

Evaluation of the Relationship between Peroxisome Proliferator Receptors (PPAR α , PPAR γ , and PPAR δ) Expression and Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Patients with Colorectal Cancer

Musa Yaghoobzadeh¹ , Leila Pishkar² , 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

ABSTRACT

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 (PPARs) 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

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



ارزیابی رابطه میان بیان گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پراکسی زوم (PPAR α , PPAR γ and PPAR δ) و آنتی ژن کارسینومابریونیک (CEA) در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال

موسی یعقوبی زاده^۱، لایلا 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، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

چکیده

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، دانشکده

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

ایلام، ایلام، ایران

Email:
basati-gh@medilam.ac.ir

مقدمه: بر اساس مطالعات موجود، افزایش میزان آنتی ژن کارسینومابریونیک (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 فعال کننده تکثیر پراکسی زوم (PPARs) در سرطان کولورکتال توجه شده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی رابطه میان میزان بیان PPARs با CEA در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، تعداد ۱۰۰ نمونه بافت توموری اولیه به همراه نمونه بافت سالم مجاور آن و نیز نمونه 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 به‌دست آمده 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: مطالعه 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: آنتی ژن کارسینومابریونیک (CEA)، سرطان کولورکتال، گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پراکسی زوم

استناد: یعقوبی زاده، موسی؛ پیشکار، لایلا؛ بساطی، غلام. ارزیابی رابطه میان بیان گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پراکسی زوم (PPAR α , PPAR γ and PPAR δ) و آنتی ژن کارسینومابریونیک (CEA) در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، شهریور

۱۴۰۱؛ ۳۰(۳): ۷۵-۸۷



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 روده بزرگ کمک کند (۶). تومور مارکرها یکی از شاخص‌هایی هستند که در تشخیص، staging و پیش‌آگهی افراد مبتلا به CRC کمک می‌کند (۸). CEA (carcinoembryonic antigen) از رایج‌ترین تومور مارکرها شناخته شده 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 هنگامی که این تومور مارکر پس از عمل جراحی به مقدار اولیه نرسد، نشان‌دهنده نیاز بیمار به بررسی ویژه است (۱۱).

مطالعات متعددی درباره 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

سرطان روده بزرگ (CRC) سومین بدخیمی شایع در سراسر جهان و دومین علت مرگ ناشی از سرطان‌ها در ایالت متحده 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، ۲۰۵۳ 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 روده بزرگ به ۲/۲ میلیون مورد جدید و ۱/۱ میلیون مورد مرگ افزایش یابد (۳). میزان بالای مرگ‌ومیر منعکس‌کننده چندین عامل است؛ از جمله نبود علائم آشکار در مراحل اولیه 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 رتبه نهم در میان ده سرطان شایع در ایران، به رتبه پنجم صعود کرده است (۴). ریسک فاکتورهای متعددی برای این بیماری ذکر شده است که عبارت‌اند از: سن، سابقه 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 روده بزرگ و آدنوم‌های روده 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 دقیقی و استفاده از روش‌های درمانی آثار مهمی روی درمان CRC دارد، اما نرخ بقای ۵ ساله برای بیماری همچنان

است (۱۲). در سال ۱۹۸۹، کمیته cancer incidence جامعه سرطان آمریکا، روی ۱۷۷۴ بیمار پیش از عمل جراحی مطالعه‌ای انجام داد که مشخص شد، میزان CEA سرم بدون توجه به مرحله بیماری در موقع تشخیص، تعیین‌کننده 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 تجزیه و تحلیل کردند که بین سال‌های ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۳ در بیمارستان دانشگاه هلسینکی تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند. نتیجه پژوهش آنان نشان داد که از ۴۸ بیومارکر بررسی شده، تنها IL-8 به عنوان یک عامل پیش‌آگهی مهم برای بیماران CRC در تجزیه و تحلیل تک‌متغیره پس از اصلاح برای مقایسه‌های متعدد ظاهر شد (۱۴).

