Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

Evaluation of the Relationship between Peroxisome Proliferator Receptors (PPARα, PPARγ, and PPARδ) Expression and Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Patients with Colorectal Cancer

Musa Yaghoubizadeh[1], Leila Pishkar[2], Gholam Basati[3*]

[1] Dept of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Dept of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran
[3] Dept of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: 10 Novembre 2021
Revised: 13 December 2021
Accepted: 27 December 2021
Published Online: 23 July 2022

**** Correspondence to:***
Gholam Basati
Dept of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
Email: basati-gh@medilam.ac.ir

A B S T R A C T

Introduction: Studies have shown that an increase in carcinoembryonic antigen (CEA) is associated with the progression of colorectal cancer and is considered a sensitive diagnostic factor for CRC. Moreover, the role of peroxisome proliferators (PPARs) has recently been considered in colorectal cancer. This study aimed to investigate the relationship between the expression level of PPARs and CEA level in patients with colorectal cancer.

Material & Methods: In this study, a total of 100 samples of primary tumor tissue along with adjacent healthy tissue samples and serum samples of patients with colorectal cancer who underwent surgery were prepared from the tumor bank of Tehran Cancer Institute in Thran, Iran. The expression level of peroxisome proliferator receptors (PRARs) in tissue samples and CEA level in serum samples were measured, and the relationship between these markers was evaluated as well. The financial support for the study was provided by the Islamic Azad University (grant number 132655).
(Ethic code: 132655)

Findings: The results of this study showed a significant increase in the expression level of PPARs and serum CEA levels in patients with colorectal cancer ($P<0.01$). Although the level of these markers had a significant relationship with the progression and spread of disease in patients ($P<0.01$), no significant relationship was observed between the expression of PPARs and serum CEA in these patients ($P>0.05$).

Discussion & Conclusion: Based on the obtained results, the expression level of PPARs and the serum CEA level are associated with the progression and spread of the disease; however, there is no significant relationship between the expression level of PPARs and the serum CEA level in patients with colorectal cancer.

Keywords: Carcinoembryonic antigen, Colorectal cancer, Peroxisome proliferator receptors

➢ **How to cite this paper**

Yaghoubizadeh M, Pishkar L, Basati Gh. Evaluation of the Relationship between Peroxisome Proliferator Receptors (PPARα, PPARγ, and PPARδ) Expression and Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Patients with Colorectal Cancer. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2022;30(3): 75-87.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.6.9]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.75]

© The Author(s)

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام

JIUMS

P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸

E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

ارزیابی رابطهٔ میان بیان گیرنده‌های فعال‌کنندهٔ تکثیر پراکسی‌زوم (PPARα, PPARγ and PPARδ) و آنتی‌ژن کارسینوامبریونیک (CEA)در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال

موسی یعقوبی‌زاده[۱]، لیلا پیشکار[۲]، غلام بساطی[۳*]

[۱] گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

[۲] گروه زیست‌شناسی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

[۳] گروه بیوشیمی بالینی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۸/۱۹

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۰/۰۹/۲۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۰/۰۶

تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۰۵/۰۱

نویسنده مسئول:

غلام بساطی

گروه بیوشیمی بالینی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

Email:
basati-gh@medilam.ac.ir

چکیده

مقدمه: بر اساس مطالعات موجود، افزایش میزان آنتی‌ژن کارسینوامبریونیک (CEA) با پیشرفت سرطان کولورکتال همراه است و به‌عنوان یک عامل تشخیصی حساس برای CRC در نظر گرفته می‌شود و از سوی دیگر، اخیراً به نقش گیرنده‌های فعال‌کنندهٔ تکثیر پراکسی‌زوم (PPARs) در سرطان کولورکتال توجه شده است. هدف از مطالعهٔ حاضر بررسی رابطهٔ میان میزان بیان PPARs با CEA در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال است.

مواد و روش ها: در این مطالعه، تعداد ۱۰۰ نمونه بافت توموری اولیه به همراه نمونهٔ بافت سالم مجاور آن و نیز نمونهٔ سرمی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال که تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، از بانک تومور انستیتو کانسر تهران تهیه شد. میزان بیان PPARs در نمونه‌های بافتی و میزان CEA در نمونه‌های سرمی بیماران و نیز ارتباط میان این مارکرها ارزیابی گردید.

یافته‌ها: نتایج به‌دست‌آمده از این مطالعه نشان داد که میزان بیان PPARs و نیز میزان سرمی CEA در سرطان کولورکتال به‌طور معناداری افزایش می‌یابد ($P<0.01$). اگرچه میزان این مارکرها در بیماران با پیشرفت و گسترش بیماری ارتباط معنی‌داری نشان داد ($P<0.01$)؛ اما ارتباط معناداری میان میزان بیان PPARs و میزان سرمی CEA در این بیماران دیده نشد ($P>0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری: مطالعهٔ کنونی نشان داد که میزان بیان PPARs و نیز میزان سرمی CEA با پیشرفت و گسترش بیماری مرتبط است؛ اما ارتباط معنی‌داری میان میزان بیان PPARs و میزان سرمی CEA در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال وجود ندارد.

واژه‌های کلیدی: آنتی‌ژن کارسینوامبریونیک (CEA)، سرطان کولورکتال، گیرنده‌های فعال‌کنندهٔ تکثیر پراکسی‌زوم

استناد: یعقوبی‌زاده، موسی؛ پیشکار، لیلا؛ بساطی، غلام. ارزیابی رابطهٔ میان بیان گیرنده‌های فعال‌کنندهٔ تکثیر پراکسی‌زوم (PPARα, PPARγ and PPARδ) و آنتی‌ژن کارسینوامبریونیک (CEA)در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، شهریور ۱۴۰۱؛۳۰(۳): ۸۷-۷۵.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.6.9]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.75]

حق‌مؤلف © نویسندگان

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.6.9]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.75]

مقدمه

سرطان رودهٔ بزرگ (CRC) سومین بدخیمی شایع در سراسر جهان و دومین علت مرگ ناشی از سرطان‌ها در ایالت متحدهٔ آمریکا است و یکی از علل اصلی مرگ ناشی از سرطان محسوب می‌شود (۱). در سال ۲۰۲۰، تقریباً ۹۵۰۱۴۷ نفر مبتلا به CRC تشخیص داده شدند. در این میان، ۲۰۰۵۳ نفر از آنان از دنیا رفتند. بر اساس آمار به‌دست‌آمده، ۹۳۰۱۷ مورد از آنان افراد زیر ۵۰ سال بودند که ۶۴۰۳ نفر آنان به علت بیماری فوت شدند (۲). علاوه بر این، انتظار می‌رود که تا سال ۲۰۳۰ تعداد افراد جدول مبتلا به سرطان رودهٔ بزرگ به ۲/۲ میلیون مورد جدید و ۱/۱ میلیون مورد مرگ افزایش یابد (۳). میزان بالای مرگ‌ومیر منعکس‌کنندهٔ چندین عامل است؛ ازجمله نبودِ علائم آشکار در مراحل اولیهٔ CRC و وجود نداشتن راهبردهای پیشگیری از سرطان در کشورهای درحال‌توسعه که باعث ایجاد فشار اقتصادی و روانی بسیاری برای افراد در سراسر جهان می‌شود (۱).

