

مطالعه سطح سرمی سلیوم، روی، مس و نسبت روی و مس در افراد مبتلا به سرطان پستان

نصرت اله ضرغامی^{۱*}، جهانبخش اسدی^۲، سلطانهلی محبوب^۱، قربان محمدزاده^۱، عباس مهاجری^۱

^۱مرکز تحقیقات علوم تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ^۲مرکز تحقیقات بیوشیمی و اختلالات متابولیک دانشگاه علوم پزشکی گلستان

تاریخ دریافت: ۸۶/۷/۲۸، تاریخ پذیرش: ۸۶/۱۱/۲۰

Serum Levels of Se, Zn, Cu and Cu / Zn Ratio in Iranian Breast Cancer Patients

Zarghami N. ^{1*}, Asadi J. ², Mahbob S. ¹, Mohammadzadeh G. ¹, Mohajeri A. ¹

¹Department of Clinical Biochemistry and RIA, Nutritional Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz,

²Biochemistry and Metabolic Disorders Research Center, Gholeshtan University of Medical Sciences

Received: 2007/10/20, Accepted: 2008/2/9

Objectives: Breast cancer is the most common cancer in women. Combinations of internal and external factors like as trace elements are involved in initial development of breast tumors. The aim of this study was to evaluate and compare serum levels of Zn, Cu, Se and Cu/Zn ratio in breast cancer patients and control group. **Methods:** This study was a descriptive cross sectional and composed of 50 women diagnosed with breast cancer and 50 normal individuals. The age range of patients and controls was between 30-50 yrs. Blood samples were obtained and serum isolated immediately. Levels of Zn, Cu and Se were measured in blood serum using atomic absorption spectrophotometry (AAS) and Graphite furnace atomic absorption spectrophotometry. **Results:** Mean serum levels of Zn, Cu and Se were 0.969 ± 0.19 , 1.47 ± 0.48 mg/L and $60.04 \pm 23.38 \mu\text{g/L}$, respectively, in breast cancer patients. The mean concentrations of Zn, Cu and Se serum in normal individual were 1.07 ± 0.35 , 1.09 ± 0.20 mg/L and $92.42 \pm 18.70 \mu\text{g/L}$ respectively. There was also a significant difference between Cu levels of patient and control group ($p < 0.001$). In addition, the Cu/Zn ratio in breast cancer patients and controls were 1.52 and 1.12, respectively. This difference was statistically significant ($p < 0.001$). There was a significant difference between Se levels of patients and control group ($p < 0.001$). **Conclusion:** Based on obtained results, changes of serum level of trace elements Se, Zn and Cu could have likely biological role in the initiation or progression of breast cancer.

Key Words: Breast Cancer, Zn, Cu, Se.

زمینه و هدف: سرطان پستان شایعترین نوع سرطان در زنان است. ترکیبی از عوامل داخلی و خارجی برای شروع تومورهای پستان نقش دارند که از آن جمله می توان به عناصر کمیاب اشاره کرد. هدف این مطالعه بررسی سطح سرمی روی، مس، نسبت آنها و نیز سطح سرمی سلیوم در بیماران مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با یک گروه شاهد بود. **روشها:** این مطالعه از نوع توصیفی- مقطعی بود. محدوده سنی افراد بین ۳۰-۵۰ سال بود. در این مطالعه تعداد ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۵۰ فرد سالم بعنوان گروه شاهد انتخاب شدند. پس از جداسازی سرم از خون تام، مس، روی و سلیوم آنها به روش اسپکتروفتومتری جذب اتمی شعله و جذب اتمی با کوره گرافیتی اندازه گیری شدند. **یافته ها:** میانگین مقادیر روی، مس و سلیوم در بیماران مبتلا به سرطان پستان به ترتیب 0.969 ± 0.19 ، 1.47 ± 0.48 ، $60.04 \pm 23.38 \mu\text{g/L}$ میلی گرم در لیتر و $92.42 \pm 18.70 \mu\text{g/L}$ میکروگرم در لیتر بودند. در این مطالعه تفاوت معنی داری وجود نداشت ولی بین میانگین غلظت مس بیماران و افراد شاهد از نظر آماری تفاوت معنی داری وجود داشت ($p < 0.001$). علاوه بر این نسبت مس به روی در گروه بیمار 1.52 و در گروه شاهد 1.12 بدست آمد که اختلاف این نسبت بین دو گروه از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0.001$). هم چنین از نظر آماری تفاوت معنی داری بین غلظت سلیوم سرم در بیماران مبتلا به سرطان پستان و افراد شاهد وجود داشت ($p < 0.001$). **نتیجه گیری:** بر اساس نتایج بدست آمده می توان گفت که تغییرات سطوح سرمی عناصر کمیاب سلیوم، روی و مس بیماران مبتلا به سرطان پستان احتمالاً نشان دهنده نقش بیولوژیکی این عناصر در آغاز یا پیشرفت این نوع سرطان است.

