

## مطالعه سطح سرمی روی و مس و نسبت آنها در افراد مبتلا به سرطان پستان

دکتر نصرت اله ضرغامی: دانشیار گروه بیوشیمی بالینی. مرکز تحقیقات کاربردی داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط  
E-mail: Zarghami@tbzmed.ac.ir

جهانبخش اسدی: دانشجوی Ph.D بیوشیمی بالینی. مرکز تحقیقات کاربردی داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
دکتر امراه بیات: دانشیار گروه جراحی عمومی. بیمارستان امام. دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
دکتر علیرضا استاد رحیمی: استادیار گروه بیوشیمی و تغذیه. دبیر خانه امنیت غذا و تغذیه کشوری. دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
دکتر سلطانه علی محبوب: استاد گروه بیوشیمی و تغذیه. دبیر خانه امنیت غذا و تغذیه کشوری. دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۳/۱۰/۱۲، پذیرش: ۸۴/۱۱/۳

### چکیده

**زمینه و اهداف:** سرطان پستان شایعترین نوع سرطان در زنان است. در شروع تکامل تومورهای پستان ترکیبی 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 روی و مس و نسبت آنها در بیماران مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با گروه شاهد بود.

**روش بررسی:** این مطالعه از نوع موردی-شاهدی بود. دامنه سنی افراد ۵۰-۳۰ سال بوده و تعداد ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۵۰ نفر سالم بعنوان گروه شاهد انتخاب شدند. سرم پس از جداسازی از خون تام، مس و روی آنها به روش جذب اتمی اندازه گیری شد.

**یافته ها:** میانگین مقادیر روی و مس بیماران مبتلا به سرطان پستان به ترتیب  $1/19 \pm 0/48$  /  $1/47 \pm 0/48$  میلی گرم در لیتر بود. از طرفی میانگین مقادیر روی و مس افراد سالم به ترتیب  $1/07 \pm 0/35$  و  $1/09 \pm 0/20$  میلی گرم در لیتر بود. بین میانگین های روی بیماران و شاهد تفاوت معنی داری وجود نداشت ولی میانگین های مس بیماران و شاهد از نظر آماری تفاوت معنی داری وجود داشت ( $p < 0/002$ ). علاوه بر این نسبت مس به روی در گروه بیماران  $1/52$  است و در گروه شاهد نسبت  $1/12$  است که این نسبت هم بین دو گروه 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 پستان، پیش آگهی مناسبی برای تشخیص و درمان آن بیماری باشد.

**کلید واژه ها:** مس، روی، نسبت مس به روی، سرطان پستان

### مقدمه

(۶ و ۲). قطعه انگشت روی با اتصال به قسمتی از DNA باعث کاهش تظاهر ژن آنزیم تلومراز (آنزیمی که باعث نامیرایی سلول های سرطانی می شود) می گردد (۷-۳ و ۲). روی در سلول باعث آزاد شدن سیتوکروم C از میتوکندری می شود و به دنبال آن آنزیم هایی به نام کاسپاز فعال می گردند و در نهایت باعث ایجاد مرگ برنامه ریزی شده سلول (آپوپتوزیس) می شود (۷-۶ و ۲). جمع براینده اعمال سلولی روی کاهش سلول های توموری و کاهش حجم تومور است (۸). به علاوه مس دیگر عنصر کمیاب است که جزئی از حداقل ۹ فاکتور رشد به ویژه فاکتور رشد اندوتلیال رگی<sup>۳</sup> است که همراه با افزایش یون مس در سرم، آغاز پیشرفت تومور و متاستاز از طریق (ایجاد رگهای جدید) باعث رشد تومور و تثبیت آن می شود (۹ و ۸). از طرفی نسبت مس به روی در سرم