در ایران نیز طی سال‌های ۱۳۶۵ تا ۱۳۸۶ و حتی در سال‌های اخیر، با بررسی اطلاعات بروز و شیوع سرطان‌ها مشخص شد که سرطان کولورکتال روند افزایشی را نشان داده است، به‌طوری‌که از رتبهٔ نهم در میان ده سرطان شایع در ایران، به رتبهٔ پنجم صعود کرده است (۴). ریسک فاکتورهای متعددی برای این بیماری ذکرشده است که عبارت‌اند از: سن، سابقهٔ خانوادگی، چاقی، سندرم متابولیک، مصرف دخانیات و کبد چرب غیرالکلی، رژیم غذایی سرشار از کالری و فیبر کم، مصرف اندک سبزی‌ها و میوه‌ها، افزایش وزن، کاهش تحرک، بیماری دیابت، بیماری پولیپوز رودهٔ بزرگ و آدنوم‌های رودهٔ بزرگ. گفتنی است که با حذف عوامل خطر قابل‌اصلاح (مانند رژیم غذایی، دخانیات، فعالیت بدنی ناکافی، الکل و چاقی) تا حد بسیاری می‌توان از این بیماری پیشگیری کرد (۵). اگرچه تشخیص حتمی و دقیق و استفاده از روش‌های درمانی آثار مهمی روی درمان CRC دارد، اما نرخ بقای ۵ ساله برای بیماری همچنان پایین است (۶). وجود ناهمگنی ذاتی بالا در تومورهای CRC، راهبردهای تشخیص و درمان را برای این بیماری با مشکل مواجه ساخته است (۷)؛ بنابراین، یافتن بیومارکرهای جدید و بالقوه در تومورزایی ممکن است به کشف، تشخیص و درمان بیماری سرطان رودهٔ بزرگ کمک کند (۶). تومور مارکرها یکی از شاخص‌هایی هستند که در تشخیص، staging و پیش‌آگهی افراد مبتلا به CRC کمک می کند (۸). CEA (carcinoembryonic antigen) از رایج‌ترین تومور مارکرهای شناخته‌شده است که از زمان کشف آن (حدود ۵ قرن پیش) مشخص شد که در بیشتر سرطان‌های انسانی بیان بالایی دارد. CEA به‌عنوان یک عضو از ایمنوگلوبولین‌ها شناخته می‌شود که در اتصالات داخل سلولی مولکول‌ها مؤثر است (۸). این تومور مارکر نقش مهمی در اتصال سلول‌های سرطانی به سلول‌های اپی‌تلیال دارد (۸). ارتباط بسیار نزدیک میان CRC و بیان CEA باعث استفاده از CEA به‌عنوان یک تومور مارکر در این سرطان شده است. اندازه‌گیری سطح CEA در سرم از نظر بالینی مفید و برای تشخیص CRC مؤثر است (۹). سطح افزایش‌یافته CEA با پیشرفت سرطان کولورکتال همراه است؛ بنابراین، یک عامل تشخیصی حساس برای CRC است و بقای کلی را کاهش می‌دهد (۱۰). تومور مارکر CEA به‌منظور تعیین پیش‌آگهی بیماری نیز مؤثر است (۱۱). بر اساس تحقیقات انجام‌گرفته، افراد بیماری که پیش از عمل جراحی، مقدار CEA آنان بالا باشد، پیش‌آگهی بدتری دارند و هنگامی‌که این تومور مارکر پس از عمل جراحی به مقدار اولیه نرسد، نشان‌دهندهٔ نیاز بیمار به بررسی ویژه است (۱۱).

مطالعات متعددی دربارهٔ نقش CEA در سرطان انجام‌گرفته است. در مطالعه‌ای که مولنار و همکارانش انجام دادند، مشخص شد میان مقدار CEA و مراحل سرطان هیچ‌گونه تناسبی وجود ندارد؛ اما افزایش میزان آن به‌منظور بررسی عود بیمار یا متاستاز بیماری مناسب

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام / شهریور ۱۴۰۱، دوره ۳۰، شماره ۳، ۸۷-۷۵

است (۱۲). در سال ۱۹۸۹، کمیته cancer incidence جامعهٔ سرطان آمریکا، روی ۱۷۷۴ بیمار پیش از عمل جراحی مطالعه‌ای انجام داد که مشخص شد، میزان CEA سرم بدون توجه به مرحلهٔ بیماری در موقع تشخیص، تعیین‌کنندهٔ پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال است (۱۳). در تضاد با پژوهش پیشین، بیورکن و همکاران در سال ۲۰۲۱، ۴۸ نشانگر زیستی را با استفاده از پانل ایمونواسی چندگانه در نمونه‌های سرم پیش از عمل از ۳۲۸ بیمار CRC تجزیه‌وتحلیل کردند که بین سال‌های ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۳ در بیمارستان دانشگاه هلسینکی تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند. نتیجهٔ پژوهش آنان نشان داد که از ۴۸ بیومارکر بررسی‌شده، تنها IL-8 به‌عنوان یک عامل پیش‌آگهی مهم برای بیماران CRC در تجزیه‌وتحلیل تک‌متغیره پس از اصلاح برای مقایسه‌های متعدد ظاهر شد (۱۴).

علاوه بر این، یک خانواده از گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای به نام گیرنده‌های فعال‌کنندهٔ تکثیر پراکسی‌زوم (PPARs)، اخیراً به‌عنوان هدف درمانی بالقوه‌ای برای بیشتر بدخیمی‌ها، ازجمله سرطان رودهٔ بزرگ مورد توجه قرار گرفته است (۱۵). گیرنده‌های فعال‌کنندهٔ تکثیر پراکسی‌زوم‌ها علاوه بر نقش مهمی که در متابولیسم گلوکز و چربی ایفا می‌کنند، به‌عنوان عامل رونویسی فعال‌کنندهٔ لیگاند، نقش‌های دیگری نیز در پروسه‌های سلولی مانند تمایز سلولی، تکثیر، بقا، آپوپتوز و مرگ دارند (۶). با توجه به آنکه تومورهای فراوانی به علت تنظیم نکردن این پروسه‌های سلولی و اختلالات متابولیکی ایجاد می‌شوند که با افزایش ریسک سرطان همراه هستند؛ بنابراین، نقش PPARs در بیولوژی سرطان تعجب‌آور نیست (۱۶).

خانوادهٔ گیرنده‌های فعال‌کنندهٔ تکثیر پراکسی‌زوم‌ها (PPARs) از سه عضو PPARα، PPARß/ δ و PPARγ تشکیل‌شده است (۱۷). هر PPAR نقش‌های فیزیولوژیکی متمایزی بازی می کند؛ همچنین لیگاند اختصاصی و توزیع بافتی متفاوتی نیز دارد (۱۸). هر سه گیرندهٔ PPAR در بسیاری از بافت‌ها و سلول‌های بدن یافت می‌شوند (۱۴). ارتباط بیولوژیکی بسیاری میان PPARها و سرطان دستگاه گوارش وجود دارد. با وجود این، عملکرد دقیق آن‌ها در آنکوژنز دستگاه گوارش نیازمند مطالعات بیشتری است (۱۹). بر اساس یک مطالعه، در بیماران مبتلا به سرطان لوزالمعده، افزایش بیان PPARα و ارتباط آن با پیش‌آگهی نامطلوب، شواهد مهمی را دربارهٔ سرطان‌زایی این گیرنده ارائه داده است (۱۸). با توجه به مطالعات انجام‌گرفته، مشخص‌شده است که PPARα با همکاری آنزیم HMGCS2 فعالیت رونویسی آنکوژن Src را افزایش می‌دهد که درنتیجه، به حملهٔ سلول‌های سرطانی و متاستاز در CRC و کارسینوم سلول سنگ فرشی دهانی منجر می‌شود (۲۰). علاوه بر این، سرکوب آنتاگونیستی PPARα و PPARγ در رده‌های سلولی پانکراس و CRC، آثار سمیت سلولی را به روش وابسته به دوز نشان داد (۲۱). با این حال، شواهد متناقضی در ارتباط با بیان نابجای PPARγ در CRC وجود دارد. در برخی مطالعات ثابت شده که PPARγ در پیشرفت CRC مؤثر است (۲۳و۲۲). اخیراً نیز برخی مطالعات نشان داده‌اند که PPARγ در جهت مخالف عمل می کند و مانع رشد و پیشرفت CRC می‌شود (۲۶-۲۴). نقش PPARγ در تومورزایی بسیاری از سرطان‌ها، به‌ویژه CRC، اغلب به آثار التهابی آن نسبت داده‌شده است (۶). اگرچه بیان بیش‌ازحد PPARγ در CRC توسط مطالعات مختلف گزارش‌شده است، اما چندین مطالعهٔ متضاد دیگر نیز اثر سرکوب تومور را برای آن گزارش کرده‌اند (۶). برخی از محققین دریافته‌اند که PPARγ، در ۲۲ درصد از CRC بیان دارد؛ همچنین بیان PPARγ با پیش آگهی بهتر، صرف‌نظر از سایر متغیرها همراه است (۱۵)، اگرچه مطالعات دیگر نتایج متضادی را ذکر کرده‌اند که نشان‌دهندهٔ ارتباط بیشتر PPARها با پیش‌آگهی بیماری است (۱۵). بیان ایمونوهیستوشیمیایی PPARA (آلفا) در متاستاز کبدی رودهٔ بزرگ با بقای کلی بدتر، در مقایسه با مواردی که این ژن را بیان نمی‌کنند، همراه بوده است.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.6.9]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.75]