علاوه بر این، یک خانواده از گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای به نام گیرنده‌های فعال‌کننده تکثیر پراکسی زوم (PPARs)، اخیراً به عنوان هدف درمانی بالقوه‌ای برای بیشتر بدخیمی‌ها، از جمله سرطان روده بزرگ مورد توجه قرار گرفته است (۱۵). گیرنده‌های فعال‌کننده تکثیر پراکسی زوم‌ها علاوه بر نقش مهمی که در متابولیسم گلوکز و چربی ایفا می‌کنند، به عنوان عامل رونویسی فعال‌کننده 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).

خانواده گیرنده‌های فعال‌کننده تکثیر پراکسی زوم‌ها (PPARs) از سه عضو α ، δ ، γ و β تشکیل شده است (۱۷). هر PPAR نقش‌های فیزیولوژیکی متمایزی بازی می‌کند؛ همچنین لیگاند اختصاصی و توزیع بافتی متفاوتی نیز دارد (۱۸). هر سه گیرنده 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 PPAR α و ارتباط آن با پیش‌آگهی نامطلوب، شواهد مهمی را درباره سرطان‌زایی این گیرنده ارائه داده است (۱۸). با توجه به مطالعات انجام‌گرفته، مشخص شده است که PPAR α با همکاری آنزیم HMGCS2 فعالیت رونویسی آنکوژن Src را افزایش می‌دهد که در نتیجه، به حمله سلول‌های سرطانی و متاستاز در CRC و کارسینوم سلول سنگ فرشی دهانی منجر می‌شود (۲۰). علاوه بر این، سرکوب آنتاگونیستی PPAR α و PPAR γ 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 PPAR γ در CRC وجود دارد. در برخی مطالعات ثابت شده که PPAR γ در پیشرفت CRC مؤثر است (۲۳ و ۲۲). اخیراً نیز برخی مطالعات نشان داده‌اند که PPAR γ در جهت مخالف عمل می‌کند و مانع رشد و پیشرفت CRC می‌شود (۲۴-۲۶). نقش PPAR γ در تومورزایی بسیاری از سرطان‌ها، به ویژه CRC، اغلب به آثار التهابی آن نسبت داده شده است (۶). اگرچه بیان بیش‌ازحد PPAR γ در CRC توسط مطالعات مختلف گزارش شده است، اما چندین مطالعه متضاد دیگر نیز اثر سرکوب تومور را برای آن گزارش کرده‌اند (۶). برخی از محققین دریافته‌اند که PPAR γ ، در ۲۲ درصد از CRC بیان دارد؛ همچنین بیان PPAR γ با پیش‌آگهی بهتر، صرف‌نظر از سایر متغیرها همراه است (۱۵)، اگرچه مطالعات دیگر نتایج متضادی را ذکر کرده‌اند که نشان‌دهنده ارتباط بیشتر PPARها با پیش‌آگهی بیماری است (۱۵). بیان ایمونوهیستوشیمیایی PPARA (آلفا) در متاستاز کبدی روده بزرگ با بقای کلی بدتر، در مقایسه با مواردی که این ژن را بیان نمی‌کنند، همراه بوده است.

آنالیز آزمایشگاهی فریز و نگهداری شد. میزان تومور مارکر توسط روش الیزا و با استفاده از کیت کمپانی CanAg اندازه‌گیری گردید.

تمام نمونه‌های بافتی پس از عمل جراحی به سرعت در نیتروژن مایع منجمد شدند و سپس برای انجام آزمایش‌های بعدی در دمای -80°C درجه 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 به دست 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. به منظور رعایت قوانین اخلاق زیستی، رضایت‌نامه کتبی آگاهانه و امضای هرکدام از بیماران دریافت گردید. با پیگیری به عمل آمده، بیماران ۵ سال اول پس از عمل جراحی زنده مانده‌اند. طرح مطالعه و دستورالعمل‌های مربوطه توسط کمیته اخلاق تحقیقاتی دانشگاه آزاد اسلامی تأیید شد.

