویسفاتین را بر القای بیان ژن SDF-1 (Stromal Cell-Derived Factor-1) توسط بتا اینتگرین ۱ بررسی کردند. چاقی با افزایش خطر سرطان کولورکتال و کولورکتال

پلاسمایی ویسفاتین در بیماران مبتلا به سرطان معده بالاتر از افراد سالم بود همچنین سطوح پلاسمایی ویسفاتین با عمق نفوذ تومور، متاستاز، انتشار درون صفاقی، درجه و سایز تومور ارتباط دارد. نتایج آنالیزهای چندگانه نشان داد که سطوح بالای پلاسمایی ویسفاتین ارتباطی با مرگ ندارد، ولی بعضی دیگر از نتایج نشان می‌دهد که سطوح بالای ویسفاتین پلاسمایی پیشگویی برای میزان بالای مرگ و میر خواهد بود در حالی که نتایج سایر مطالعات نشان می‌دهد که میزان بالای ویسفاتین پلاسمایی پیش‌بینی کننده‌ی بقا نیست. نتیجه‌ی مطالعه حاضر نشان می‌دهد که سطوح پلاسمایی ویسفاتین با درجه و شدت سرطان معده ارتباط دارد.

در مطالعه‌ای که توسط Buldak و همکاران (۲۷) در سال ۲۰۱۵ انجام شد، زیست فراهمی و پاسخ‌های اکسیداتیو سلول‌های سرطانی کولورکتال تحت مداخله با ویسفاتین در محیط *in vitro* بررسی شد. در این مطالعه ابتدا ویسفاتین (خلوص ۹۶-۹۷٪) را در بافر فسفات‌ه سالین PBS (بدون کلسیم و منیزیم) حل کرده و به دور از نور و به صورت تازه در غلظت‌های ۱۰، ۱۰۰ و ۲۵۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر تهیه شد. به سلول‌های سرطانی کولورکتال در غلظت‌های مختلف ویسفاتین اضافه شد و به مدت ۲۴ ساعت کشت داده شدند. به طور کلی مشاهده شد که اضافه کردن ویسفاتین به سلول‌ها و کشت آن‌ها باعث کاهش بقای سلول‌ها در مقایسه با گروه کنترل شد به طوریکه بقای سلول‌ها در غلظت‌های ۱۰، ۱۰۰ و ۲۵۰ کمتر شد، که این امر به دلیل افزایش سطح ROS، MDA و کاهش چشم‌گیر سطح آنتی‌اکسیدان‌ها نظیر کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز بود. ویسفاتین در غلظت‌های ۱۰ و ۱۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر سبب کاهش ROS ها شد، در حالی که در غلظت ۲۵۰ در مقایسه با گروه کنترل تاثیری بر غلظت ROS ها نداشت. ویسفاتین در غلظت‌های ۱۰ و ۱۰۰ باعث

آدنوما ارتباط دارد. چاقی باعث بروز التهاب خفیف و مزمن می‌شود که در نتیجه آدیپوکین‌های پیش التهابی - از جمله ویسفاتین به عنوان میانجی‌گر التهاب - از بافت چربی آزاد می‌شوند که بر روند پیشرفت تومور و متاستاتیک بودن آن، اثرات مخربی بر جای می‌گذارند؛ همچنین گفته شده است که با افزایش سطح التهاب، میزان پیشرفت سرطان کولورکتال نیز افزایش می‌یابد. این مطالعه در سطح *in vivo* انجام شده است. نتایج نشان داد که به دنبال افزایش بیان ژن ویسفاتین در سلول‌های سرطانی کولورکتال، بیان ژن SDF-1 در سلول‌های سرطانی کولون افزایش می‌یابد که همین امر باعث افزایش بدخیمی در کولورکتال می‌شود. همچنین اثر گذاری ویسفاتین بر روی سلول‌های DLD-1 توسط فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی درون سلولی با میانجی‌گری اینتگرین، با پیشرفت چاقی و سرطان کولورکتال ارتباط دارد (۲۰، ۱۸).