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.6.9]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.75]

این ارتباط برای PPARG تأیید نشده است. PPARD (دلتا) تومورزایی را ایجاد می‌کند و احتمالاً از نظر بالینی مرتبط است و افزایش بیان PPARD و COX-2 در بافت‌های تومور با پیش‌آگهی بدتر در بیماران مبتلا به CRC ارتباط دارد (۱۵). مطالعات به‌وضوح دربارهٔ نقش واقعی PPAR در سرطان‌زایی موافق نیستند؛ اما آن‌ها شواهد و نظریه‌هایی را ارائه می‌دهند که از هر دو فعالیت ضدسرطان و پیش‌سرطان‌زایی پشتیبانی می‌کنند.

با توجه به اینکه اتفاق‌نظر دربارهٔ تنظیم یا کاهش تنظیم PPAR در CRC وجود ندارد، هدف از مطالعهٔ حاضر از یک‌سو، یافتن شواهد بیشتر دربارهٔ پاتوفیزیولوژی دقیق PPARها در یک وضعیت بالینی مرتبط بوده است؛ بنابراین، بیان PPAR در بافت‌های توموری بیماران CRC و ارتباط آن‌ها با پیشرفت و پیش‌آگهی سرطان بررسی شد؛ از سوی دیگر، با توجه به آنکه مطالعات متعدد و متناقضی در ارتباط با نقش CEA در CRC و سایر سرطان‌ها وجود دارد، هدف از مطالعه پیش رو، ارتباط میزان بیان PPARها (PPARα، PPARγ و PPARδ) با تومور مارکر CEA در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بوده است.

مواد و روش ها

جمعیت پژوهش و جمع آوری داده‌ها: در این مطالعه تعداد ۱۰۰ نمونه بافت توموری اولیه به همراه نمونهٔ بافت سالم مجاور آن (به‌عنوان نمونهٔ کنترل که به فاصلهٔ بیش از ۵ سانتی‌متر از بافت سرطانی فاصله داشت)، حاصل از مبتلایان به سرطان کولورکتال که در فاصلهٔ زمانی دی‌ماه سال ۱۳۹۲ تا خردادماه سال تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، از تومور بانک انستیتو کانسر مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) دانشگاه علوم پزشکی تهران تهیه گردید. پیش از انجام عمل جراحی، میزان ۵ سی‌سی خون برای اندازه‌گیری تومور مارکر CEA از هرکدام از بیماران گرفته و به آزمایشگاه مربوطه ارسال شد. نمونهٔ خون بلافاصله سانتریفیوژ گردید و نمونهٔ سرمی برای آنالیز آزمایشگاهی فریز و نگهداری شد. میزان تومور مارکر توسط روش الایزا و با استفاده از کیت کمپانی CanAg اندازه‌گیری گردید.

تمام نمونه‌های بافتی پس از عمل جراحی به‌سرعت در نیتروژن مایع منجمد شدند و سپس برای انجام آزمایش‌های بعدی در دمای ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری گردیدند. اطلاعات دموگرافی (سن، عمل جراحی و جنسیت) و کلینیکوپاتولوژی (مکان و سایز تومور، grade و مرحله‌بندی بیماری با روش TNM، غدد لنفاوی و تهاجم عروقی و متاستاز) مربوط به بیماران از اسناد پزشکی آنان به‌دست آمد. گفتنی است بیمارانی که تحت درمان‌های دیگر مانند رادیوتراپی یا شیمی‌درمانی بودند و همچنین سایر بدخیمی‌ها و بیماری‌ها (یرقان، سیروز، سنگ کیسه صفرا، پانکراتیت و بیماری‌های التهاب روده) را داشتند، از مطالعه حذف شدند. به‌منظور رعایت قوانین اخلاق زیستی، رضایت‌نامهٔ کتبی آگاهانه و امضای هرکدام از بیماران دریافت گردید. با پیگیری به‌عمل‌آمده، بیماران ۵ سال اول پس از عمل جراحی زنده مانده‌اند. طرح مطالعه و دستورالعمل‌های مربوطه توسط کمیتهٔ اخلاق تحقیقاتی دانشگاه آزاد اسلامی تأیید شد.

استخراج RNA: RNA کل تومور و بافت‌های طبیعی مجاور آن (۲ میلی‌گرم از هر نمونه بافت) توسط ترایزول و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده (اینویتروژن، آمریکا) جداسازی گردید. به‌منظور از بین بردن هرگونه آلودگی احتمالی به DNA ژنومی، کل نمونه‌های جداشدهٔ RNA، تحت هضم DNase (کیت DNase، Qiagen، Hilden، آلمان) قرار گرفتند. کمیت و خلوص RNA به کمک دستگاه اسپکتروفتومتر، نانودراپ ۲۰۰۰ (Thermo Scientific)، با نسبت جذب ۲۸۰/۲۶۰ تجزیه‌وتحلیل شد. با کمک ژل الکتروفورز (آگارز)، کیفیت و یکپارچگی RNA استخراج‌شده بررسی گردید.

سنتز cDNA: پس از تأیید کمیت و کیفیت RNAهای استخراج‌شده، واکنش رونویسی معکوس صورت گرفت. به همین منظور، میزان ۱ نانوگرم از نمونهٔ RNA تام توسط

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام / شهریور ۱۴۰۱، دوره ۳۰، شماره ۳، ۸۷-۷۵

رونویسی معکوس به cDNA (Prime- ScriptTM 1st Strand cDNA Synthesis Kit (Takara, Otsu, Japan) تبدیل شد. همهٔ مراحل توسط محلول‌ها و وسایلی تحت شرایط عاری از RNA انجام گرفت. نمونه‌های cDNA تولیدشده در دمای ۲۰- درجهٔ سانتی‌گراد، به‌منظور انجام آزمایش‌های بعدی (qRT-PCR)، نگهداری گردیدند.