سرطان پستان شایعترین نوع سرطان در زنان است (۱). در شروع تکامل تومورهای پستان ترکیبی از عوامل داخلی و خارجی نقش دارند که از جمله این عوامل می توان به عناصر کمیاب اشاره کرد (۲ و ۱). با توجه به نقش عناصر کمیاب به ویژه روی و مس در تغذیه و ارتباط مستقیم آن با ایجاد سرطان، مطالعات زیادی درباره نحوه تومور و یا محدودیت آن به وسیله این عناصر شده است (۳-۱). روی یکی از مهمترین این عناصر است که در ۲۰۰ نوع متالوآنزیم نقش دارد (۱). روی نه تنها در عمل و ساختمان آنزیمها دخالت دارد، بلکه به عنوان آنتی اکسیدان در پروتئینی متالوتنین هم محسوب می شود (۵-۲ و ۲). هم چنین روی به عنوان قسمتی از قطعه انگشت روی<sup>۱</sup> درگیرنده های هورمونی و در پروتئین<sup>۲</sup> APA1 و دیگر اشکال پروتئینی در تنظیم تظاهر ژنی دخالت دارد

1. Motif Zinc Finger

2. Another Partner ARF-1

3. Vessel Endothelial Growth Factor, VEGF

وجود نداشت ( $p < 0/119$ ) ولی بین میانگین های مس بیماران و شاهد از نظر آماری افزایش معنی داری وجود داشت ( $P < 0/002$ ). با مشاهده جدول ۱، نسب مس به روی در گروه بیمار ۱/۵۲ است و در گروه شاهد این نسبت ۱/۱۲ است که این دو نسبت هم، بین دو گروه از نظر آماری افزایش معنی داری داشت ( $P < 0/001$ ).

جدول ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار سطح سرمی روی و مس و نسبت سطح سرمی مس به روی بیماران مبتلا به سرطان پستان و افراد سالم شاهد

متغیر	شاهد ( $n=50$ )	بیمار ( $n=50$ )	P
روی (میلی گرم در لیتر)	$1/07 \pm 0/35$	$0/969 \pm 0/19$	0/119
مس (میلی گرم در لیتر)	$1/09 \pm 0/20$	$1/47 \pm 0/48$	0/002
نسبت مس به روی	۱/۱۲	۱/۵۲	0/001

### بحث و نتیجه گیری

روی و مس تغییراتی را در سطح سرمی بیماران سرطانی پستان دارند (۱۰). روی در ساختار آنتی اکسیدان های پروتئینی به نام متالوتئین و سوپراکسید دیسموتاز ( $Cu/Zn-SOD$ ) باعث کاهش رادیکال های آزاد می شود و این عنصر جزئی اساسی از آنزیم های DNA و RNA پلی مرز است که در رشد سریع بافتی نقش حیاتی دارد و به نظر می رسد در تعدیل و محافظت رشد سلول های طبیعی و سلول های توموری نقش مهمی دارد (۷-۶ و ۲-۳). مس یک کوفاکتور مشترک برای بسیاری از آنزیم ها محسوب می شود و ممکن است، به عنوان کاتالیست در شکل گیری از ROS<sup>۱</sup> و پراکسیداسیون لیپید غشای عمل کند (۹ و ۱۲). در سیتوپلاسم سلول های یوکاریوتی سوپراکسید دیسموتاز ( $Cu/Zn-SOD$ ) یک آنزیم آنتی اکسیدانسی است که روی در جایگاه فعال آن قرار دارد (۱۲). نقش فلزاتی به مانند مس و روی و نسبت این دو عنصر در ارتباط با شروع و پیشرفت سلول های توموری بررسی های زیادی شد (۱۲). در مطالعه ما مقدار روی افراد مبتلا به سرطان پستان کمتر از افراد سالم بود، اما تفاوت ۰/۰۹۸ میلی گرم در لیتر بین دو میانگین از نظر آماری تفاوت معنی داری محسوب نمی شود، این بررسی هم سو با یافته های Yeou-Lih Huang در کشور تایوان و Piccinini در مودنای ایتالیا بوده است (۱۰ و ۱۲). اما Piccinini همان بررسی بر خلاف ما نتیجه گرفت که در سرطان ریه مقدار روی کاهش معنی داری دارد ( $P < 0/005$ ). در تحقیق ما مقدار مس افراد مبتلا به سرطان پستان نسبت به افراد سالم افزایش معنی داری داشت ( $P < 0/001$ ) این بررسی هماهنگ است با بررسی که در شهر مکزیکو و در شانگهای چین بوده است (۱۵-۱۳). از طرفی تحقیقات نشان دادند، نسبت مس به روی دارای اهمیت است، در بررسی انجام شده ما این نسبت با افزایش معنی داری همراه بود ( $P < 0/001$ ). این نتایج تایید کننده بررسی در شهر مکزیکو و در شانگهای چین است (۱۵-۱۳). این امر بیان می دارد که با افزایش مس و یا کاهش نسبت روی به مس همراه با افزایش مالون