استخراج RNA: RNA کل تومور و بافت‌های طبیعی
مجاور آن (۲ میلی‌گرم از هر نمونه بافت) توسط تریزول و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده (اینویترژن، آمریکا) جداسازی گردید. به منظور از بین بردن هرگونه آلودگی احتمالی به DNA ژنومی، کل نمونه‌های جدا شده 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 $280/260$ تجزیه و تحلیل شد. با کمک ژل الکتروفورز (آگارز)، کیفیت و یکپارچگی RNA استخراج شده بررسی گردید. سنتز cDNA پس از تأیید کمیت و کیفیت RNAهای استخراج شده، واکنش رونویسی معکوس صورت گرفت. به همین منظور، میزان ۱ نانوگرم از نمونه RNA تام توسط

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 به وضوح درباره 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 اتفاق نظر درباره تنظیم یا کاهش تنظیم PPAR در CRC وجود ندارد، هدف از مطالعه حاضر از یک سو، یافتن شواهد بیشتر درباره 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 ($\text{PPAR}\alpha$ ، $\text{PPAR}\gamma$ و $\text{PPAR}\delta$) با تومور مارکر CEA در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بوده است.

مواد و روش‌ها

جمعیت پژوهش و جمع آوری داده‌ها: در این مطالعه تعداد ۱۰۰ نمونه بافت توموری اولیه به همراه نمونه بافت سالم مجاور آن (به عنوان نمونه کنترل که به فاصله بیش از ۵ سانتی‌متر از بافت سرطانی فاصله داشت)، حاصل از مبتلایان به سرطان کولورکتال که در فاصله زمانی ۵ ماه تا ۱۳۹۲ سال 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. نمونه خون بلافاصله سانتریفیوژ گردید و نمونه سرمی برای

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

انجام RT-PCR cDNA های ایجادشده در مرحله 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. همه واکنش‌های qRT-PCR به صورت سه تایی و تحت شرایط دمایی زیر اجرا شدند: مرحله اول در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه و به دنبال آن، ۴۰ سیکل در ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و در نهایت هم ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه. یک واکنش کنترل کیفی منفی (بدون cDNA) نیز هم‌زمان با انجام واکنش‌های RT-PCR صورت گرفت. پرایمرهای طراحی شده RT-PCR با استفاده از نرم‌افزار primer vol.3 طراحی گردیدند

(جدول شماره ۱). در این مطالعه، بتا-۲- میکروگلوبولین ($\beta 2M$) 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 نويز پس‌زمینه عبور می‌کند، به‌طور خودکار با استفاده از نرم‌افزار سیستم RT-PCR، تعیین شد. در پایان واکنش qRT-PCR، اختصاصیت محصولات تکثیرشده با تجزیه و تحلیل منحنی ذوب تأیید گردید. پیش از انجام روش اصلی qRT-PCR، یک مجموعه رقت از cDNA های مطالعه شده ($PPAR\alpha$ ، $PPAR\gamma$ و $PPAR\delta$) همراه با cDNA ژن مرجع ($\beta 2M$) به‌منظور کالیبراسیون تحت تکثیر توسط qRT-PCR قرار گرفتند. با توجه به منحنی‌های کالیبراسیون رسم‌شده مشخص گردید که بازده تکثیر cDNA ها بسیار نزدیک به ژن کنترل داخلی هستند (به ترتیب ۱/۰۱، ۰/۹۸، ۰/۹۹ و ۱/۰۰ برای $PPAR\alpha$ ، $PPAR\gamma$ ، $PPAR\delta$ و $\beta 2M$). سطح بیان نرمال مقایسه‌ای PPARها در تومورها نسبت به بافت‌های طبیعی مجاور که به‌عنوان fold change گزارش شده است، با استفاده از روش $-\Delta\Delta Ct$ ۲ محاسبه گردید.