انجام RT-PCR: cDNAهای ایجادشده در مرحلهٔ پیش، با کمک مخلوط مسترمیکس سایبرگرین (RT2 SYBR Green ROX qPCR Mastermixes, Qiagen) طبق دستورالعمل شرکت سازنده، توسط دستگاه ریل تایم (Bioneer, Daejeon, Korea) تکثیر شدند. مخلوط واکنش qRT-PCR حاوی ۱ میکرولیتر cDNA (۵ نانوگرم در میلی‌لیتر)، ۱۲/۵ میکرولیتر RT2 SYBR Green Mastermix، ۲ میکرولیتر پرایمرهای مربوطه (۱۵۰ نانومتر) و ۸/۵ میکرولیتر آب عاری از RNase در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر بود. همهٔ واکنش‌های qRT-PCR به‌صورت سه‌تایی و تحت شرایط دمایی زیر اجرا شدند: مرحلهٔ اول در ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه و به دنبال آن، ۴۰ سیکل در ۹۴ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و درنهایت هم ۶۰ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه. یک واکنش کنترل کیفی منفی (بدون cDNA) نیز هم‌زمان با انجام واکنش‌های RT-PCR صورت گرفت. پرایمرهای طراحی‌شده RT-PCR با استفاده از نرم‌افزار primer vol.3 طراحی گردیدند (جدول شمارهٔ ۱). در این مطالعه، بتا-۲-میکروگلوبولین (β2M) به‌عنوان ژن مرجع استفاده شد که داده‌های qRT-PCR حاصل از آن نرمال گردیدند. نمودار تکثیر سیکل آستانه (Ct) که در آن سیگنال فلورسانس از میانگین نویز پس‌زمینه عبور می‌کند، به‌طور خودکار با استفاده از نرم‌افزار سیستم RT-PCR، تعیین شد. در پایان واکنش qRT-PCR، اختصاصیت محصولات تکثیرشده با تجزیه‌وتحلیل منحنی ذوب تأیید گردید. پیش از انجام روش اصلی qRT-PCR، یک مجموعه رقت از cDNAهای مطالعه‌شده (PPARα، PPARγ و PPARδ) همراه با cDNA ژن مرجع (β2M) به‌منظور کالیبراسیون تحت تکثیر توسط qRT-PCR قرار گرفتند. با توجه به منحنی‌های کالیبراسیون رسم‌شده مشخص گردید که بازده تکثیر cDNAها بسیار نزدیک به ژن کنترل داخلی هستند (به‌ترتیب ۱/۰۱، ۰/۹۸، ۰/۹۹ و ۱/۰۰ برای PPARα، PPARγ، PPARδ و β2M). سطح بیان نرمال مقایسه‌ای PPARها در تومورها نسبت به بافت‌های طبیعی مجاور که به‌عنوان fold change گزارش‌شده است، با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه گردید.

آنالیز آماری: همهٔ داده‌ها با نرم‌افزار SPSS vol.22 (SPSS Inc، Chicago، IL، USA) تجزیه‌وتحلیل آماری شدند. مقایسهٔ میان بافت تومور و بافت‌های طبیعی برای مقادیر بیان نسبی PPAR ها با استفاده از آزمون Wilcoxon signed-rank صورت گرفت. اختلاف

جدول شمارهٔ ۱. توالی پرایمرهای طراحی‌شده برای **RT-PCR**

ژن	توالی پرایمر	Tm (°C)	طول قطعه(bp)
PPARα	F: ACTCTTGCGAGGGATCTCGG	61.39	198
	R: GGAAAGGGCAAGTCCCGATG	61.03	
PPARγ	F: GGAAGGTGGGTGTGTAGTCG	60.04	168
	R: GCAGAAATGCAGGCTTCTGG	59.83	
PPARδ	F: AAGCAGTTGGTGAATGGCCT	60.18	157
	R: GGGTAACCTGGTCGTTGAGG	60.04	
β2M	F: GGCATGGTTGTGGTTAATCTGG	59.83	194
	R: AGGCCCTTTACACTGTGAGC	59.96	

PPAR; peroxisome proliferator-activated receptors, β2M; beta-2-microglobulin, F; forward primer, R; reverse primer, Tm; melting temperature

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.6.9]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.75]

آماری معنی‌دار بین ۲ و بیش از ۲ گروه از بیماران، به‌ترتیب با آزمون‌های Mann-Whitney U و ruskal-Wallis تعیین گردید. آثار بقای کلی بیان PPAR در بافت‌های تومور با استفاده از روش Kaplan-Meier و آزمون log-rank ارزیابی شد. رگرسیون کاکس تک‌متغیره و چندمتغیره نیز برای تعیین اینکه آیا بیان PPAR در بافت‌های تومور قادر است به‌عنوان عامل‌های پیش‌آگهی مستقل برای CRC به کار رود، استفاده گردید. گفتنی است که سطح معناداری برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها به‌عنوان P<0.05 تعیین شد.

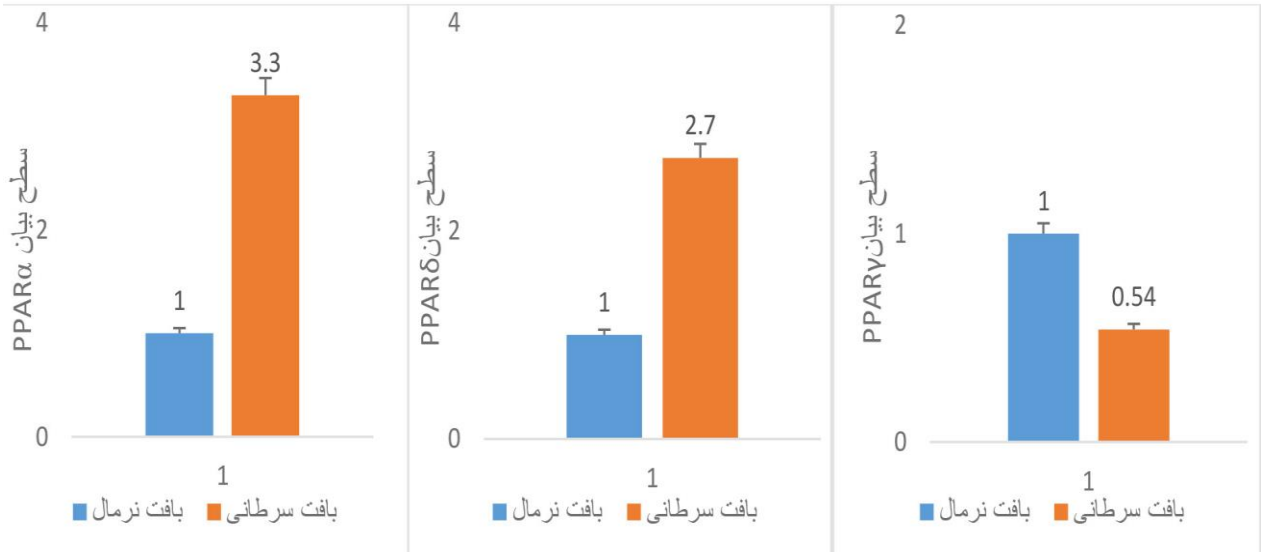
یافته ها

مقایسهٔ بیان ژن PPARs در بافت سرطانی (سرطان کولورکتال) و بافت سالم مجاور آن: مقدار بیان نسبی ژن PPARs (PPARα، PPARγ وPPARδ) در بافت توموری (کولورکتال کانسر) و بافت سالم مجاور آن در شکل شمارهٔ ۱ نشان داده‌شده است. میزان بیان نسبی ژنPPARα و PPARδ در بافت توموری در مقایسه با بافت سالم مجاور آن‌ها، به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است (P=0.0001)، درحالی‌که میزان بیان ژن PPARγ در بافت توموری در مقایسه با بافت سالم، به‌طور چشمگیری روند کاهشی (P=0.0001) را نشان می‌دهد (شکل شمارهٔ ۱).

آنالیز نمونهٔ بیماران و بررسی ارتباط میان PPARها با شاخص‌های بالینی: از ۱۰۰ بیمار شرکت‌کننده در مطالعهٔ حاضر، ۶۰ مورد (۶۰ درصد) مرد و ۴۰ مورد (۴۰ درصد) زن بودند (جدول شمارهٔ ۲). در میان مردان، سطح بیان PPARα برابر ۳/۰۶ درصد، PPARγ برابر ۰/۵۵ درصد و PPARδ برابر ۲/۸۰ درصد بود. در جمعیت زنان نیز، سطح بیان PPARα برابر ۳/۱۷درصد، PPARγ برابر ۰/۵۷ درصد و PPARδ برابر ۲/۷۱ درصد بود.