واژه های کلیدی: سرطان پستان، روی، مس، سلیوم.

*Corresponding Author: Dr Nosratollah Zarghami, Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry and RIA, Nutritional Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran, Tel: 0411-3362702; Fax: 0411-3363231; E-mail: zarghami@tbzmed.ac.ir

*نویسنده مسئول: دکتر نصرت اله ضرغامی، دانشیار مرکز تحقیقات علوم تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۶۲۷۰۲، فکس: ۰۴۱۱-۳۳۶۳۲۳۱

۱- مقدمه

سرطان پستان شایعترین نوع سرطان در زنان است (۱). برای شروع و پیشرفت تومورهای پستان ترکیبی از عوامل داخلی و خارجی نقش دارند که از آن جمله می توان به عناصر کمیاب اشاره کرد (۱ و ۲). با توجه به نقش تغذیه ای عناصر کمیاب به ویژه روی و مس و ارتباط مستقیم آن با ایجاد سرطان، مطالعات زیادی درباره نحوه ایجاد تومور و یا محدود کردن تومور به وسیله این عناصر انجام شده است (۳-۱). روی یکی از مهمترین این عناصر است که در ۳۰۰ نوع متالوآنزیم نقش دارد (۱). روی نه تنها در عمل و ساختمان آنزیمها نقش دارد، بلکه به عنوان آنتی اکسیدان پروتئین متالوتیونین^۳ محسوب می شود (۵ و ۴ و ۲). هم چنین روی به عنوان قسمتی از قطعه انگشت روی^۱ گیرنده های هورمونی و در پروتئین APA1^۲ و دیگر اشکال پروتئینی در تنظیم تظاهر ژنی دخالت دارد (۶ و ۴ و ۲). قطعه انگشت روی با اتصال به قسمتی از DNA باعث کاهش تظاهر ژن آنزیم تلومراز (آنزیمی که باعث نامیرایی سلول های سرطانی می شود) می گردد (۷ و ۳ و ۲). روی در سلول ها باعث آزاد شدن سیتوکروم C از میتوکندری می شود و به دنبال آن آنزیم هایی به نام کاسپاز فعال می گردند و در نهایت باعث ایجاد مرگ برنامه ریزی شده سلول (آپوپتوز) می شود (۷ و ۶ و ۲). براینده اعمال سلولی روی، کاهش تعداد سلول های تومور و کاهش حجم تومور است (۸). مس عنصر کمیاب دیگری است که یکی از اجزای حداقل ۹ فاکتور رشد به ویژه فاکتور رشد اندوتلیال رگی^۴ است. همراه با افزایش غلظت یون مس در سرم، آغاز پیشرفت تومور و متاستاز از طریق آنژیوژنز (ایجاد رگهای جدید) باعث رشد تومور و تثبیت آن می شود (۹ و ۸). از طرفی نسبت مس به روی در سرم از اهمیت بالایی برخوردار است چون رقابت زیادی بین این دو عنصر برای ورود به درون سلول های بافت ها وجود دارد (۱۱-۸). مطالعات Piccini (۱۰) نشان داد که عنصر روی در افراد مبتلا به سرطان نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است. برخلاف مطالعات دیگر که سطح مس تغییر قابل ملاحظه ای نداشت، نسبت Cu/Zn تغییر می نماید و در این مطالعه سطح سرمی مس نسبت به گروه کنترل افزایش نشان می دهد (۱۰).

