Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 6:44 +0430 on Saturday May 25th 2019

مقاله پژوهشی

ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۱۹، شماره۱۱، بهمن ۱۳۹۳(شماره پی در پی۹۴)

تعیین سطح سرمی‌تریوز فسفات ایزومراز در مبتلایان به سرطان ریه

محمدعلی قیومی[۱]، مهسا منصوری[۲*]

[۱]گروه بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران، [۲]مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ وصول : ۱۳۹۳/۳/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۹/۱۰

چکیده:

زمینه و هدف: با توجه به این که سرطان ریه مهم‌ترین عامل مرگ و میر مرتبط با سرطان در جهان می‌باشد، شناسایی بیومارکرهای تشخیص زود هنگام آن از اهمیت به سزایی برخوردار است. یکی از ملکول‌هایی که احتمالاً می‌توان از آن به عنوان بیومارکر تشخیصی استفاده کرد، تریوز فسفات ایزومراز(TPI) است. هدف از این مطالعه، بررسی میزان تریوز فسفات ایزومراز در سرم مبتلایان به سرطان ریه بود.

روش بررسی: در این مطالعه مورد- شاهدی، گروه بیماران شامل۵۰ نفر بیمار مذکر با متوسط سن ۶۵/۳±۱۱/۵ بود. در این میان ۲۷ نفر اسکواموس سل کارسینوما، ۷ نفر آدنوکارسینوما و ۱۶ نفر کارسینومای سلول کوچک داشتند. ۳۸ مرد کاملاً سالم (میانگین سنی ۶۵/۱±۱۱/۴) به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. از روش الایزا برای اندازه‌گیری TPI استفاده شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های آماری آنوا و تی تست تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: سطح سرمیTPI در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل اختلاف آماری معنی‌دار نداشت(p=۰/۷۶). هم‌چنین با آنالیز جداگانه زیر گروه‌های سرطان ریه، دیده شد که سطح سرمیTPI در انواع زیر گروه‌های سرطان ریه در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری ندارد.

نتیجه‌گیری: ارتباطی بین سطح سرمیTPI و سرطان ریه دیده نشد. که احتمالاً به نقش متفاوت TPI در انواع سرطان‌ها و پراکندگی جغرافیایی آن در جمعیت‌های انسانی برمی‌گردد.

واژه‌های کلیدی: سرطان ریه، تریوز فسفات ایزومراز،روش الایزا

*نویسنده مسئول: مهسا منصوری، شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، گروه بیماری‌های داخلی

Email: mahsa.mansouri@gmail.com

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 6:44 +0430 on Saturday May 25th 2019

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 6:44 +0430 on Saturday May 25th 2019

مقدمه

سرطان ریه مهم‌ترین عامل مرگ و میر مرتبط با سرطان در جهان می‌باشد(۱). سالانه ۱/۳میلیون نفر در سراسر جهان جان خود را به علت ابتلاء به سرطان ریه از دست می‌دهند(۲). این سرطان پس از سرطان پروستات و سینه سومین سرطان شایع می‌باشد، ولی تعداد مرگ به علت سرطان ریه ۳ برابر سرطان پروستات در مردان و ۲ برابر سرطان پستان در زنان است. مهم‌ترین فاکتور خطر برای ابتلا به این بیماری مصرف سیگار است(۳).به طوری که آمار ابتلای افراد سیگاری ۱۰ برابر افراد غیر سیگاری است.

با وجود پیشرفت‌هایی که تاکنون در زمینه درمان این بیماری حاصل شده است، بقای عمر ۵ ساله آن بسیار پایین و در حدود ۱۵ درصداست(۱) این میزان در افرادی که در مراحل اولیه تشخیص داده می‌شوند و بلافاصله تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند ۶۰ـ۸۰ درصداست(۲). آمار ابتلا به این سرطان بسیار بالا می‌باشد و بخش قابل توجهی از بودجه درمانی کشورها صرف مقابله با آن می‌شود. با این وجود راه‌های درمانی رایج به ندرت منجر به بهبودی کامل می‌شوند و این بیماری هنوز قربانیان زیادی می‌گیرد. مرگ و میر سرطان ریه به علت تشخیص بیماری در مراحل پیشرفته و انتهایی و عدم درمان قطعی برای بیماران شناسایی شده در مراحل اولیه بیماری، بالا می‌باشد(۱). بنابراین نیاز است روش‌های تشخیصی مثل سی‌تی اسکن و رادیوگرافی قفسه سینه دقیق‌تر و پیشرفته‌تر شوند و از طرفی بیومارکرهای تشخیصی و تعیین کننده پیش آگهی مناسب‌تری مورد استفاده قرار گیرند(۴).