۵۴ مورد از افراد میانگین سنی کمتر یا برابر ۶۰ سال (سطح بیان PPARα برابر ۳/۱۱، PPARγ=0.55 و PPARδ=2.65) و ۴۶ مورد آنان میانگین سنی بیشتر از ۶۰ سال (سطح بیان PPARα برابر ۳/۰۹، PPARγ=۰/۵۸ و PPARδ=۲/۸۲) داشتند (جدول شمارهٔ ۲).

از نظر عامل‌های ریسک بالینی همان‌طور که در جدول شمارهٔ ۳ آمده است، ۴۶ درصد بیماران تومورهای با اندازهٔ بیشتر از ۵ سانتی‌متر داشتند (سطح بیان PPARα برابر ۴/۳۴، PPARγ=0.46 و PPARδ=3.22)، درحالی‌که اندازهٔ تومور در ۵۴ درصد آنان، کمتر و برابر ۵ سانتیمتر بود



شکل شمارهٔ ۱. مقایسهٔ سطح بیان نسبی PPARα، PPARγ و PPARδ در سلول‌های سرطانی (کولورکتال کانسر) و سلول‌های بافت سالم مجاور آن. بیشترین میزان افزایش بیان سلول‌های سرطانی به PPARα و PPARδ نسبت به سلول‌های سالم مربوط است و کمترین آن مربوط به PPARγ است. سطح معنی‌داری با استفاده از ارور بار در بالای هر ستون مشخص‌شده است. نمودار به‌طور کامل تفاوت معنی‌دار بودن را نشان می‌دهد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.6.9]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.75]

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام / شهریور ۱۴۰۱، دوره ۳۰، شماره ۳، ۸۷-۷۵

جدول شمارهٔ ۲. بررسی متغیرهای کلینیکوپاتولوژیکی (سن و جنس) و ارتباط آن با سطح بیان PPARها در بافت سرطانی و بافت سالم مجاور آن

متغیرهای کلینیکوپاتولوژیکی	تعداد	سطح بیان PPARα (fold change)	مقدار P	سطح بیان PPARγ (fold change)	مقدار P	سطح بیان PPARδ (fold change)	مقدار P
سن			0.55		0.82		0.80
≤60	۵۴	3.11(1.75-4.50)		0.55 (0.32–0.78)		2.65 (1.30–5.36)	
>60	۴۶	3.09 (1.99–5.02)		0.58 (0.31–0.78)		2.82 (1.25–4.96)	
جنس			0.68		0.64		0.74
مرد	۶۰	3.06 (1.84–5.11)		0.55 (0.26–0.77)		2.80 (1.46–4.97)	
زن	۴۰	3.17 (1.86–4.60)		0.57 (0.33–0.76)		2.71 (1.04–4.96)	

(سطح بیان PPARα برابر ۲/۲۶، PPARγ=0.64 و PPARδ=1.96). از نظر TNM stage تومور، ۶ درصد آنان طبیعی (سطح بیان PPARα برابر ۰/۹۳، PPARγ=1 و PPARδ=0.44)، ۸ درصد stage I (سطح بیان PPARα برابر ۱/۷۹، PPARγ=0.94 و PPARδ=0.96)، ۱۹ درصد stage II (سطح بیان PPARα برابر ۲/۱۸، PPARγ=0.78 و PPARδ=1.64)، ۳۴ درصد stage III (سطح بیان PPARα برابر ۳/۸۵، PPARγ=0.42 و PPARδ=3.04) و ۳۳ درصد stage IV (سطح بیان PPARα برابر ۴/۳۶، PPARγ=0.33 و PPARδ=5.14) بودند (جدول شمارهٔ ۳).از لحاظ tumor grade نیز، ۱۹ درصد موارد از نوع I، ۴۹ درصد از گونهٔ II و ۳۲ درصد از نوع III است. ۵۳ درصد افراد نیز متاستاز M0 داشته-اند، درحالی‌که ۴۷ درصد آنان از نوع M1 بوده‌اند.

تغییرات سطح بیان PPARها دربارهٔ متغیرهای کلینیکوپاتولوژیکی مانند tumor grade و متاستاز نیز در جدول شمارهٔ ۴ قابل‌مشاهده است. دربارهٔ میزان بیان عامل CEA و ارتباط آن با میزان بیان PPAR ها (PPARα، PPARγ و PPARδ) نیز که هدف اصلی این تحقیق بوده است، اطلاعات به‌دست‌آمده نشان می دهد که در ۴۶ درصد موارد، میزان CEA در محدودهٔ طبیعی و ۵۴ درصد در محدودهٔ کمتر از ۵ نانوگرم در میلی‌لیتر قرار داشت. حد طبیعی برای CEA در این مطالعه، ۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر در نظر گرفته شد.

در ارتباط با سایر متغیرهای کلینیکوپاتولوژیکی مانند درگیری لنفاوی، درگیری عروقی و سابقهٔ خانوادگی که در این مطالعه سنجیده شدند، نیز نتایج آن در جدول شمارهٔ ۵ آمده است. بر اساس نتایج به‌دست‌آمده مشخص

جدول شمارهٔ ۳. بررسی متغیرهای کلینیکوپاتولوژیکی (اندازهٔ تومور و TNM stage) و ارتباط آن با سطح بیان PPARها در بافت سرطانی و بافت سالم مجاور آن

متغیرهای کلینیکوپاتولوژیکی	تعداد	سطح بیان PPARα (fold change)	مقدار P	سطح بیان PPARγ (fold change)	مقدار P	سطح بیان PPARδ (fold change)	مقدار P
اندازهٔ تومور			0.001		0.016		0.30
≤5	54	2.26(1.51-3.78)		0.64(0.40-0.85)		1.96(1.14-3.74)	
>5	46	4.34(2.50-5.21)		0.46(0.27-0.62)		3.22(2.16-5.19)	
TNM stage			0.0001		0.0001		0.0001
0	6	0.93(0.81-1.04)		1.00(0.93-1.02)		0.44(0.13-0.56)	
I	8	1.79(1.56-1.95)		0.94(0.88-0.96)		0.96(0.52-1.40)	
II	19	2.18(1.76-3.01)		0.78(0.69-0.84)		1.64(1.14-2.16)	
III	34	3.85(2.32-5.23)		0.42(0.25-0.56)		3.04(1.53-4.73)	
IV	33	4.36(3.20-5.31)		0.33(0.24-0.57)		5.14(3.04-7.19)	

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.6.9]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.75]

جدول شمارهٔ ۴. بررسی متغیرهای کلینیکوپاتولوژیکی (tumor grade و متاستاز و CEA) و ارتباط آن با سطح بیان PPARها در بافت سرطانی و بافت سالم مجاور آن

متغیرهای کلینیکوپاتولوژیکی	تعداد	سطح بیان PPARα (fold change)	مقدار P	سطح بیان PPARγ (fold change)	مقدار P	سطح بیان PPARδ (fold change)	مقدار P
Tumor grade			0.0001		0.0001		0.0001
I	19	1.80(1.12-3.00)		0.89(0.53-0.99)		1.25(0.49-2.60)	
II	49	2.85(1.85-4.02)		0.62(0.33-0.78)		2.44(1.25-3.58)	
III	32	4.87(3.78-5.95)		0.37(0.26-0.56)		4.99(3.15-6.54)	
متاستاز			0.0001		0.0001		0.0001
M0	53	2.02(1.46-3.03)		0.72(0.56-0.88)		1. 41(0.69-2.52)	
M1	47	4.44(3.68-5.33)		0.33(0.24-0.54)		4.76(3.07-6.51)	
CEA			0.29				
≤5	54	1.35(1.46-2.03)		1.72(1.86-1.88)		1. 41(1.69-2.52)	
>5	46	1.44(1.51-2.03)		1.33(1.44-1.54)		1.76(1.85-1.51)	

شد که ۴۴ درصد افراد از نظر درگیری لنفاوی منفی و ۵۶ درصد مثبت هستند. از نظر درگیری عروقی نیز، ۵۸ درصد منفی و ۴۲ درصد مثبت بودند. ۷۶ درصد موارد بدون سابقهٔ خانوادگی و ۲۴ درصد با سابقهٔ خانوادگی بودند. تفاوت سطح بیان PPARها نیز در ارتباط با این سه عامل (درگیری لنفاوی، درگیری عروقی و سابقهٔ خانوادگی)، در جدول شمارهٔ ۵ نشان داده شده است.