تغییرات میزان روی افراد مبتلا به سرطان پروستات قبلا در همین آزمایشگاه مطالعه شده است. در کار حاضر میزان مقادیر روی و مس سرم و نیز نسبت آنها در بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت. از طرفی سلنیوم یکی از اجزاء مهم دو آنزیم تلومراز و کسین ردوکتاز و گلوکوتایون پروکسیداز است که به عنوان آنتی اکسیدان در بدن نقش مهمی در کاهش ابتلا به سرطان دارد (۱۲) همچنین مطالعات روی بافت سرطان پستان و سرطان کلورکتال نشان می دهد که کاهش سطح سلنیوم با افزایش میزان فعالیت آنزیم تلومراز همراه می باشد (۱۳ و ۱۱) و سبب افزایش آپوپتوز بافت ها می شود (۱۲).

هدف از بررسی حاضر تعیین غلظت عناصر فوق در بیماران مبتلا به سرطان پستان بود. برای این منظور سطوح سرمی عناصر توسط روش اسپکتروفتومتری جذب اتمی شعله و کوره گرافیتی اندازه گیری شدند و از طریق مقایسه سطوح این عناصر در افراد بیمار با گروه شاهد، تغییرات غلظت این عناصر در افراد بیمار را احتمالا بتوان بعنوان نشانه ای از آغاز یا پیشرفت سرطان تلقی کرد.

۲- مواد و روش ها

انتخاب بیماران: در این مطالعه ۵۰ زن مبتلا به سرطان پستان با میانگین سنی ۵۰-۳۰ سال و گروه دوم زنان سالم بامیانگین ۵۰-۳۰ سال که به صورت داوطلبانه در طرح شرکت کردند، بررسی شدند. افراد گروه دوم به عنوان گروه شاهد (این افراد مشکوک به سرطان پستان بودند و بعد از بیوپسی، جواب پاتولوژی مشخص کرد که آنها مبتلا به این بیماری نیستند) انتخاب شدند.

برای انجام مطالعه ۵ میلی لیتر خون از افراد بیمار (که از نظر آسیب شناسی بالینی بیماری آنها محرز گردیده بود) و افراد سالم گرفته شد. سرم بلافاصله به وسیله سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه و در دمای ۴ درجه سانتی گراد جدا شد. سرم ها در ۸۰- درجه سانتی گراد فریز شدند تا بعد از جمع آوری همه نمونه ها اندازه گیری انجام شود. برای اجتناب از آلودگی، شستشوی تمام نمونه ها برای حذف عناصر مداخله گر انجام شد. بعد از جمع آوری و نگهداری نمونه ها، آماده سازی آنها برای اندازه گیری روی، مس و سلنیوم سرم به صورت زیر انجام گرفت.

اندازه گیری روی و مس: ابتدا نمونه های سرم توسط آب دیونیزه به نسبت ۱ به ۵ رقیق گردید و میزان روی و مس توسط دستگاه اسپکتروفتومتری جذب اتمی شعله^۱ اندازه گیری شدند.

¹ Motif Zinc Finger

² Another Partner ARF-1

³ Metallothioneins

⁴ Vessel Endothelial Growth Factor

خاکستر سازی تبخیر می شود، برای اجتناب از این امر از اصلاحگر محلول ۱۰۰۰ ایریدیوم (Ir) و برنامه دمایی مناسب استفاده کردیم.