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

جدول شماره ۱. توالی پرایمرهای طراحی شده برای RT-PCR

| ژن | توالی پرایمر | Tm (°C) | طول قطعه (bp) |
|--------------|---------------------------|---------|---------------|
| $PPAR\alpha$ | F: ACTCTTGCGAGGGATCTCGG | 61.39 | 198 |
| | R: GGAAAGGGCAAGTCCCGATG | 61.03 | |
| $PPAR\gamma$ | F: GGAAGGTGGGTGTGTAGTCG | 60.04 | 168 |
| | R: GCAGAAATGCAGGCTTCTGG | 59.83 | |
| $PPAR\delta$ | F: AAGCAGTTGGTGAATGGCCT | 60.18 | 157 |
| | R: GGGTAACCTGGTTCGTTGAGG | 60.04 | |
| $\beta 2M$ | F: GGCATGGTTGTGGTTAATCTGG | 59.83 | 194 |
| | R: AGGCCCTTACTACTGTGAGC | 59.96 | |

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

مقایسه با بافت سالم، به طور چشمگیری روند کاهشی $P=0.0001$) را نشان می‌دهد (شکل شماره ۱).

آنالیز نمونه بیماران و بررسی ارتباط میان PPARها با شاخص‌های بالینی: از ۱۰۰ بیمار شرکت کننده در مطالعه حاضر، ۶۰ مورد (۶۰ درصد) مرد و ۴۰ مورد (۴۰ درصد) زن بودند (جدول شماره ۲). در میان مردان، سطح بیان $PPAR\alpha$ برابر ۳/۰۶ درصد، $PPAR\gamma$ برابر ۰/۵۵ درصد و $PPAR\delta$ برابر ۲/۸۰ درصد بود. در جمعیت زنان نیز، سطح بیان $PPAR\alpha$ برابر ۳/۱۷ درصد، $PPAR\gamma$ برابر ۰/۵۷ درصد و $PPAR\delta$ برابر ۲/۷۱ درصد بود.

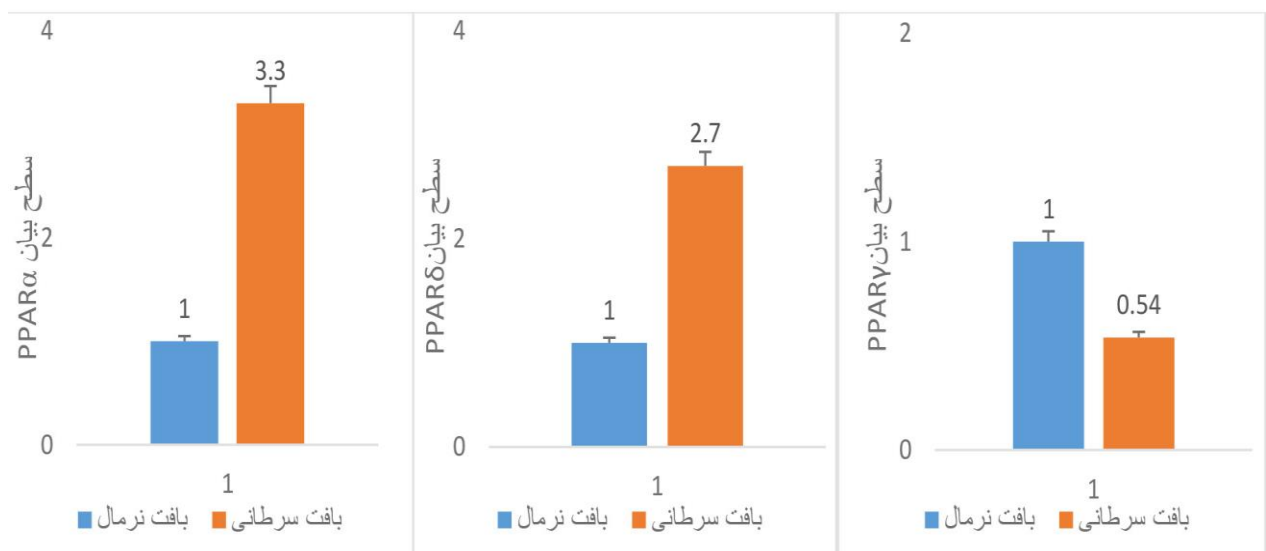
۵۴ مورد از افراد میانگین سنی کمتر یا برابر ۶۰ سال (سطح بیان $PPAR\alpha$ برابر ۳/۱۱، $PPAR\gamma=0.55$ و $PPAR\delta=2.65$) و ۴۶ مورد آنان میانگین سنی بیشتر از ۶۰ سال (سطح بیان $PPAR\alpha$ برابر ۳/۰۹، $PPAR\gamma=0.58$ و $PPAR\delta=2.82$) داشتند (جدول شماره ۲).