بررسی ارتباط میان PPARها با پیش‌آگهی سرطان کولورکتال: برای نشان دادن نقش پیش‌آگهی بیان ژن‌های PPARs در بافت توموری، آنالیز رگرسیون یک‌متغیره و چندمتغیره صورت گرفت. همانطور که در جدول شمارهٔ ۶ نشان داده‌شده است، CEA نمی‌تواند به‌عنوان عامل پیشگویی‌کنندهٔ میزان بقای کلی بیماران یا همان پیش‌آگهی عمل کند؛ زیرا حساسیت بالایی ندارد. بر اساس مطالعه‌ای که گروه ما در سال ۲۰۲۰ انجام داد (۸)، مشخص شد که سایر متغیرهای کلینیکوپاتولوژیکی مانند اندازهٔ تومور، TNM stage، گرید و وضعیت متاستاز تومور می‌توانند به‌عنوان عوامل پیشگویی‌کنندهٔ میزان بقای کلی بیماران یا همان پیش‌آگهی عمل کنند (۸).

جدول شمارهٔ ۵. بررسی متغیرهای کلینیکوپاتولوژیکی (درگیری لنفاوی، درگیری عروقی و سابقهٔ خانوادگی) و ارتباط آن با سطح بیان PPARها در بافت سرطانی و بافت سالم مجاور آن

متغیرهای کلینیکوپاتولوژیکی	تعداد	سطح بیان PPARα (fold change)	مقدار P	سطح بیان PPARγ (fold change)	مقدار P	سطح بیان PPARδ (fold change)	مقدار P
درگیری لنفاوی			0.008		0.004		0.008
منفی	44	2.23(1.78-4.09)		0.67(0.44-0.84)		2.13(1.19-3.35)	
مثبت	56	4.06(2.26-5.18)		0.45(0.24-0.64)		3.23(1.67-5.77)	
درگیری عروقی			0. 11		0. 17		0.08
منفی	58	2.49(1.79-4.50)		0.59(0.34-0.81)		2.31(1.23-4.28)	
مثبت	42	3.69(2.33-5.06)		0.51(0.26-0.63)		3.29(1.80-5.35)	
سابقهٔ خانوادگی			0.75		0.91		0.57
منفی	76	3.27(2.37-5.71)		0.48(0.23-0.91)		3.63(1.33-4.72)	
مثبت	24	3.42(2.12-5.23)		0.45(0.21-0.83)		3.18(1.41-5.55)	

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.6.9]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.75]

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام / شهریور ۱۴۰۱، دوره ۳۰، شماره ۳، ۸۷-۷۵

جدول شمارهٔ ۶. آنالیز رگرسیون یک‌متغیره و چندمتغیره به‌منظور یافتن عوامل پیشگویی‌کنندهٔ میزان بقای کلی بیماران

عامل کلینیکوپاتولوژیکی	تک‌متغیره		چندمتغیره	
	HR(95% CI)	P value	HR(95% CI)	P value
آنتی‌ژن کارسینوامبریونیک (CEA)	2.98(1.86-3.99)	0.023	2.64(0.61-4.09)	0.36
سطح بیان PPARα (بالا/پایین)	6.52(3.35-12.68)	0.0001	2.39(1.09-5.20)	0.03
سطح بیان PPARγ (بالا//پایین)	0.14(0.07-0.27)	0.0001	0.37(0.17-0.83)	0.02
سطح بیان PPARδ (بالا/پایین)	6.41(3.29-12.45)	0.0001	2.37(1.09-5.14)	0.03

CI, confidence interval; HR, hazard ratio

بحث و نتیجه‌گیری

هرساله در دنیا، بیش از ۱/۲ میلیون سرطان کولورکتال تشخیص داده می‌شود که تقریباً ۱۰ درصد از همهٔ سرطان‌ها را به خود اختصاص می‌دهد (۲۷). در ۱۰ سال گذشته، پیشرفت‌های قابل‌قبولی در تشخیص و درمان سرطان کولون وجود داشته است؛ اما برخی مشکلات در کشف، تشخیص و مدیریت این بیماری هنوز به‌صورت حل‌نشده باقی‌مانده است (۲۸). فهم عمیق سازوکار سرطان کولورکتال در سطح مولکولی باعث تشخیص زودهنگام و کنترل بهتر بیماری می‌شود (۲۹). اخیراً در مطالعات متعدد، ارتباط میان سرطان کولورکتال و گیرندهٔ فعال‌کنندهٔ تکثیر پراکسی‌زوم‌ها بیان‌شده است (۲۹،۶). علی‌رغم مطالعات متعدد انجام‌گرفته برای این منظور، اطلاعات قابل‌قبولی از میزان بیان PPAR در سرطان کولورکتال وجود ندارد. برخی از مطالعات نشان می‌دهند که میزان بیان این ژن در سلول‌های توموری افزایش می‌یابد، درحالی‌که دیگر تحقیقات کاهش معنی‌دار بیان این ژن را نشان می‌دهند. به همین منظور، گروه ما در سال ۲۰۱۹، به بررسی میزان بیان PPARs (PPARα، PPARγ و PPARδ) در سرطان کولورکتال و ارتباط آن با پیشرفت و تشخیص این سرطان پرداخت (۶). نتایج به‌دست‌آمده از آن نشان داد که بیان ژن‌های PPARα و PPARδ در بافت‌های توموری کولورکتال نسبت به بافت طبیعی مجاور آن، به‌صورت معناداری افزایش یافت. این در حالی است که دیگر عضو این خانواده، یعنی PPARγ، در نمونه‌های توموری نسبت به بافت سالم اطراف آن کاهش نشان داد (۶). به‌منظور به‌دست آوردن اطلاعات دربارهٔ نحوهٔ سیر و پیشرفت بیماری، اندازه‌گیری تومور مارکرها در بسیاری از بدخیمی‌ها به‌ویژه در صورت حساسیت و اختصاصی بودن، روش مناسبی است. شاخص‌های متعددی به این منظور به‌کار رفته است؛ اما CEA بیش از سایرین موردتوجه و تحقیق واقع‌شده است؛ به همین سبب، هدف از مطالعهٔ حاضر بررسی ارتباط میان مارکر سرمی CEA با PPARها در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بوده است. بر اساس نتایج به‌دست‌آمده از پژوهش پیش رو مشخص شد که میان میزان بیان CEA و بیان PPARs در سرطان کولورکتال ارتباط معناداری وجود ندارد. مطالعات متعددی و متناقضی دربارهٔ ارتباط سطح بیان مارکر سرمی CEA با مراحل بالینی تومور، میزان بقا، اندازهٔ تومور، وضعیت غدد لنفاوی و... در سرطان پستان، کولورکتال و معده انجام‌شده است؛ اما متأسفانه دربارهٔ میزان بیان CEA و ارتباط آن با سطح بیان PPARها مطالعات بسیار محدودی صورت گرفته است که در این مطالعه سعی بر این شد که این خلأ جبران گردد. در مطالعه‌ای که سحر پوراقبالی و همکاران در ارتباط با میزان بیان سطح سرمی مارکرهای سرمی HER2-neu، KA15-3 و CEA با مرحلهٔ TNM سرطان پستان انجام دادند، مشخص شد که میان سطح سرمی بیومارکرهای یادشده با مرحلهٔ بالینی تومور، درگیری غدد لنفاوی، اندازهٔ تومور و درجهٔ تومور ارتباط وجود دارد، درحالی‌که