آنالیز آماری: تمام مقادیر کمی در این مطالعه به صورت $\text{mean} \pm \text{SD}$ گزارش گردیدند. جهت بررسی معنی دار بودن اختلاف میانگین عناصر اندازه گیری شده در گروه های شاهد و مورد از آزمون t مستقل استفاده گردید. بررسی آماری داده های حاصل با استفاده از نسخه شماره ۱۴ نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند. در این مطالعه P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

۳- نتایج

با مشاهده جدول شماره ۱، میانگین مقادیر روی، مس و سلنیوم بیماران مبتلا به سرطان پستان به ترتیب 19 ± 0.969 ، 48 ± 0.147 میلی در لیتر و 38 ± 23 $0.3/60$ میکروگرم در لیتر بدست آمد. از طرفی میانگین مقادیر روی، مس و سلنیوم افراد شاهد به ترتیب 35 ± 0 ، 70 ± 1.09 میلی گرم در لیتر و 70 ± 92 میکروگرم در لیتر بود. بین میانگین غلظت روی بیماران و افراد شاهد تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P > 0.05$) افزایش معنی داری وجود داشت ($P < 0.002$).

با مشاهده جدول شماره ۱، نسبت مس به روی در گروه بیمار $1/52$ و در گروه شاهد $1/12$ بود که اختلاف این دو نسبت هم، بین دو گروه از نظر آماری افزایش معنی داری نشان می دهد ($P < 0.001$). هم چنین از نظر آماری کاهش معنی داری بین سلنیوم سرم بیماران مبتلا به سرطان پستان و شاهد وجود دارد ($P < 0.001$).

اندازه گیری سلنیوم: برای اندازه گیری مقدار سلنیوم موجود در سرم از روش میکرو استخراج مایع - مایع پخششی و اسپکتروفتومترتری جذب اتمی با کوره گرافیتی استفاده گردید. روش فوق نسبت به روشهای متداول برای اندازه گیری سلنیوم خون از تکرار پذیری بسیار بالا، فاکتور تغلیظ بسیار مناسب و از همه مهمتر حذف جذب زمینه ناشی از نمکهای مختلف سرم از جمله فسفات در جذب اتمی با اصلاح گر جذب زمینه لامپ دوتریوم برخوردار است. در این روش، سلنیوم بطور کامل از نمونه جدا شده و مداخلات ناشی از ماتریکس نمونه به حداقل می رسد. روشهای مرسوم اندازه گیری سلنیوم موجود در سرم شامل تزریق سرم رقیق شده همراه با Triton X- 100 و اصلاحگر ماتریکس پالادیم یا نیکل است. جذب بالای زمینه این روش ها که اکثر اوقات حتی بالاتر از جذب اتم های سلنیوم است صحت نتایج حاصل را زیر سؤال می برد. کار حاضر از دستگاه اسپکتروفتومتر جذب اتمی (AA 6300G, Shimadzu, Japan) با اتمایزر کوره گرافیتی (GFA-EX7i) و لامپ سلنیوم (Hamamatsu Photonics, K.K., Japan) با طول موج نشر 619 nm ، 23 mA و پهنای شکاف 0.7 nm به همراه کوره گرافیتی پیرولیتیکی سکو دار برای اندازه گیری مقدار سلنیوم موجود در سرم استفاده شده است. ابتدا به 50 میکرولیتر از نمونه ها 100 میکرولیتر از 65% HNO_3 و 100 میکرولیتر از 30% H_2O_2 اضافه شد برای مقایسه مقدار سلنیوم موجود در هر نمونه، به نمونه مشابه دیگر مقدار 10 میکرولیتر از استاندارد سلنیوم 500 میکروگرم در لیتر اضافه گردید که به این ترتیب غلظت استاندارد اضافه شده برابر با 100 میکروگرم در لیتر خواهد بود. از آنجایی که ترکیبات سلنیوم در داخل کوره گرافیتی در مراحل مختلف خشک کردن و