تا کنون تعدادی ملکول مثل کارسینوامبریونیک آنتی ژن[۱]، سایتوکراتین۱۹[۲]، نورون اسپسفیک انولاز[۳]، با هدف استفاده به عنوان بیومارکر مورد مطالعه قرار گرفته است(۵). این بیومارکرها اگر چه در سرم مبتلایان به سرطان ریه بالا می‌روند، اما حساسیت و ویژگی لازم را ندارند و برای تشخیص افراد بدون علامت، قابل اعتماد نیستند؛ هم چنین تولید گسترده آنها بسیار هزینه بر بوده و مقرون به صرفه نمی‌باشد(۱).

بیومارکرهای سرولوژی ای که برای تحقیق های آینده از آنها استفاده می‌شود ملکول‌هایی هستند که در بافت سرطان ریه بیان می‌شوند یا در سرم مبتلایان یافت می‌شوند.

تریوزفسفات ایزومراز(TPI)[۴] از نظر ساختاری دیمری، متشکل از دو زیر واحد یکسان است که محل فعالیت آنزیمی‌آن در محل سطح مشترک دو جزء دایمر می‌باشد. این آنزیم یکی از آنزیم‌هایی است که در گلیکولیز یا همان مسیر امبدن ـ میرهوف ایفای نقش می‌کند. مسیر امبدن ـ میرهوف شامل ده واکنش آنزیمی است که آنزیم تریوز فسفات ایزومراز در پنجمین واکنش این مسیر ایفای نقش می‌کند و گلیسرآلدهید۳ـ فسفات را به صورت برگشت‌پذیر به دی‌هیدروکسی استون فسفات تبدیل

1-Carcinoembryonic Antigen
2-CytoKeratin 19
3-Neuron Specific enolase
4-Triose Phosphate Isomerase (TPI)

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 6:44 +0430 on Saturday May 25th 2019

می‌کند. گلیسرآلدهید۳ـ فسفات و هم دی هیدروکسی استون فسفات از کاتابولیسم فروکتوز ۱ـ۶ بیس فسفات و به وسیله آنزیم آلدولاز به وجود می‌آیند، هرچند که فقط گلیسرآلدهید۳ـ فسفات به تنهایی قابلیت استفاده در بقیه مراحل گلیکولیز را دارد. از این رو TPI مسئول تنظیم تأمین انرژی از گلیکولیز است(۶).

تاکنون تحقیقاتی در زمینه ارتباط بین TPI و انواع بیماری‌ها انجام و مشاهده شده است که تغییراتی در این آنزیم در سلول‌های مغز اتفاق می‌افتد که در ایجاد آلزایمر نقش دارد(۷). هم‌چنین یک آنتی‌بادی ضد TPI در هپاتوما گزارش شده است(۸).

تغیرات این آنزیم در سرطان‌های مختلف دیده شده است. برای مثال بیان آن در مبتلایان به سرطان پستان HER2 مثبت افزایش می‌یابد. این امر احتمالاً به منظور تأمین انرژی مورد نیاز برای رشد و تکثیر سلول‌های نئوپلاستیک است(۸). افزایش بیان این آنزیم هم‌چنین در سرطان سلول سنگ‌فرشی مثانه(۹) و سرطان کولون با تمایل بالا به تهاجم و متاستاز مشاهده شده است(۱۰). از طرفی دیگر گزارش شده که بیان TPI در سلول‌های سرطانی معده که به شیمی درمانی مقاوم هستند کم شده است و احتمالاً بتوان با افزایش بیان این ملکول در سلول‌ها فنوتیپ مقاومت به دارو را تغییر داد و سلول‌ها، را به شیمی درمانی حساس کرد(۱۱). در بررسی رده سلول سرطانی تخمدان در مقایسه با سلول سرطانی تخمدان مقاوم به داروی پاکلیتاکسل[۱] که در سال ۲۰۰۹ انجام شد، مشاهده شد که بیان TPI به عنوان یکی از پروتئین‌هایی است که در سلول‌های مقاوم به دارو افزایش می‌یابد(۱۲).

تحقیقات در مورد ارتباط بین TPI و سرطان ریه نشان داد که بیان این آنزیم در آدنوکارسینومای ریه(۱۳) و کارسینوم سلول سنگفرشی ریه افزایش می‌یابد(۱۴). با این وجود به نظر می‌رسد که گزارشی روی جمعیت ایران ارایه نشده و تحقیق‌های انجام شده در دیگر کشورها هم محدود بوده است. که بتوان نقش TPI را در سرطان روده نشان داد.