از نظر عامل‌های ریسک بالینی همان‌طور که در جدول شماره ۳ آمده است، ۴۶ درصد بیماران تومورهای با اندازه بیشتر از ۵ سانتی‌متر داشتند (سطح بیان $PPAR\alpha$ برابر ۴/۳۴، $PPAR\gamma=0.46$ و $PPAR\delta=3.22$)، درحالی‌که اندازه تومور در ۵۴ درصد آنان، کمتر و برابر ۵ سانتیمتر بود

آمارای معنی‌دار بین ۲ و بیش از ۲ گروه از بیماران، به ترتیب 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 تجزیه و تحلیل داده‌ها به‌عنوان $P<0.05$ تعیین شد.

یافته‌ها

مقایسه بیان ژن PPARs در بافت سرطانی (سرطان کولورکتال) و بافت سالم مجاور آن: مقدار بیان نسبی ژن PPARs ($PPAR\alpha$ ، $PPAR\gamma$ و δ) در بافت توموری (کولورکتال کانسر) و بافت سالم مجاور آن در شکل شماره ۱ نشان داده شده است. میزان بیان نسبی ژن $PPAR\alpha$ و δ در بافت توموری در مقایسه با بافت سالم مجاور آن‌ها، به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است ($P=0.0001$)، درحالی‌که میزان بیان ژن $PPAR\gamma$ در بافت توموری در



شکل شماره ۱. مقایسه سطح بیان نسبی $PPAR\alpha$ ، $PPAR\gamma$ و $PPAR\delta$ در سلول‌های سرطانی (کولورکتال کانسر) و سلول‌های بافت سالم مجاور آن. بیشترین میزان افزایش بیان سلول‌های سرطانی به $PPAR\alpha$ و $PPAR\delta$ نسبت به سلول‌های سالم مربوط است و کمترین آن مربوط به $PPAR\gamma$ است. سطح معنی‌داری با استفاده از آزمون بار در بالای هر ستون مشخص شده است. نمودار به‌طور کامل تفاوت معنی‌دار بودن را نشان می‌دهد.

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

تغییرات سطح بیان PPARها درباره متغیرهای کلینیکوپاتولوژیکی مانند tumor grade و متاستاز نیز در جدول شماره ۴ قابل مشاهده است. درباره میزان بیان عامل CEA و ارتباط آن با میزان بیان PPARها (PPAR α ، PPAR γ و PPAR δ) نیز که هدف اصلی این تحقیق بوده است، اطلاعات به دست آمده نشان می دهد که در ۴۶ درصد موارد، میزان CEA در محدوده طبیعی و ۵۴ درصد در محدوده کمتر از ۵ نانوگرم در میلی لیتر قرار داشت. حد طبیعی برای CEA در این مطالعه، ۵ نانوگرم بر میلی لیتر در نظر گرفته شد.