Fazeli و همکاران (۲۱) در سال ۲۰۱۳ مطالعه‌ای در مورد جدیدترین آدیپوسیتوکین‌های دخیل در سرطان کولورکتال انجام دادند. در این مطالعه مورد-شاهدی سطح ویسفاتین سرم، آمنتین ۱ و واسپین در ۳۹ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال و ۳۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل اندازه‌گیری و داده‌ها به وسیله ELISA بررسی شد. نتایج نشان داد که سطح سرمی ویسفاتین، آمنتین ۱ و واسپین در گروه مبتلا به سرطان کولورکتال در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود که نشان می‌دهد که این آدیپوکاین‌ها از طریق بعضی از سازوکارها نقش مهمی در پیشرفت سرطان کولورکتال دارند.

Lu و همکاران (۳۵) در سال ۲۰۱۴ ارتباط بین سطح پلاسمایی ویسفاتین با تشخیص سرطان معده را بررسی کردند. سطوح پلاسمایی ۲۶۲ بیمار مبتلا به سرطان معده و ۲۶۲ فرد سالم با استفاده از ارزیابی‌های ایمنی وابسته به آنزیم ارزیابی شد. نتایج نشان داد که سطوح

بررسی ارتباط مصرف لینولئیک اسید کنژوگه و ارتباط...

افزایش فعالیت کاتالاز در سلول‌های سرطانی کولورکتال می‌شود در حالی که در غلظت ۲۵۰ سبب کاهش شدید فعالیت کاتالاز می‌شود. همچنین در غلظت ۱۰ تأثیری بر گلوکوتایون پراکسیداز (GSH-PX) نداشت در حالی که در غلظت ۱۰۰ سبب افزایش فعالیت گلوکوتایون پراکسیداز شد ولی در غلظت ۲۵۰ سبب کاهش چشم‌گیر فعالیت آن شد و نیز در غلظت‌های ۱۰ و ۱۰۰ کاهش چشم‌گیر MDA مشاهده شد درحالی که در غلظت ۲۵۰ سطوح MDA افزایش چشم‌گیری یافت.

در مطالعه‌ای که توسط Neubauer و همکاران (۳۶) در سال ۲۰۱۵ انجام شد، ارتباط بین سطح بیان ویسفاتین در تومورهای کولورکتال و در خون و ارتباط آن با متاستاز، هایپوکسی، IL1 β و آنمی بررسی شد. در این مطالعه ۵۱ نفر بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال انتخاب شده و از بافت آدنوکارسینوما روده‌ی آنها نمونه‌گیری شد و در ۸۰- درجه سلسیوس نگهداری شد. نمونه خونی نیز از ۳۶ نفر از بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و ۵۴ فرد سالم بدون داشتن بیماری التهابی روده یا سندرم روده‌ی تحریک پذیر و... تهیه شد. ویسفاتین در سطوح پروتئینی در ۲۶ بیمار بررسی شد. نتایج نشان داد که بیان ژن ویسفاتین در بافت‌های سرطانی بالاتر از بافت‌های غیرسرطانی بود و هرچه قدر پیشروی سرطان بیشتر می‌شد، بیان این ژن نیز افزایش می‌یافت. همچنین با افزایش بیان ژن ویسفاتین در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال سطح التهاب و هایپوکسی نیز افزایش پیدا می‌کرد؛ از این رو می‌توان ویسفاتین را جهت درمان سرطان مورد هدف قرار داد.