از این رو هدف این مطالعه تعیین سطح سرمی‌تریوز فسفات ایزومراز(TPI) در مبتلایان به سرطان ریه بود.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی ـ مقطعی بر روی ۵۰ بیمار مذکر (متوسط سن ۱۱/۵ ±۶۵/۳ و محدوده سنی ۴۰ تا ۸۳ سال) مبتلا به سرطان ریه که با روش پاتولوژی بیماری آنها تأیید شده بود، انجام شد.

۳۸مرد کاملاً سالم، بدون سابقه سرطان، بیماری‌های خود ایمنی یا بیماری‌های عفونی جدی در این مطالعه شرکت کردند و به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. افراد گروه کنترل هرگز سیگار نکشیده بودند. این مطالعه به وسیله کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی شیراز به تصویب رسید. نمونه‌های خونی، طی ۲ ساعت بعد از نمونه‌گیری، به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد در دور ۱۰۰۰، سانتریفیوژ شدند و سرم جمع‌آوری تا زمان استفاده در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

زمان بین نمونه‌گیری و بررسی الایزا برای تمام نمونه‌ها کمتر از ۲ سال بود. حداقل محدوده آشکارسازی برای TPI به میزان۰/۳۲ نانوگرم در

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 6:44 +0430 on Saturday May 25th 2019

میلی‌لیتر بودبرای اندازه‌گیری میزان TPI در سرم از روش الایزا (USCNK, Chins) استفاده شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس و تی‌تست تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

بیماران ۵۰ نفر بیمار مذکر بودند(متوسط سن ۱۱/۵±۶۵/۳ و بین ۴۰ تا ۸۳ سال)شامل؛ ۲۷ نفر اسکواموس سل کارسینوما، ۷ نفر آدنوکارسینوما و ۱۶ نفر کارسینومای سلول کوچک بود. ۲۶ بیماری که مرحله تومور آنها مشخص شده بودند، سه نفر در مرحله اول و دوم بیماری و ۲۳ نفر در مرحله سوم و چهارم بودند. ۲۶ نفر از بیمارانی که سیگاری بودند، در زمان مطالعه نیز سیگار می‌کشیدند. افراد گروه کنترل شامل ۳۸ مرد کاملاًسالم بودند که میانگین سنی ۱۱/۴±۶۵/۱ و محدوده سنی بین ۴۰ تا ۸۳سال داشتند.

اندازه‌گیری سطح سرمی TPIدر بیماران مبتلا به سرطان ریه و گروه کنترل سالم نشان داد که گروه بیماران در مقایسه با گروه کنترل سالم از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نداشت(p=۰/۷۶). علاوه بر این، مقایسه سطح TPI در سایر زیر گروه‌های سرطان ریه با گروه کنترل سالم نیز از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشت.

بین گونه‌های مختلف سرطان ریه (کارسینوم سلول سنگفرشی، آدئوکارسینوما و کارسینوم سلول کوچک با توجه به سطح سرمیTPI اختلاف آماری معنی‌داری دیده نشد . علاوه بر این، بین سطح سرمی‌این مولکول و تعداد بسته‌های سیگار مصرف شده در هر سال به توسط بیمار ارتباطی دیده نشد(p>۰/۰۵).

میانکین سطح سرمی TPI در گروه سالم ۳/۶±۴۳/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر و در گروه مبتلا به سرطان ریه۴/۲±۴۳/۱ نانوگرم در میلی‌لیتر بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری دیده نشد(p=۰/۷۶).

سطح سرمی TPI در زیر گروه‌های مختلف سرطان ریه با گروه کنترل سالم مقایسه شد و میانگین آن در مبتلایان به کارسینوم سلول سنگفرشی۳/۶±۴۳/۶ نانوگرم در میلی‌لیتر(p=۰/۷) در مبتلایان آدنوکارسینوم ۳±۴۴/۷ نانوگرم در میلی‌لیتر(p =۰/۶)، مبتلایان کارسینوم سلول کوچک۴۳±۴/۳ نانوگرم در میلی‌لیتر(p=۰/۹۳) و افراد کنترل سالم۴/۲±۴۳/۱ نانوگرم در میلی‌لیتر بود که ارتباط معنی‌داری بین آنها یافت نشد.

بحث

بیماران مبتلا به سرطان ریه معمولاً در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شود و بقای عمر ۵ ساله پایینی دارند(۱). تحقیق‌های گسترده‌ای برای شناسایی بیومارکرهای جدید در سرطان ریه در حال انجام است.با شناخت این بیومارکرها و استفاده آن در تشخیص زودهنگام بیماری، بقای عمر پنج ساله مبتلایان به به این بیماری بیشتر می‌شود.