¹ Atomic Absorption Spectrophotometry

P value	انحراف معیار ± میانگین		عنصر (غلظت)
	بیمار (n=50)	شاهد (n=50)	
NS	۰/۹۶۹±۰/۱۹	۱/۰۷±۰/۳۵	روی (میلی گرم در لیتر)
۰/۰۰۲	۱/۴۷±۰/۴۸	۱/۰۹±۰/۲۰	مس (میلی گرم در لیتر)
۰/۰۰۱	۱/۵۲	۱/۱۲	نسبت مس به روی
۰/۰۰۱	۶۰/۰۳±۲۳/۳۸	۹۲/۴۲±۱۸/۷۰	سلنیوم (میکروگرم در لیتر)

NS = اختلاف میانگین بین دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود

۴- بحث و نتیجه گیری

مطالعات نشان می دهند که سطوح سرمی روی و مس بیماران مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با افراد سالم معمولاً دچار تغییر می شود (۱۰). روی در ساختار شیمیایی پروتئین های آنتی اکسیدانی نظیر متالوتیونین و سوپراکسید دیسموتاز (Cu/Zn-SOD) هم چنین در ساختار شیمیایی کربوکسی پپتیداز، آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسینوزن^۱ (ACE)، اندو پپتیداز، آدنوزین دزآمیناز، الکل دهیدروژناز و کربنیک انهیدراز وجود دارد. این عنصر یکی از اجزاء اساسی آنزیمهای DNA و RNA پلی مرز است که در رشد سریع بافتی نقش حیاتی دارد و به نظر می رسد در تنظیم و کنترل رشد سلول های طبیعی و سلول های تومور نیز نقش مهمی داشته باشد (۷-۹ و ۳-۲). مس کوفاکتور معمول حداقل ۳۰ آنزیم می باشد و ممکن است به عنوان کاتالیزت در تشکیل ROS^۱ و پراکسیداسیون لیپیدهای غشای عمل کننده (۹ و ۱۴-۱۵). در سیتوپلاسم سلول های یوکاریوتی سوپراکسید دیسموتاز (Cu/Zn-SOD) آنزیم آنتی اکسیدانی است که در جایگاه فعال آن روی و مس وجود دارد (۱۴). هم چنین مس در ساختار شیمیایی آنزیمهای تولید کننده کاتکولامین ها و ATP وجود دارد (۱۵). در مورد نقش فلزاتی نظیر مس و روی و نسبت این دو عنصر در ارتباط با شروع و پیشرفت تومور بررسی های زیادی شده است (۱۴). در مطالعه ما مقدار روی افراد مبتلا به سرطان پستان کمتر از افراد سالم بود، اما تفاوت بین میانگین دو گروه از نظر آماری معنی داری نبود، این بررسی هم سو با یافته های یولی هوانگ^۲ و پیکینی می باشد (۱۰ و ۱۴). اما پیکینی در همان بررسی بر خلاف نتایج ما، نتیجه گرفت که در سرطان ریه مقدار روی کاهش معنی داری دارد (p < ۰/۰۵). در تحقیق ما مقدار مس افراد مبتلا به سرطان پستان نسبت به افراد سالم افزایش معنی داری داشت (p < ۰/۰۰۱). نتایج این بررسی هماهنگ با نتایج

بررسی های Rosas R, Duchette R و همکارانشان می باشد (۱۶-۱۷).