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

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

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

| متغیرهای کلینیکوپاتولوژیکی | تعداد | سطح بیان PPAR α (fold change) | مقدار P | سطح بیان PPAR γ (fold change) | مقدار P | سطح بیان PPAR δ (fold change) | مقدار P |
|----------------------------|-------|--------------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|
| اندازه تومور | | | | | | | |
| ≤ 5 | 54 | 2.26(1.51-3.78) | 0.001 | 0.64(0.40-0.85) | 0.016 | 1.96(1.14-3.74) | 0.30 |
| > 5 | 46 | 4.34(2.50-5.21) | | 0.46(0.27-0.62) | | 3.22(2.16-5.19) | |
| TNM stage | | | | | | | |
| 0 | 6 | 0.93(0.81-1.04) | 0.0001 | 1.00(0.93-1.02) | 0.0001 | 0.44(0.13-0.56) | 0.0001 |
| 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) | |

جدول شماره 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

| مقدار P | سطح بیان PPAR δ (fold change) | مقدار P | سطح بیان PPAR γ (fold change) | مقدار P | سطح بیان PPAR α (fold change) | تعداد | متغیرهای کلینیکوپاتولوژیکی |
|---------|--------------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|--------------------------------------|-------|----------------------------|
| 0.0001 | | 0.0001 | | 0.0001 | | | Tumor grade |
| | 1.25(0.49-2.60) | | 0.89(0.53-0.99) | | 1.80(1.12-3.00) | 19 | I |
| | 2.44(1.25-3.58) | | 0.62(0.33-0.78) | | 2.85(1.85-4.02) | 49 | II |
| | 4.99(3.15-6.54) | | 0.37(0.26-0.56) | | 4.87(3.78-5.95) | 32 | III |
| 0.0001 | | 0.0001 | | 0.0001 | | | متاستاز |
| | 1.41(0.69-2.52) | | 0.72(0.56-0.88) | | 2.02(1.46-3.03) | 53 | M0 |
| | 4.76(3.07-6.51) | | 0.33(0.24-0.54) | | 4.44(3.68-5.33) | 47 | M1 |
| | | 0.29 | | | | | CEA |
| | 1.41(1.69-2.52) | | 1.72(1.86-1.88) | | 1.35(1.46-2.03) | 54 | ≤ 5 |
| | 1.76(1.85-1.51) | | 1.33(1.44-1.54) | | 1.44(1.51-2.03) | 46 | > 5 |

یک متغیره و چندمتغیره صورت گرفت. همانطور که در جدول شماره ۶ نشان داده شده است، CEA نمی‌تواند به عنوان عامل پیشگویی کننده 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 اندازه تومور، TNM stage، گرید و وضعیت متاستاز تومور می‌توانند به عنوان عوامل پیشگویی کننده میزان بقای کلی بیماران یا همان پیش‌آگهی عمل کنند (۸).

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 سابقه خانوادگی و ۲۴ درصد با سابقه خانوادگی بودند. تفاوت سطح بیان PPARها نیز در ارتباط با این سه عامل (درگیری لنفاوی، درگیری عروقی و سابقه خانوادگی)، در جدول شماره 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

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

| مقدار P | سطح بیان PPAR δ (fold change) | مقدار P | سطح بیان PPAR γ (fold change) | مقدار P | سطح بیان PPAR α (fold change) | تعداد | متغیرهای کلینیکوپاتولوژیکی |
|---------|--------------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|--------------------------------------|-------|----------------------------|
| 0.008 | | 0.004 | | 0.008 | | | درگیری لنفاوی |
| | 2.13(1.19-3.35) | | 0.67(0.44-0.84) | | 2.23(1.78-4.09) | 44 | منفی |
| | 3.23(1.67-5.77) | | 0.45(0.24-0.64) | | 4.06(2.26-5.18) | 56 | مثبت |
| 0.08 | | 0.17 | | 0.11 | | | درگیری عروقی |
| | 2.31(1.23-4.28) | | 0.59(0.34-0.81) | | 2.49(1.79-4.50) | 58 | منفی |
| | 3.29(1.80-5.35) | | 0.51(0.26-0.63) | | 3.69(2.33-5.06) | 42 | مثبت |
| 0.57 | | 0.91 | | 0.75 | | | سابقه خانوادگی |
| | 3.63(1.33-4.72) | | 0.48(0.23-0.91) | | 3.27(2.37-5.71) | 76 | منفی |
| | 3.18(1.41-5.55) | | 0.45(0.21-0.83) | | 3.42(2.12-5.23) | 24 | مثبت |