Lv و همکاران (۳۷) در سال ۲۰۱۵ به بررسی اثرات تنظیمی ویسفاتین بر پیشروی تومور و زیست‌فراهمی سلول‌های سرطانی کولورکتال در انسان پرداختند. ویسفاتین (NAMPT) آنزیمی است که باعث تبدیل نیکوتین آمید به NAD می‌شود، NAD در متابولیسم،

تولید انرژی، ترمیم DNA و بقای سلول‌ها نقش دارد. مشخص شده است که NAD turn over و نیاز به انرژی در سلول‌های سرطانی بیشتر از سلول‌های عادی است. این مطالعه در چین انجام شده است. تعداد ۱۱۷ نمونه بافت کولورکتال که به پارافین آغشته شده بودند از ۳۵ بافت کولورکتال نرمال، ۲۵ بافت کولورکتال مبتلا به آدنوما و ۵۷ بافت مبتلا به آدنوکارسینوما تهیه شدند. هیچکدام از بیماران تا قبل از جراحی، رادیوتراپی نداشتند. نمونه‌های بافت کولورکتال فیکس شده در فرمالین و آغشته به پارافین در بخش پاتولوژی بررسی شدند. مقاطع ۴ میکرومتری از این نمونه‌ها با اتوزین و همتوکسیلین جهت بافت‌شناسی و تشخیص نهایی درجه و مرحله‌ی تومور رنگ آمیزی شدند. نتایج رنگ آمیزی برای واکنش‌های ایمنی برای NAMPT در بافت کولورکتال سالم منفی بود و در بافت مبتلا به کولورکتال آدنوما ضعیف و در بافت کولورکتال کارسینوما بسیار قوی بود. نتایج ارزیابی‌های کلینیکی نشان داد که بیان ژن NAMPT با ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژی سرطان کولورکتال همبستگی ندارد. همچنین NAMPT باعث افزایش بقای سلول‌های سرطانی کولورکتال می‌شود درحالی که بعد از اضافه کردن NAMPT inhibitors مانند FK866 سرعت رشد سلول‌ها بعد از ۲۴ ساعت تغییر نکرد اما میزان بقای سلول‌های سرطانی بعد از ۷۲ ساعت کاهش یافت. نتایج نشان می‌دهد که NAMPT به‌علت اینکه در رشد سلول‌های سرطانی نقش به‌سزایی دارد در نتیجه می‌تواند نقش مهمی در تومورزایی کولورکتال داشته باشد.