از طرفی تحقیقات نشان دادند که نسبت مس به روی دارای اهمیت است، در مطالعه ما این نسبت با افزایش معنی داری همراه بود (p < ۰/۰۰۱). این نتایج، نتایج حاصل بررسیهای Rosas R, Duchette R و همکارانشان را تایید می کنند (۱۶-۱۷). این امر نشان می دهد که با افزایش مس و یا کاهش نسبت روی به مس همزمان با افزایش مالون دی آلدئید، پیشرفت پراکسیداسیون لیپید، تخریب سیستم آنتی اکسیدانی و تولید رادیکال های هیدروکسیل، سبب حمله به DNA، ایجاد جهش و در نهایت منجر به سرطان می شود (۲۰-۱۹ و ۹). از طرفی کاهش روی مانع از رقابت مناسب با ورود مس به درون بافت ها می شود، این شرایط زمینه را برای ورود هرچه بیشتر مس به درون بافت ها مساعدتر می کند (۱۷ و ۸). روی با شرکت در ساختار پروتئین آنتی اکسیدانی به نام متالوتیونین و گلوتاتیون پراکسیداز باعث کاهش رادیکال های آزاد و کاهش ورود مس به درون بافت ها می شود. در نتیجه کمبود خفیف مس در بافت سبب مهار رشد سلول های تومور می شود (۱۷ و ۹-۶). هم چنین مس به عنوان یک عامل مهم رشد بافت ها به ویژه زمانی که رشد بافت حدود ۲ میلی متر باشد، اهمیت دارد (۱۷ و ۸). چرا که در این موقع تغذیه و خون رسانی دچار اختلال می شود. پس برای رفع نیازمندی سلول ها به غذا و اکسیژن رگهای جدید باید به وجود آید، برای این فرایند فاکتورهای رشد به ویژه فاکتور رشد اندوتلیالی رگی (VEGF, TNF-α و bFGF) و اینترلوکین-۱ مورد نیاز است.

^۱ Reactive Oxygen Specious (ROS)

^۲ Yeou-Lih Huang

۱/۱،۰۵۰/۱۲۷ کاهش یافت و ۴۸ ساعت پس از تزریق بترتیب ۱۵۰، ۱/۰۴۷، ۱/۰۹۵۰ و کاهش نشان داد و روند افزایش آپوپتوز قبل از بیک دیپلوئید سلولها مشاهده شد. این نتایج نشان داد که افزایش مناسب مقدار سلنیوم می تواند سبب کاهش فعالیت آنزیم تلومراز و کاهش میزان رشد و تکثیر و هم چنین سبب افزایش روند آپوپتوز در سلول سرطان ریه شود. بنابراین برآیند نتایج حاصل کاهش رشد سلول های سرطان ریه بود (۱۳). مطالعه ای دیگر روی بافتهای سرطان پستان و سرطان کلورکتال نشان داد که کاهش سطح سلنیوم با افزایش میزان فعالیت آنزیم تلومراز همراه است (۲۴-۱۱ و ۱۱). البته برخی بررسی های دیگر نیز نشان دادند که سلنیوم باعث افزایش میزان فعالیت آنزیم تلومراز می شود (۲۵).

بر اساس نتایج بدست آمده می توان تصور کرد که تغییرات سطوح سرمی عناصر کمیاب روی، مس و سلنیوم در بیماران مبتلا به سرطان پستان احتمالاً نشان دهنده نقش بیولوژیکی این عناصر در آغاز و یا پیشرفت سرطان پستان باشد. همچنین پیشنهاد می شود، تغییرات سطوح بافتی این عناصر کمیاب و نقش آنها در چگونگی ایجاد تغییرات سلولی و مولکولی بافت های توموری نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

۵- تشکر و قدردانی

هزینه این طرح تحقیقاتی با شماره (۷۲/ک/ت) از طرف مرکز تحقیقات علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز تامین گردیده است. نویسندگان مراتب تشکر را از همکاران محترم مرکز تحقیقات علوم تغذیه و آزمایشگاه رادیوفارماسی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز در زمان اجرای طرح ابراز می دارند.