در این مطالعه TPI به عنوان یک بیومارکر برای تشخیص سرطان ریه مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که بین سطح سرمی TPI در بیماران سرطانی و گروه کنترل تفاوت آماری معنی‌داری دیده

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 6:44 +0430 on Saturday May 25th 2019

نمی‌شد، در حالی که در مطالعه‌های قبلی بین میزان این آنزیم و سرطان‌های مختلف، اختلاف آماری معنی‌داری دیده شده است. هم‌چنین مطالعه چن و همکاران نشان داد که در آدنوکارسینومای ریه بیان این آنزیم افزایش می‌یابد(۱۳). در مطالعه‌ای دیگر مشاهده شد که TPI نه تنها در محیط غنی شده رده سلولی سرطانی، بلکه در بافت سرطانی و سرم مبتلایان به سرطان ریه نسبت به گروه کنترل سالم به مقدار قابل ملاحظه‌ای بیشتر است و بنابراین این ملکول را یک بیومارکر بالقوه برای تشخیص و پایش سرطان ریه معرفی کردند(۱۵). در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۰۹ بر روی سرم مبتلایان به سرطان ریه دیده شد که مقدار این آنزیم در مبتلایان به سرطان سلول سنگ‌فرشی ریه بالاتر است.

هم‌چنین دیده شده است که سطح سرمی TPI در سرطان سلول سنگ‌فرشی ریه با متاستاز ارتباط دارد. این محققان هم زمان سطح سرمی مارکر دیگری به نام پروکسی ردوکسین۶ [1]را اندازه گرفتند و مشاهده کردند که این پروتئین در سرم مبتلایان به سرطان ریه افزایش می‌یابد و پیشنهاد کردند که اگر این دو پروتئین بهمراه هم به عنوان بیومارکر استفاده شوند سودمندی بیشتری خواهند داشت(۱۶). TPI علاوه بر سرطان ریه در سایر سرطان‌ها مورد بررسی قرار گرفته و دیده شده است که بیان آن در سرطان کولون با خاصیت متاستاز بالا، سرطان معده و سرطان پستان HER2 مثبت بیشتر می‌شود(۱۰ و۸).

نتیجه‌گیری

در این مطالعه اختلاف معنی‌داری بین سطح سرمی TPI در مبتلایان به سرطان ریه و افراد کنترل سالم دیده نشد، تفاوت نتیجه مطالعه حاضر با تحقیقات دیگر می‌تواند از طرفی به علت طبیعت چند گانه این ملکول یا ماهیت نامتجانس سرطان ریه از نظر ویژگی‌های زیستی در نژادهای مختلف باشد. مسئله دیگر نحوه انتخاب جامعه مورد مطالعه بود، در مطالعه حاضرهیچ بیمار مؤنث مبتلا به سرطان ریه شرکت داده نشد در حالی که ممکن است جنسیت بر نتایج اثر بگذارد. در مجموع نتیجه مطالعه حاضر ارتباط قابل توجهی را بین سطح سرمیTPI و سرطان ریه نشان نداد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی و پایان‌نامه دکترای حرفه‌ای مصوب دانشگاه علوم پزشکی شیراز بود که با همکاری مرکز تحقیقات سرطان و با حمایت مالی این دانشگاه انجام شد.

1-Peroxiredoxin 6

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 6:44 +0430 on Saturday May 25th 2019