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.6.9]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.75]

میان نوع هیستوپاتولوژی تومور با سطح سرمی تومور مارکرها ارتباط وجود نداشت. درواقع، نتایج تحقیق آنان مشخص کرد که سطح سرمی تومور مارکرهای عنوان‌شده می‌تواند به‌عنوان پیشگویی‌کنندهٔ مرحلهٔ بالینی تومور پیش از عمل جراحی استفاده شود (۳۰). در مطالعهٔ مهدی سیلانیان طوسی و همکاران که شاخص‌های توموری CEA و CA15-3 را در کارسینومای پستان ارزیابی کردند، آشکار گردید که CEA شاخص اختصاصی بودن مناسبی برای پیگیری بیماران مبتلا به سرطان پستان است؛ اما حساسیت آن نسبتاً پایین است؛ بنابراین گمان نمی‌رود که کمک‌کننده باشد (۳۱).

در یک مطالعه، کوان مو یانگ و همکاران ۹۳۸۰ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال را در مدت ۱۰ سال، به‌منظور ارزیابی اهمیت پیش‌آگهی تغییرات سرمی CEA بررسی کردند که نتایج بیانگر آن است که افزایش مداوم سطوح s-CEA پس از عمل با عود بسیار و میزان بقای پایین در بیماران CRC ارتباط دارد؛ بنابراین، برخلاف پژوهش گروه ما، CEA از حساسیت کافی برخوردار است و سطح غیرطبیعی s-CEA پس از عمل و تمایز تومور عوامل پیش‌بینی‌کننده برای عود هستند (۳۲). ایشیزوکا و همکاران نیز اثر بیان PPARγ و PPARδ را روی میزان مرگ‌ومیر پس از جراحی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بررسی نمودند، ضمن اینکه ارتباط بیان PPARγ و PPARδ با عامل‌های کلینیکوپاتولوژیکی مختلف ازجمله CEA را نیز هدف مطالعه قرار دادند. همسو با تحقیق حاضر، در این مطالعه نیز ارتباط معناداری میان PPARهای مدنظر و CEA یافت نشد. علاوه بر این، آنان دریافتند که ارزیابی بیان هر دو نوع PPAR برای پیش‌بینی میزان مرگ‌ومیر پس از جراحی این بیماران مفید است (۳۳)؛ همچنین در مطالعهٔ فتاحی و همکاران به ارتباط میان غلظت‌های سرمی تومور مارکرهای CEA و CA19-9 با تشخیص، یافته‌های پاتولوژیک و مرحله‌بندی سرطان کولورکتال پرداخته شد. نتایج مطالعهٔ آنان نشان داد که این دو تومور مارکر تنها می‌توانند نشان‌دهندهٔ پیشرفت بیماری باشند و از آن‌ها نمی‌توان به‌عنوان عاملی برای تشخیص بیماری در مراحل اولیهٔ آن استفاده کرد (۱۱). مهشید باقری و همکاران در سال ۱۳۸۶، مطالعه‌ای دربارهٔ ارتباط میزان کارسینوامبریونیک با پیشرفت مراحل سرطان کولورکتال و ارزیابی مرحلهٔ بیماری و میزان بقای آن انجام دادند. بر اساس نتایج به‌دست‌آمده، آنان نشان دادند که دربارهٔ ارتباط میزان CEAبا stage کانسر کولورکتال در Stage D در بیشتر موارد ۶۶ درصد میزان CEA دست‌کم حدود ۳۰ برابر مقدار طبیعی بوده است؛ اما در سایر مراحل بیماری، ارتباط مشخصی میان میزان CEA و Stage وجود نداشته است؛ بنابراین، مقدار CEA به‌تنهایی نمی‌تواند بیانگر قطعی میزان پیشرفت بیماری باشد. در عین حال، مقادیر بالاتر از ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر، به‌احتمال بسیار متاستاز کانسر کولورکتال از نوع Stage D را مطرح می‌کند (۳۴). در مطالعهٔ یانگ و همکاران، ارزش تشخیصی و درمانی سطح CEA پیش و پس از جراحی در بیماران کولورکتال بررسی شد. نتایج نشان داد که بیمارانی با سطح افزایش‌یافتهٔ CEA پس از جراحی، ریسک بالا و نرخ بقای پایینی دارند (۲۲). چویی و همکاران میزان CEA و نیمهٔ عمر آن را پس از جراحی در بیماران کولورکتال بررسی کردند. نتایج بیانگر آن بود که نرخ بقا در بیماران کولورکتال با کاهش سطح CEA پس از جراحی افزایش می‌یابد (۳۵).

با توجه به آنکه ارتباط معنی‌داری میان میزان بیان PPARها (PPARα، PPARγ و PPARδ) با CEA در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال وجود ندارد؛ بنابراین، CEA حساسیت پایینی دارد و احتمال می‌رود که بررسی تومور مارکر دیگری در کنار CEA مؤثر باشد. علاوه بر این، بر اساس آنالیز رگرسیون یک‌متغیره و چندمتغیرهٔ انجام‌شده مشخص شد که CEA نمی‌تواند

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.6.9]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.75]

به‌عنوان عامل پیشگویی‌کنندهٔ میزان بقای کلی بیماران یا همان پیش‌آگهی عمل کند؛ زیرا حساسیت بالایی ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از انستیتو کانسر ایران جهت همکاری صمیمانه تشکر و قدردانی می کنند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می کنند که هیچ تضادی در منافع ندارند.