جدول ۱- چکیده‌ی مقالات بررسی شده

مرجع	مورد تحقیق	نتایج
Kelley و همکاران (۱۰) [۲۰۰۷]	بررسی نقش ایزومرهای (CLA) ایزومر C9,T11 و ایزومر C10,T12 بر سرطان	دادن مخلوطی از ایزومرهای CLA سبب کاهش خطر ابتلا به سرطان، پیشرفت آن، متاستاز و بدخیمی تومور می‌شود.
Palombo و همکاران (۱۳) [۲۰۰۲]	بررسی اثرات ضد تکثیری CLA بر سلول‌های سرطانی پروستات و کولورکتال	CLA و ایزومرهای آن اثرات ضد تکثیری دارند که میزان اثرگذاری آن‌ها بستگی به نوع ایزومر و غلظت ایزومرشان دارد.
Larsson و همکاران (۶) [۲۰۰۵]	بررسی ارتباط بین دریافت لبنیات پرچرب و CLA با خطر سرطان کولورکتال	هرچه قدر مصرف محصولات لبنی پرچرب افزایش یابد شانس ابتلا به سرطان کولون کاهش می‌یابد.
Kim و همکاران (۲۸) [۲۰۰۳]	بررسی اثرات CLA بر بروز تومور، آپوپتوز، تشکیل ایکوزانوئیدها، و ۱ و ۲ دی آسیل گلیسرول (DAG) و پروفایل لیپیدی در موکوس بافت کولون رت‌های تزریق شده با DMH با رژیم‌های غذایی مختلف	CLA به علت القای آپوپتوز در سلول‌های کولون دارای خواص آنتی کارسینوژنیک است.
Soel و همکاران (۳۰) [۲۰۰۷]	بررسی اثرات مختلف ایزومرهای trans10,cis12 CLA و trans11,cis9 CLA بر روی متاستاز سلول‌های سرطانی کولون در محیط <i>in vivo</i> و <i>in vitro</i>	ایزومرهای CLA باعث پیشگیری از متاستاز سلول‌های سرطانی کولون می‌شوند.
Huang و همکاران (۳۱) [۲۰۰۷]	بررسی اثرات ضد تکثیری دو ایزومر CLA C9,T11 و T9,T11 و مخلوط آن‌ها بر سلول‌های کولون کارسینوما	تمام ایزومر ها مانع تکثیر سلول‌های سرطانی Caco2 شدند.
Park و همکاران (۱۱) [۲۰۰۱]	بررسی اثر CLA/1 بر کاهش خطر بروز تومور در کولون رت‌های تزریق شده با DMH	CLA رژیمی باعث پیشگیری از بروز سرطان کولون القا شده بوسیله DMH می‌شود که یکی از مسیرهای احتمالی آن افزایش میزان آپوپتوز است.
Shiraishi و همکاران (۳۲) [۲۰۱۰]	بررسی اثرات CLA بر سرطان کولون در رت‌هایی که به مدت طولانی تحت رژیم غذایی با پیه گاو و تزریق آزوکسی متان بوده‌اند	به دنبال دادن CLA رژیمی میزان کربیت‌های به وجود آمده در اثر تغذیه با پیه گاو و تزریق آزوکسی متان در رت کاهش یافت.
Mandir و همکاران (۲۹) [۲۰۰۸]	بررسی اثر تعدیلی CLA بر تعداد و قطر پولیپ‌های رودهای در موش	ایزومرهای طبیعی CLA و نه مصنوعی آن، باعث کاهش تعداد پولیپ‌های کولون می‌شوند.
Evans و همکاران (۱۴) [۲۰۱۰]	بررسی اثر ضد التهابی CLA بر سرطان کولورکتال در موش‌های با PPAR γ فعال شده	CLA می‌تواند التهاب کولون را کاهش داده و از تشکیل تومور در مسیرهای وابسته به PPAR γ پیشگیری کند.
Buldak و همکاران (۲۷) [۲۰۱۵]	بررسی زیست فراهمی و پاسخ‌های اکسیداتیو سلول‌های سرطانی کولورکتال تحت مداخله با ویسفاتین در محیط <i>in vitro</i>	بیان ژن ویسفاتین در بافت‌های سرطانی بالاتر از بافت‌های غیرسرطانی بود و هرچه قدر پیشروی سرطان بیشتر می‌شد، بیان این ژن نیز افزایش می‌یافت.
Neubauer و همکاران (۳۶) [۲۰۱۵]	بررسی ارتباط بین سطح بیان ویسفاتین در تومورهای کولورکتال و در خون و ارتباط آن با متاستاز، هایپوکسی، IL1 β و آنمی	بیان ژن ویسفاتین در بافت‌های سرطانی بالاتر از بافت‌های غیرسرطانی بود و با پیشروی سرطان، بیان این ژن و سطح التهاب و هایپوکسی نیز افزایش می‌یافت.
Lv و همکاران (۳۷) [۲۰۱۵]	بررسی اثرات تنظیمی ویسفاتین بر پیشروی تومور و زیست فراهمی سلول‌های سرطانی کولورکتال در انسان	NAMPT نقش مهمی در تومورزایی کولورکتال دارد و می‌تواند برای درمان سرطان کولورکتال مورد هدف قرار بگیرد.
Lu و همکاران (۳۵) [۲۰۱۴]	بررسی ارتباط بین سطح پلاسمایی ویسفاتین با تشخیص سرطان معده	سطوح پلاسمایی ویسفاتین با عمق نفوذ تومور، متاستاز، انتشار درون صفاقی، درجه و سایز تومور ارتباط دارد.
Pilz و همکاران (۳۳) [۲۰۰۷]	بررسی عملکردهای مختلف ویسفاتین	متابولیسیم NAD، مقلد اثرات انسولین، نقش در پاسخ‌های ایمنی و افزایش تکثیر سلول‌های سرطانی