ازاهمیت بالایی برخوردار است زیرا که رقابت زیادی بین این دو عنصر برای ورود به سلول های بافت وجود دارد (۱۱-۸). یافته های حاصل از پژوهش هایی که در کشورهای فرانسه و ایتالیا صورت گرفت نشان داد که عنصر روی در میان افراد مبتلا به سرطان نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است و برخلاف مطالعات دیگر که سطح مس چندان تغییر نمی کند بلکه نسبت  $Cu/Zn$  بود که تغییر می کرد، در این مطالعه سطح سرمی مس نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است (۱۰). بررسی روی در سرطان پروستات قبلا در همین آزمایشگاه مطالعه شده است. در بررسی حاضر ارتباط مقادیر روی و مس سرم و نسبت آنها در بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شد.

### مواد و روش ها

در این مطالعه ۵۰ زن مبتلا به سرطان پستان که میانگین سنی آنها ۳۰-۵۰ بودند و گروه دوم زنان سالم بودند که به صورت داوطلبانه در طرح شرکت کردند که میانگین سنی آنها نیز ۳۰-۵۰ بود این افراد به عنوان گروه شاهد (افرادی مشکوک به سرطان پستان بودند که بعد از بیوپسی، جواب پاتولوژی مشخص کرد که آنها مبتلا به این بیماری نیستند) انتخاب شدند. برای مطالعه ۵ میلی لیتر خون از بیماران مذکور (که از نظر آسیب شناسی بالینی بیماری آنها محرز بوده است) و افراد سالم گرفته شد. خون گرفته شده و بلافاصله به آزمایشگاه آورده شد و به وسیله سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی گراد سرم آن جدا شده و در ۸۰- درجه سانتی گراد فریز شد تا بعد از جمع آوری همه نمونه ها اندازه گیری انجام شود، برای اجتناب از آلودگی، در تمام نمونه ها شستشو برای حذف از عناصر فلزی مداخله گر انجام شد. بعد از جمع آوری نمونه ها آماده سازی برای اندازه گیری روی و مس سرم صورت گرفت. ابتدا نمونه های سرم توسط آب دیونیزه شده به مقدار ۱ به ۵ رقیق شد، سپس توسط دستگاه جذب اتمی<sup>۱</sup> مقدار روی و مس اندازه گیری شد. برای کنترل کیفی این آزمایش از مواد مرجع استاندارد استفاده شد. جهت مقایسه نتایج به دست آمده از آزمایش های مربوط به موارد شاهد، از آزمون t برای نمونه های مستقل استفاده شد و سطح معنی داری خطای نوع اول ۰/۰۵ در نظر گرفته شد ( $\alpha = 0/05$ ) که در قسمت نتایج مقادیر p مربوطه ارایه شده است.