REFERENCES

1.Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clin Proc 2008; 83(5): 584-94.
2.Mascaux C, Peled N, Garg K, Kato Y, Wynes MW, Hirsch FR. Early detection and screening of lung cancer. Expert Rev Mol Diagn 2010; 10(6): 799-815.
3.de Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. Radiol Clin North Am. 2012; 50(5): 863-76.
4.Planque C, Kulasingam V, Smith CR, Reckamp K, Goodglick L, Diamandis EP. Identification of five candidate lung cancer biomarkers by proteomics analysis of conditioned media of four lung cancer cell lines. Mol Cell Proteomics 2009; 8(12): 2746-58.
5.Greenberg AK, Lee MS. Biomarkers for lung cancer: clinical uses. Curr Opin Pulm Med. 2007; 13(4): 249-55.
6.Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 4th ed. New York: Sara Tenney; 2005; Glycolysis; 521-535.
7.Tajes M, Guivernau B, Ramos-Fernández E, Bosch-Morató M, Palomer E, Guix FX, et al. The pathophysiology of triose phosphate isomerase dysfunction in Alzheimer's disease. Histol Histopathol 2013; 28(1): 43-51.
8.Tamesa MS, Kuramitsu Y, Fujimoto M, Maeda N, Nagashima Y, Tanaka T, et al. Detection of autoantibodies against cyclophilin A and triosephosphate isomerase in sera from breast cancer patients by proteomic analysis. Electrophoresis 2009; 30(12): 2168-81.
9.Montgomerie JZ, Gracy RW, Holshuh HJ, Keyser AJ, Bennett CJ, Schick DG. The 28K protein in urinary bladder, squamous metaplasia and urine is triosephosphate isomerase. Clin Biochem 1997; 30(8): 613-8.
10.Katayama M, Nakano H, Ishiuchi A, Wu W, Oshima R, Sakurai J, et al. Protein pattern difference in the colon cancer cell lines examined by two-dimensional differential in-gel electrophoresis and mass spectrometry. Surg Today 2006; 36(12): 1085-93.
11.Wang X, Lu Y, Yang J, Shi Y, Lan M, Liu Z, et al. Identification of triosephosphate isomerase as an anti-drug resistance agent in human gastric cancer cells using functional proteomic analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2008; 134(9): 995-1003.
12.Di Michele M, Marcone S, Cicchillitti L, Della Corte A, Ferlini C, Scambia G, et al. Glycoproteomics of paclitaxel resistance in human epithelial ovarian cancer cell lines: towards the identification of putative biomarkers. J Proteomics 2010; 73(5): 879-98.
13. Chen G, Gharib TG, Huang C-C, Thomas DG, Shedden KA, Taylor JM, et al. Proteomic analysis of lung adenocarcinoma identification of a highly expressed set of proteins in tumors. Clin Cancer Res 2002; 8(7): 2298-305.
14.Yang F, Xiao ZQ, Zhang XZ, Li C, Zhang PF, Li MY, et al. Identification of tumor antigens in human lung squamous carcinoma by serological proteome analysis. J Proteome Res 2007; 6(2): 751-8.
15.Kim JE, Koo KH, Kim YH, Sohn J, Park YG. Identification of potential lung cancer biomarkers using an in vitro carcinogenesis model. Mol Med 2008; 40(6): 709-20.
16.Zhang XZ, Xiao ZF, Li C, Xiao ZQ, Yang F, Li DJ, et al. Triosephosphate isomerase and peroxiredoxin 6, two novel serum markers for human lung squamous cell carcinoma. Cancer Sci 2009; 100(12): 2396-401.

Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ)

Original Article

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 6:44 +0430 on Saturday May 25th 2019

Determination of Serum level of Triose Phosphate Isomerase in lung Cancer Patients

Ghayyoumi MA[1], Mansouri M[2*]

[1]Department of Internal Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran, [2]Cancer Proteomics and Biomarkers Lab, Institute for Cancer Research, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

Received: 17 June 2014 Accepted: 1 Dec 2014

Abstract:

Background & aim: Due to the fact that lung cancer is the most common cause of cancer-related deaths worldwide, identification of biomarkers is of great importance for early detection. One of molecules which may be used as a diagnostic biomarker is Threose Phosphate Isomerase (TPI). The purpose of this study was to evaluate serum levels of Threose phosphate isomerase in patients with lung cancer.

Methods: In this case-control study, 50 males with a mean age of 65.1±11.4 were included. Twenty-seven patients had squamous cell carcinoma, seven had small cell carcinoma and 16 had adenocarcinoma respectively. Meanwhile, 38 healthy men (mean age 65.1±11.4) were selected as the control group. ELISA technique was used to measure the TPI. Collected data were analyzed using ANOVA and t-test.

Results: TPI serum levels of patients were not statistically significant compared with the control group (p =0.76). Moreover, a separate analysis of sub groups of lung cancer demonstrated that serum levels of TPI in the sub group of lung cancer group compared with the control group had no significant difference.

Conclusions: No correlation between serum levels of TPI and lung cancer was observed. It probably indicated the TPI role in different types of cancer and its geographical distribution in human populations.

Keywords: Lung cancer, ELISA, TPI

[*]**Corresponding Author: Mansouri M,** Cancer Proteomics and Biomarkers Lab, Institute for Cancer Research, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.
Email: mahsa.mansouri@gmail.com

Please cite this article as follows:
Ghayyoumi MA, Mansouri M. Determination of Serum level of Triose Phosphate Isomerase in lung Cancer Patients. Armaghane-danesh 2015; 19(11): 948-954.