ادامه‌ی جدول در صفحه‌ی بعد

ادامه‌ی جدول صفحه‌ی قبل

Ghaemmaghami و همکاران (۱۶) [۲۰۱۳]	بررسی بیان ژن ویسفاتین و رزیستین در HCT-116 Colorectal Cancer Cell Line	سلول‌های سرطانی HCT-116 سنتز کننده پروتئین ویسفاتین هستند که نقش مهمی در بروز التهاب و بدخیمی دارد.
Chen و همکاران (۱۷) [۲۰۱۳]	بررسی ارتباط بین سطح ویسفاتین پلاسما و خطر بروز سرطان کولورکتال در بیماران چینی	سطوح افزایش یافته ویسفاتین یک عامل خطر جدی برای بیماران چینی مبتلا به سرطان کولورکتال در مراحل اولیه و پیشرفته است به طوری که هر چه قدر میزان ویسفاتین پلاسما بالاتر باشد، شانس ابتلا به سرطان کولورکتال در مراحل اولیه و پیشرفته بالاتر می‌رود.
Huang و همکاران (۱۸) [۲۰۱۳]	بررسی اثر ویسفاتین را بر القای بیان ژن SDF-1 توسط بتا اینتگرین	با افزایش بیان ژن ویسفاتین در سلول‌های سرطانی کولورکتال، بیان ژن SDF-1 در سلول‌های سرطانی کولون افزایش می‌یابد که همین امر باعث افزایش بدخیمی در کولورکتال می‌شود.
Fazeli و همکاران (۲۱) [۲۰۱۳]	بررسی جدیدترین آدیپوسیتوکین‌های دخیل در سرطان کولورکتال	سطح سرمی ویسفاتین، آمنتین ۱ و واسپین در گروه‌های مبتلا به سرطان کولورکتال افزایش می‌یابد که همین امر نقش مهمی در پیشرفت سرطان کولورکتال دارد.
Nakajima و همکاران (۱۵) [۲۰۱۰]	بررسی ارتباط بین آدیپوسایتوکین‌هایی نظیر ویسفاتین و رزیستین با سرطان کولورکتال	سطوح رزیستین و ویسفاتین در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال نسبت به گروه کنترل، افزایش چشم‌گیری داشت.

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعاتی که بررسی شد مشاهده شد که CLA می‌تواند از مسیرهای مختلف باعث القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی کولورکتال شده و حتی می‌تواند باعث پیشگیری از بروز سرطان کولون در رت‌های تزریق شده با DMH شود. نتایج سایر مطالعات نشان داد که به‌دنبال مصرف مخلوط ایزومرهای CLA می‌توان از پیشروی چندین تومور پیشگیری کرد؛ همچنین تمام ایزومرهای CLA دارای خواص آنتی کارسینوژنیک می‌باشند که البته یافته‌ها نشان داد که ایزومرهای طبیعی CLA و نه سنتتیک آن دارای خواص ضد سرطانی قوی‌تری هستند که این اثر به مقدار آن‌ها و طول دوره‌ی درمان بستگی دارد (۱۴-۱۲، ۱۰، ۸-۵).

همچنین تمامی مطالعات اظهار داشتند که سطح پلاسمایی ویسفاتین در سرطان‌ها افزایش یافته و هر چه میزان پیشروی و بدخیمی سرطان بیشتر باشد، سطح سرمی این آدیپوکاین افزایش یافته که همین افزایش باعث تحریک بدخیمی می‌شود؛ علی‌رغم مطالعات انجام شده در جهت شناختن مسیرهایی که ویسفاتین با استفاده از آن‌ها، باعث تحریک متاستاز و بدخیمی

می‌شود، اما تا کنون تمام این عوامل و مسیرها به‌طور کامل مشخص نشده‌است. در حال حاضر پژوهشگران، تنها چند دلیل برای این امر مطرح کرده‌اند: ۱- تأمین مداوم سوخت مورد نیاز سلول‌های سرطانی مانند نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید و در نتیجه فراهم سازی انرژی جهت افزایش تکثیر؛ ۲- افزایش طول عمر و بقای سلول‌های سرطانی از طریق دخالت در سیکل سلولی ۳- افزایش بیان ژن SDF1 در سلول‌های سرطانی کولون (۳۷، ۳۳، ۱۸). در نتیجه می‌توان ویسفاتین را به‌عنوان یک عامل کلیدی در درمان سرطان کولورکتال مورد هدف قرار داد (۲۶-۲۱، ۱۷-۱۵).