کد اخلاق: کد مصوب طرح در دانشگاه آزاد واحد علوم تحقیقات تهران ۱۳۲۶۵۵

References

1. Wan M, Wang Y, Zeng Z, Deng B, Zhu B. Colorectal cancer (CRC) as a multifactorial disease and its causal correlations with multiple signaling pathways. Biosci Rep 2020; 40: BSR20200265. doi: 10.1042/BSR20200265.
2. Siegel R, Miller K, Sauer A. Colorectal Cancer Statistics, 2020. Ca Cancer J Clin 2020;70:145–64. doi: 10.3322/caac.21601.
3. Ogunwobi O, Mahmood F, Akingboye A. Biomarkers in Colorectal Cancer: Current Research and Future Prospects. Int J Mol Sci 2020; 21: 5311. doi:10.3390/ijms21155311.
4. Rahimi Pordanjani S, Baeradeh N, Lotfi MH, Pourmohammadi B. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival rates and risk factors. Razi J Med Sci 2016;23:41-50.
5. Janbabaei G, Hedayatizadeh-Omran A, Alizadeh-Navaei R, Moradi S, Ahmadi A.H, Rashidi Alashti M, et al. An epidemiological study on patients with colorectal cancer admitted to one referral center in north of Iran from 2006 to 2015. WCRJ 2017; 4: e841. doi: 10.32113/wcrj_20173_841.
6. Yaghoubizadeh M, Pishkar L, Basati GH. Aberrant Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in Colorectal Cancer and Their Association with Cancer Progression and Prognosis. Gastrointest Tumors 2020; 7:11–20. doi: 10.1159/000503995.
7. Blank A, Roberts DE 2nd, Dawson H, Zlobec I, Lugli A. Tumor Heterogeneity in Primary Colorectal Cancer and Corresponding Metastases. Does the Apple Fall Far from the Tree? Front Med (Lausanne) 2018; 5: 234. doi: 10.3389/fmed.2018.00234.
8. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Sur-gical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. Br J Cancer 2006; 94: 982-99. doi: 10.1038/sj.bjc.6603033.
9. Lee JH, Lee SW. The Roles of Carcinoembryonic Antigen in Liver Metastasis and Therapeutic Approaches. Gastroenterol Res Pract 2017;:1-11. doi: 10.1155/2017/7521987.
10. Huang H, Zhang L, Chen DB, Yu XG, He XH, Liu M. Validation of Prognosis Value of Cumulative Prognostic Scores Based on Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol and Albumin Levels in Patients with Colorectal Cancer. J Cancer 2019; 10: 35-42. doi: 10.7150/jca.26637.
11. Fattahi E, Somi MH, Ebrahimzade E, fakhrjo A, Naghashi Sh. Evaluation of Relationship between Serum Levels of Tumor Markers (CEA, CA19-9) with Diagnosis, Pathological Finding and Staging in Colorectal Carcinoma. Med J Tabriz Uni Med Sci Health Services 2012;33: 68-74.
12. Molnar L, Rahoty P, Bauer E, Ronay P, Besznyak I, Otto S. Correlation between the results of CEA test and the clinical stage of colorectal carcinoma. Acta chi Hung 2018; 27:27-34. doi: 10.5152/eurasianjmed.2018.17093.
13. Sener SF, Imperato JP, Chmiel J, Fremgen A, Sylvester J. The use of cancer registry data to study preoperative CEA level as an indicator of survival in colorectal cancer. Ca cancer J Clin 1989; 39: 50-70. doi: 10.3322/canjclin.39.1.50.
14. Björkman K, Jalkanen S, Salmi S, Mustonen H, Kaprio T, Kekki H. A prognostic model for colorectal cancer based on CEA and a 48-multiplex serum biomarker panel. Sci Rep 2021; 11: 4287. doi: 10.1038/s41598-020-80785-1.
15. Villa A, Parra R, Feitosa M, Camargo M, Machado V, Tirapelli D,et al. PPARG expression in colorectal cancer and its association with staging and clinical evolution. Acta Cir Bras 2020; 35: e202000708.doi:10.1590/s0102-86502020007000 0008.
16. Lakshmi S, Reddy A, Banno A, Reddy C. PPAR Agonists for the Prevention and Treatment of Lung Cancer. PPAR Res 2017;8252796. doi: 10.1155/2017/8252796.
17. BP Kota, THW Huang, BD Roufogalis. An overview on biologicalmechanisms of PPARs. Pharmacol Res 2005; 51: 85-94. doi: 10.1016/j.phrs.2004.07.012.
18. Xue J, Zhu W, Song J, Jiao Y, Luo J, Yu C, et al. Activation of PPARα by clofibrate sensitizes pancreatic cancer cells to radiation through the Wnt/β-catenin pathway. Oncogene 2018; 37: 953–62. doi: 10.1038/onc.2017.401.
19. Pazienza V, Vinciguerra M, Mazzoccoli G. PPARs signaling and cancer in the gastrointestinal system. PPAR Res 2012; 2012: 560846. doi: 10.1155/2012/560846.
20. Chen SW, Chou CT, Chang CC, Li YJ, Chen ST, Lin IC, et al. HMGCS2 enhances invasion and metastasis via direct interaction with PPARα to activate Src signaling in colorectal cancer and oral cancer. Oncotarget 2017; 8: 22460–76. doi: 10.18632/oncotarget.13006.
21. Ammazzalorso A, De Lellis L, Florio R, Bruno I,

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.6.9]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.75]

De Filippis B, Fantacuzzi M, et al. Cytotoxic effect of a family of peroxisome proliferator-activated receptor antagonists in colorectal and pancreatic cancer cell lines. Chem Biol Drug Des 2017; 90: 1029–35. doi: 10.1111/cbdd.13026.
22. Chen LC, Hao CY, Chiu YS, Wong P, Melnick JS, Brotman M, et al. Alteration of gene expression in normalappearing colon mucosa of APC(min) mice and human cancer patients. Cancer Res 2004; 15;64: 3694–700. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-03-3264.
23. Yang K, Fan KH, Lamprecht SA, Edelmann W, Kopelovich L, Kucherlapati R, et al. Peroxisome proliferatoractivated receptor γ agonist troglitazone induces colon tumors in normal C57BL/6J mice and enhances colonic carcinogenesis in Apc1638 N/+ Mlh1+/- double mutant mice. Int J Cancer 2005; 116:495-9. doi: 10.1002/ijc.21018.
24. Sabatino L, Fucci A, Pancione M, Colantuoni V. PPARG epigenetic deregulation and its role in colorectal tumorigenesis. PPAR Res 2012; 687492. doi: 10.1155/2012/687492.
25. Aires V, Brassart B, Carlier A, Scagliarini A, Mandard S, Limagne E, et al. A role for peroxisome proliferatoractivated receptor gamma in resveratrol-induced colon cancer cell apoptosis. Mol Nutr Food Res 2014; 58: 1785–94. doi: 10.1002/mnfr.201300962.
26. Assumpção JA, Magalhães KG, Corrêa JR. Correction to: the role of pparγ and autophagy in ros production, lipid droplets biogenesis and its involvement with colorectal cancer cells modulation. Cancer Cell Int 2017; 17: 99. doi: 10.1186/s12935-017-0463-1.
27. Sabatino L, Pancione M, Votino C et al. Emerging role of the β-catenin-PPARγ axis in the pathogenesis of colorectal cancer. World J Gastroenterol 2014; 20: 7137–151. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7137
28. Milone MR, Pucci B, Colangelo T et al. Proteomic characterization of peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPARγ) overexpressing or silenced colorectal cancer cells unveils a novel protein network associated with an aggressive phenotype. Mol Oncol 2016; 10: 1344–362. doi: 10.1016/j.molonc.2016.07.006
29. Morinishi T, Tokuhara Y, Ohsaki H, Ibuki E, Kadota K. Activation and Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha Are Associated with Tumorigenesis in Colorectal Carcinoma. PPAR Res 2019; 3,2019:7486727. doi: //doi.org/10.1155/2019/7486727.
30. Poureghbali S, Monsef Esfahani A, Jafari M. Correlation of Serum HER2-NEU, CA15-3 and CEA in Breast Cancer Patents and TNM Staging. Stu Med Sci 2015; 26: 513-18.
31. Silanian Toosi M, Salehi MH, Saidi Saedi H. Clinical Evaluation of Serum CEA and CA15-3 in Patients with Breast Cancer. J Guilan Uni Med Sci 2006; 15: 7-14. doi: 10.1093/annonc/mds604.
32. Yang KM, Park IJ, Kim ChW, Roh SA, Cho DH, Kim JCH. The prognostic significance and treatment modality for elevated pre- and postoperative serum CEA in colorectal cancer patients. Ann Surg Treat Res 2016; 91:165-71. doi: 10.4174/astr.2016.91.4.165.
33. Ishizuka M, Sawada T, Okada T, Nagata T, Takagi K, Horie T, et al. Influence of Tumor Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ and δ Expression on Postoperative Mortality of Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery. J Inves Sur 2009; 22:105–11. doi: 10.1080/08941930802713084.
34. Bagheri M, Kamani F. Consideration Of Relation Between Cea Amount And Stage Of Colorectal Cancer In Patients Referred To Taleghani In 2005-2006. Ann Mlitary Health Sci Res 2007; 5; s 1227-231.
35. choi JS, min JS. Significance of postoperative serum level of carcinoembryonic antigen (CEA) and actual half life of CEA in colorectal cancer patients. Yonsei Med J 1997; 38:1-7. doi: 10.3349/ymj.1997.38.1.1.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.3.6.9]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.3.75]