جدول شماره ۶. آنالیز رگرسیون یک متغیره و چندمتغیره به منظور یافتن عوامل پیشگویی کننده میزان بقای کلی بیماران

| چندمتغیره | | تک متغیره | | عامل کلینیکوپاتولوژیکی |
|-----------|-----------------|-----------|------------------|--------------------------------------|
| P value | HR(95% CI) | P value | HR(95% CI) | |
| 0.36 | 2.64(0.61-4.09) | 0.023 | 2.98(1.86-3.99) | آنتی ژن کارسینوما یونیک (CEA) |
| 0.03 | 2.39(1.09-5.20) | 0.0001 | 6.52(3.35-12.68) | سطح بیان PPAR α (بالا/پایین) |
| 0.02 | 0.37(0.17-0.83) | 0.0001 | 0.14(0.07-0.27) | سطح بیان PPAR γ (بالا//پایین) |
| 0.03 | 2.37(1.09-5.14) | 0.0001 | 6.41(3.29-12.45) | سطح بیان PPAR δ (بالا/پایین) |

CI, confidence interval; HR, hazard ratio

بحث و نتیجه گیری

هرساله در دنیا، بیش از ۱/۲ میلیون سرطان کولورکتال تشخیص داده می شود که تقریباً ۱۰ درصد از همه سرطان ها را به خود اختصاص می دهد (۲۷). در ۱۰ سال گذشته، پیشرفت های قابل قبولی در تشخیص و درمان سرطان کولون وجود داشته است؛ اما برخی مشکلات در کشف، تشخیص و مدیریت این بیماری هنوز به صورت حل نشده باقی مانده است (۲۸). فهم عمیق سازوکار سرطان کولورکتال در سطح مولکولی باعث تشخیص زود هنگام و کنترل بهتر بیماری می شود (۲۹). اخیراً در مطالعات متعدد، ارتباط میان سرطان کولورکتال و گیرنده فعال کننده تکثیر پراکسی زوم ها بیان شده است (۲۹،۶). علی رغم مطالعات متعدد انجام گرفته برای این منظور، اطلاعات قابل قبولی از میزان بیان PPAR در سرطان کولورکتال وجود ندارد. برخی از مطالعات نشان می دهند که میزان بیان این ژن در سلول های توموری افزایش می یابد، درحالی که دیگر تحقیقات کاهش معنی دار بیان این ژن را نشان می دهند. به همین منظور، گروه ما در سال ۲۰۱۹، به بررسی میزان بیان PPARs (PPAR α ، PPAR γ و PPAR δ) در سرطان کولورکتال و ارتباط آن با پیشرفت و تشخیص این سرطان پرداخت (۶). نتایج به دست آمده از آن نشان داد که بیان ژن های PPAR α و PPAR δ در بافت های توموری کولورکتال نسبت به بافت طبیعی مجاور آن، به صورت معناداری افزایش یافت. این در حالی است که دیگر عضو این خانواده، یعنی PPAR γ ،

در نمونه های توموری نسبت به بافت سالم اطراف آن کاهش نشان داد (۶). به منظور به دست آوردن اطلاعات درباره نحوه سیر و پیشرفت بیماری، اندازه گیری تومور مارکرها در بسیاری از بدخیمی ها به ویژه در صورت حساسیت و اختصاصی بودن، روش مناسبی است. شاخص های متعددی به این منظور به کار رفته است؛ اما CEA بیش از سایرین مورد توجه و تحقیق واقع شده است؛ به همین سبب، هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط میان مارکر سرمی CEA با PPARها در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بوده است. بر اساس نتایج به دست آمده 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 درباره ارتباط سطح بیان مارکر سرمی CEA با مراحل بالینی تومور، میزان بقا، اندازه تومور، وضعیت غدد لنفاوی و... در سرطان پستان، کولورکتال و معده انجام شده است؛ اما متأسفانه درباره 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 مطالعه ای که سحر پوراقبالی و همکاران در ارتباط با میزان بیان سطح سرمی مارکرهای سرمی HER2-neu، KA15-3 و CEA با مرحله TNM سرطان پستان انجام دادند، مشخص شد که میان سطح سرمی بیومارکرهای یادشده با مرحله بالینی تومور، درگیری غدد لنفاوی، اندازه تومور و درجه تومور ارتباط وجود دارد، درحالی که