از این رو با توجه به اثرات درمانی CLA در سرطان و نیز افزایش قابل توجه سطح پلاسمایی ویسفاتین در سرطان کولورکتال، انتظار می‌رود که یکی از مسیرهایی که CLA بتواند از طریق آن از بروز و پیشروی سرطان پیشگیری کند، کاهش سطح پلاسمایی ویسفاتین و به‌دنبال آن کاهش بروز بدخیمی و افزایش آپوپتوز در سلول‌های سرطانی باشد که در این زمینه مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

References

- 1- Dolatkah R, Somi MH, Bonyadi MJ, Asvadi Kermani I, Farassati F, Dastgiri S. Colorectal cancer in iran: molecular epidemiology and screening strategies. *Journal of cancer epidemiology*. 2015;2015:64302.
- 2- Malekzadeh R, Bishehsari F, Mahdavinia M, Ansari R, Epidemiology and Molecular Genetics of Colorectal Cancer in Iran: A Review. *Arch Iranian Med*. 2009;12(2):161-169.
- 3- Rezaianzadeh A, Safarpour AR, Marzban M, Mohagheg AM, A Systematic Review Over the Incidence of Colorectal Cancer in Iran. *Ann Colorectal Res*. 2015;3(1):e25724
- 4- Yazdizadeh B, Jarrahi AM, Mortazavi H, Mohagheghi MA, Tahmasebi S, Nahvijo A, Time trends in the occurrence of major GI cancers in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005;6:130-134
- 5- Norat T, Riboli E. Dairy products and colorectal cancer, A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:1-17.
- 6- Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;82(4):894-900.
- 7- Clement Ip, Sou Fei Chin, Joseph A. Scimeca, Michael W. Pariza, Mammary cancer prevention by conjugated dienoic derivative of linoleic acid, *Cancer Res*. 1991(51)6118-6124.
- 8- Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, et al. Dairy Foods, Calcium, and Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 10 Cohort Studies. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(13):1015-22.
- 9- Chouinard PY, Corneau L, Butler WR, Chilliard Y, JK. Drackley, DE. Bauman ,Effect of dietary lipid source on conjugated linoleic acid concentrations in milk fat. *J Dairy Sci*. 2001;84(3):680-90
- 10-Kelley NS, Hubbard NE, Erickson KL, Conjugated linoleic acid isomers and cancer. *J Nutr*. 2007;137(12):2599-607.
- 11-Park HS, Ryu JH, Ha YL, Park JHY. Dietary conjugated linoleic acid (CLA) induces apoptosis of colonic mucosa in 1,2-dimethylhydrazine-treated rats: a possible mechanism of the anticarcinogenic effect by CLA. *British Journal of Nutrition*. 2007;86(05):549.

مزیت مطالعه

پیشنهاد مسیرهای جدیدی که CLA با استفاده از آن، باعث کنترل و پیشگیری از سرطان کولورکتال می‌شود. مسیر جدیدی که در این مطالعه به آن پرداخته شد؛ کنترل و مهار ویسفاتین سرمی، به‌منظور پیشگیری از بروز بدخیمی و پیشروی سرطان کولورکتال توسط CLA است. همچنین علاوه بر فواید و مزایای مصرف خوراکی CLA، به‌دلیل بی‌خطر و غیر هجومی بودن این نوع روش درمان، می‌توان جهت پیشگیری و کنترل سرطان کولورکتال، براحتی در نمونه‌های انسانی مورد استفاده قرار بگیرد.