### یافته ها

با مشاهده جدول ۱، میانگین مقادیر روی و مس بیماران مبتلا به سرطان پستان به ترتیب  $0/969 \pm 0/19$  و  $1/47 \pm 0/48$  میلی گرم در لیتر بود. از طرفی میانگین مقادیر روی و مس افراد سالم به ترتیب  $1/07 \pm 0/35$  و  $1/09 \pm 0/20$  میلی گرم در لیتر بود. بین میانگین های روی بیماران و شاهد تفاوت معنی داری با آزمون t

فاکتورهای رشد به ویژه فاکتور رشد اندوتلیالی رگی (VEGF, TNF- $\alpha$  و bFGF و اینترلوکین -۱ مورد نیاز است. افزایش یون مس باعث آغاز پیشرفت توموری 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<sup>۱</sup> دارد (۸ و ۱۵). بررسی ها نشان داد که با افزایش نسبت مس به روی ممکن است فرایند تولید رگ های جدید افزایش یابد (۸ و ۱۵). 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 (۸ و ۱۵). بر اساس نتایج بدست آمده می توان پیشنهاد کرد که تغییرات عناصر کمیاب در سطح سرمی در بیماران مبتلا به سرطان پستان پیش آگهی مناسبی برای تشخیص و درمان آن در نظر گرفت. پیشنهاد می شود، تغییرات عناصر کمیاب در سطح بافتی و نقش این عناصر در تغییرات سلولی و مولکولی بافت تومورال مطالعات بیشتری شود.

دیآلدئید پیشرفت پراکسیداسیون لیپیدی و تخریب سیستم آنتی اکسیدانی و تولید رادیکال های هیدروکسیل که باعث حمله به DNA و ایجاد موتاسیون و در نهایت منجر به سرطان می شود (۹ و ۱۶). 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 (۸ و ۱۵). روی با شرکت در ساختار آنتی اکسیدان پروتئینی به نام متالوتئین و گلوپتایون 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 (۹ و ۱۵). هم چنین اهمیت مس به عنوان یک عامل مهم رشد بافت ها به ویژه زمانی که رشد بافت به حد ۲ میلی متر برسد، است (۸ و ۱۵). 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 فرایند

## References

- Holcatova B. Environmental epidemiology of malignancies: The natural European perspective. *Centr. eur. J. publ. Hlt* 1998; **6**(1): 13-17.
- 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)
- Prasad SA, Beck JW, Doerr DT, Shamsa FH, Penny HS, Marks SC, et al. Nutritional and zinc status of head and neck cancer patients: An interpretive Review: *J American Collage Nutr.* 1998; **17**(5): 409-418.
- Nemoto K, Kondo Y, Himeno S, Suzuki Y, Hara S, Akimoto M, et al. Modulation of Telomerase activity by zinc in human prostatic and renal cancer cells: *Biochem Pharma.* 2000; **59**(4): 401-405.
- Powell RS. The antioxidant properties of Zinc: *J Nutr.* 2000; **130**: 1447-54
- 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 Nov; **22**(21): 7385-97.
- Qiang Liu. Zinc Finger Proteins To Study Breast Cancer Angiogenesis: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; **94**(11): 5525-30.
- Brewer JG. Copper Control As An Antiangiogenic Anticancer Therapy: Lessons From Treating Wilson S Disease: *Exp Biol Med (Maywood).* 2001 Jul; **226**(7): 665-73.
- 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 neoplasia and invasive cancer: *Nutr Cancer.* 2003; **47**(2): 126-30
- Piccinini L, Borella P, Bargellini A, Medici CI, Zoboli 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**(1): 23-30.
- Cavallo F, Gerber M, Marubini E, Richardson S, Barbieri A, Costa A, et al. Zinc and copper in breast cancer. A joint study in northern Italy and southern France: *Cancer.* 1991; **67**(3): 738-45.
- 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.
- 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](http://www.coldcure.com/html/anti_ang.html) (Updated: July 15, 2004)
- 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): 447-52.
- Chung Hua, Chung Liu, Tsa Chih. Clinical study on serum copper and zinc levels and copper/zinc ratio in malignant lymphoma: Cancer Hospital, Shanghai University of Medical Sciences. 1988; **10**(5): 335-8.
- 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): 477-81.

17. 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.
18. 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): 426-31.