کولورکتال پرداخته شد. نتایج مطالعه آنان نشان داد که این دو تومور مارکر تنها می‌توانند نشان‌دهنده پیشرفت بیماری باشند و از آن‌ها نمی‌توان به‌عنوان عاملی برای تشخیص بیماری در مراحل اولیه آن استفاده کرد (۱۱). مهشید باقری و همکاران در سال ۱۳۸۶، مطالعه‌ای درباره ارتباط میزان کارسینوما پرونیئیک با پیشرفت مراحل سرطان کولورکتال و ارزیابی مرحله بیماری و میزان بقای آن انجام دادند. بر اساس نتایج به‌دست آمده، آنان نشان دادند که درباره ارتباط میزان CEA با stage کانسر کولورکتال در Stage D در بیشتر موارد ۶۶ درصد میزان CEA دست کم 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 مطالعه 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 افزایش یافته CEA پس از جراحی، ریسک بالا و نرخ بقای پایینی دارند (۲۲). چویی و همکاران میزان CEA و نیمه 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 ($PPAR\alpha$ ، $PPAR\gamma$ و $PPAR\delta$) 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 چندمتغیره انجام شده مشخص شد که CEA نمی‌تواند

میان نوع هیستوپاتولوژی تومور با سطح سرمی تومور مارکرها ارتباط وجود نداشت. در واقع، نتایج تحقیق آنان مشخص کرد که سطح سرمی تومور مارکرهای عنوان شده می‌تواند به‌عنوان پیشگویی‌کننده مرحله بالینی تومور پیش از عمل جراحی استفاده شود (۳۰). در مطالعه مهدی سیلانیان طوسی و همکاران که شاخص‌های توموری CEA و CA15-3 را در کارسینوما 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 $PPAR\gamma$ و $PPAR\delta$ را روی میزان مرگ‌ومیر پس از جراحی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بررسی نمودند، ضمن اینکه ارتباط بیان $PPAR\gamma$ و $PPAR\delta$ با عامل‌های کلینیکوپاتولوژیکی مختلف از جمله 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 مطالعه فتاحی و همکاران به ارتباط میان غلظت‌های سرمی تومور مارکرهای CEA و CA19-9 با تشخیص، یافته‌های پاتولوژیک و مرحله‌بندی سرطان

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می کنند که هیچ تضادی در منافع ندارند.

به عنوان عامل پیشگویی کننده میزان بقای کلی بیماران یا همان پیش آگهی عمل کند؛ زیرا حساسیت بالایی ندارد.

تشکر و قدردانی

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

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. Janbabaie 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. Yaghoobizadeh 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, fahrjo 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. PPAR γ expression in colorectal cancer and its association with staging and clinical evolution. *Acta Cir Bras* 2020; 35: e202000708. doi:10.1590/s0102-86502020007000008.
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 biological mechanisms 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 PPAR α 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. Paziienza V, Vinciguerra M, Mazzocchi 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 PPAR α to activate Src signaling in colorectal cancer and oral cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 22460-76. doi: 10.18632/oncotarget.13006.
21. Ammazalorso A, De Lellis L, Florio R, Bruno I,

- 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 normal appearing 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 proliferator-activated 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. PPAR γ 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 proliferator-activated 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 ppar γ 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-PPAR γ 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 (PPAR γ) 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 Patients 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 Military 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.