محدودیت‌های مطالعه

لازم به ذکر است که برای تعمیم نتایج به جوامع انسانی و دستیابی به نتایج بهتر و دقیق‌تر، لازم است که این مطالعات در نمونه‌های حیوانی و انسانی به‌صورت وسیع و گسترده انجام شود.

- 12-Wahle KW, Heys SD, Rotondo D. Conjugated linoleic acids: are they beneficial or detrimental to health? *Progress in lipid research*. 2004;43(6):553-87.
- 13-Palombo JD, Ganguly A, Bistran BR, Menard MP. The antiproliferative effects of biologically active isomers of conjugated linoleic acid on human colorectal and prostatic cancer cells. *Cancer Letters*. 2002(177):163-172.
- 14-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 PPARgamma. *The Journal of nutrition*. 2010;140(3):515-21.
- 15-Nakajima TE, Yamada Y, Hamano T, Furuta K, Matsuda T, Fujita S, et al. Adipocytokines as new promising markers of colorectal tumors: adiponectin for colorectal adenoma, and resistin and visfatin for colorectal cancer. *Cancer science*. 2010;101(5):1286-91.
- 16-Ghaemmaghami S, Mohaddes SM, Hedayati M, Gorgian Mohammadi M, et al. Resistin and Visfatin Expression in HCT-116 Colorectal Cancer Cell Line. *IJMCM*. 2013;(2):3.
- 17-Chen M, Wang Y, LiY, Zhao L, YeS, Wang S, et al. Association of plasma visfatin with risk of colorectal cancer: An observational study of Chinese patients. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*. 2013.
- 18-Huang WS, Chen CN, Sze CI, Teng CC. Visfatin induces stromal cell-derived factor-1 expression by beta1 integrin signaling in colorectal cancer cells. *Journal of cellular physiology*. 2013;228(5):1017-24.
- 19-Dalamaga M, Karmaniolas K, Papadavid E, Pelekanos N, Sotiropoulos G, Lekka A. Elevated serum visfatin/nicotinamide phosphoribosyl-transferase levels are associated with risk of postmenopausal breast cancer independently from adiponectin, leptin, and anthropometric and metabolic parameters. *Menopause*. 2011;18(11):1198-204
- 20-Shackelford RE, Mayhall K, Maxwell NM, Kandil E, Coppola D. Nicotinamide phosphoribosyltransferase in malignancy: a review. *Genes & cancer*. 2013;4(11-12):447-56.
- 21-Fazeli MS, Dashti H, Akbarzadeh S, Assadi M, Aminian A, Keramati MR, et al. Circulating levels of novel adipocytokines in patients with colorectal cancer. *Cytokine*. 2013;62(1):81-5.
- 22-Shunsuke Okumura, Takaaki Sasaki, Yoshinori Minami, Yoshinobu Ohsaki, Nicotinamide Phosphoribosyltransferase: A Potent Therapeutic Target in Non-small Cell Lung Cancer with Epidermal Growth Factor Receptor-Gene Mutation. *Journal of Thoracic Oncology*, 2012;(7)1.
- 23-Katja Wosikowski, Karin Mattern, Isabel Schemainda, Max Hasmann, et al., a Novel Antitumor Agent, Decreases the Intracellular Nicotinamide Adenine Dinucleotide Concentration and Induces the Apoptotic Cascade in Human Leukemia Cells. *Cancer research*. 2002;62:1057-1062.
- 24-Bajrami I, Kigozi A, Van Weverwijk A, Brough R, et al., Synthetic lethality of PARP and NAMPT inhibition in triple-negative breast cancer cells, *EMBO Mol Med*. 2012; 4:1087-1096.
- 25-Nahimana A, Attinger A, Aubry D, Greaney P, Ireson C, Thougard AV, et al. The NAD biosynthesis inhibitor APO866 has potent antitumor activity against hematologic malignancies. *Blood*. 2009;113(14):3276-86.
- 26-Tian W, Zhu Y, Wang Y, Teng F, Zhang H, Liu G, et al. Visfatin, a potential biomarker and prognostic factor for endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2013;129(3):505-12
- 27-Buldak RJ, Gowarzewski M, Buldak L, Skonieczna M, et al. Viability and oxidative response of human colorectal HCT-116 cancer cells treated with visfatin/ENAMPT in vitro. *Journal of physiology and pharmacology*. 2015; 66(4):557-566.
- 28-Kim KH, Park HS. Dietary supplementation of conjugated linoleic acid reduces colon tumor incidence in DMH-treated rats by increasing apoptosis with modulation of biomarkers. *Nutrition*. 2003;19(9):772-7.
- 29-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.
- 30-Soel SM, Choi OS, Bang MH, Yoon Park JH, Kim WK. Influence of conjugated linoleic acid isomers on the metastasis of colon cancer cells in vitro and in vivo. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2007;18(10):650-7.
- 31-Huang G, 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):432-436.
- 32-Shiraishi R, Iwakiri R, Fujise T, Kuroki T, Kakimoto T, Takashima T, et al. Conjugated linoleic acid suppresses colon carcinogenesis

- in azoxymethane-pretreated rats with long-term feeding of diet containing beef tallow. *Journal of gastroenterology*. 2010;45(6):625-35.
- 33-Pilz S, Mangge H, Obermayer-Pietsch B, Marz W. Visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor: A protein with various suggested functions. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2007;30(2):138-44.
- 34-Frezza EE, Wachtel MS, Chiriva-Internati M. Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut*. 2006;55(2):285-91.
- 35-Lu GW, Wang QJ, Xia MM, Qian J. Elevated plasma visfatin levels correlate with poor prognosis of gastric cancer patients. *Peptides*. 2014;58:60-4.
- 36-Neubauer K, Misa IB, Diakowska D, Kapturkiewicz B, Gamian A, Krzystek-Korpacka M. Nampt/PBEF/visfatin upregulation in colorectal tumors, mirrored in normal tissue and whole blood of colorectal cancer patients, is associated with metastasis, hypoxia, IL1beta, and anemia. *BioMed research international*. 2015;2015:523930.
- 37-Lv X, Zhang L, Zhu Y, Said HM, Shi J, Xu G. Regulative Effect of Nampt on Tumor Progression and Cell Viability in Human Colorectal Cancer. *Journal of Cancer*. 2015;6(9):849-58.

The effect of CLA and Visfatin levels in colorectal cancer

Zahra Kamal¹, Seyed Hasan Davoodi², Nastaran Beheshti¹, Morteza Abdollahi³, Marjan Ajami^{4,*}

Abstract

Background: Colorectal cancer is the third leading cause of death of cancer in Iran and also in the world. The incidence of this cancer in the developing world, especially in Asian countries has increased during the past two decades. The aim of this study was to evaluate the effect of conjugated linoleic acid (CLA) and serum visfatin levels in colorectal cancer. Therefore, it is likely that any complementary treatment with CLA may reduce serum levels of visfatin and thus prevent colorectal cancer progression and malignancy.

Methods: PubMed, Google scholar, ISIwebofknowledge and Scopus were searched for studies published between 2000 till 2015. "NAMPT", "Visfatin", "PBEF", "Rat", "Conjugated linoleic acid" in combination with "Colorectal", "Cancer", "Neoplasm" and "malignant" were used as search terms. Clinical trials with high quality and review articles were collected.

Results: Various studies show that conjugated linoleic acid (CLA) prevents metastasis and progressive cancers especially colorectal cancer by different ways such as inducing apoptosis and aggregating of tumor suppressor proteins, altering arachidonic acid metabolism in cancer cell membrane, inducing PPAR γ and reducing inflammatory mediators. It has been concluded that the serum Visfatin levels increase in different cancers and a positive correlation between serum Visfatin levels and metastasis has been shown.

Conclusion: It is suggested that reduction of serum Visfatin 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 serum Visfatin.

Keywords: Visfatin, Conjugated linoleic Acid, Colorectal cancer, Rat

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. National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3. 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.

*4. 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.

*Corresponding Author: Email: nutritionist80@gmail.com