افزایش یون مس باعث آغاز پیشرفت تومور و متاستاز همراه با تشکیل رگ های جدید می شود. مس به عنوان یکی از اجزای حداقل ۹ فاکتور رشد، سهم عمده ای در تولید رگهای جدید^۱ دارد (۲۱ و ۱۷). بررسی ها نشان داد که با افزایش نسبت مس به روی ممکن است فرایند تولید رگهای جدید افزایش یابد (۱۷ و ۸). از طرفی کاهش روی مانع از رقابت با ورود مس به درون بافت ها می شود، این شرایط زمینه را برای ورود هرچه بیشتر مس به درون بافت ها مساعدتر می کند (۱۷ و ۸). هم چنین در این مطالعه مقدار سلنیوم سرم ۹۲/۴۲ میکروگرم در لیتر و ۶۰/۰۳ میکروگرم در لیتر بترتیب در افراد شاهد و افراد بیمار بوده است، که از نظر آماری تفاوت معنی داری وجود داشته است ($p < 0.001$)، این نتایج هم سو با نتایج مطالعه Ebert R. و همکاران و دیگر بررسی ها بوده است (۸ و ۶-۴ و ۱). سلنیوم جزء مهمی از دو آنزیم تئوردوکسین ردوکتاز و گلوکاتیون پروکسیداز است که به عنوان آنتی اکسیدان در بدن نقش مهمی در کاهش تولید ROS و کاهش رادیکال های آزاد دارد و در نتیجه سبب کاهش روند ایجاد سرطان می شود (۲۲ و ۱۲) هم چنین مطالعه ای که توسط Chen و همکاران (۱۳) در سال ۲۰۰۳ با هدف تاثیر دی اکسید سلنیوم روی میزان فعالیت آنزیم تلومراز، تکثیر سلولی و آپوپتوز در سلول سرطان ریه انجام شد. نتایج این بررسی نشان داد که با افزایش مقدار و افزایش مدت زمان تزریق سلنیوم (۳۰ و ۳،۱۰ میکرومول در لیتر و ۲۴ و ۷۲ ساعت) ۲۴ ساعت پس از تزریق میزان رشد سلول سرطانی بترتیب ۰/۷٪، ۱۲/۸٪ و ۳۱/۸٪ کاهش داشت و ۷۲ ساعت پس از تزریق میزان رشد سلول سرطانی بترتیب ۱/۱۵، ۲/۵۱٪، ۶۱/۱٪ کاهش نشان داد. از طرفی میزان فعالیت آنزیم تلومراز ۲۴ ساعت پس از تزریق به ترتیب ۱/۱۷۳،

6- References

- Holcatova B. Environmental epidemiology of malignancies: The natural European perspective. *Centr.eur.J.publ.Hlt* 1998; 6(1): 13-17.
- Feng P. Zinc inhibits prostate cancer growth: The American society for cell biology 41st annual meeting. 2001; 8-12 Washington, DC. <http://www.prostatecanceralternatives.com> (Updated: December 18, 2004)
- Prasad SA, Beck JW, Doerr DT, Shamsa FH, Penny HS, Marks SC, et al. Nutritional and zinc status of head and neck cancer patients: An interpretive Review: *J American Collage Nutr.* 1998; 17(5): 409-418.
- Nemoto K, Kondo Y, Himeno S, Suzuki Y, Hara S, Akimoto M, et al. Modulation of Telomerase activity by zinc in human prostatic and renal cancer cells: *Biochem Pharma.* 2000; 59(4): 401-405.
- Powell RS. The antioxidant properties of Zinc: *J Nutr.* 2000; 130:1447-54
- Benanti JA, Williams DK, Robinson KL, Ozer HL, Galloway DA. Induction of extracellular matrix-remodeling genes by the senescence-associated protein APA-1: *Mol Cell Biol.* 2002 Nov;22(21):7385-97.
- Qiang Liu. Zinc Finger Proteins To Study Breast Cancer Angiogenesis: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(11):5525-30.
- Brewer JG. Copper Control As An Antiangiogenic Anticancer Therapy: Lessons From Treating Wilson S Disease: *Exp Biol Med (Maywood).* 2001 Jul;226(7):665-73.

9. Kim SY, Kim JW, Ko YS, Koo JE, Chung HY, Lee-Kim YC. Changes in lipid peroxidation and antioxidant trace elements in serum of women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer: *Nutr Cancer*. 2003;47(2):126-30.
10. Piccinini L, Borella P, Bargellini A, Medici CI, Zoboli A.. A Case -control study on selenium, zinc, and copper in plasma and hair of subjects affected by breast and lung cancer: *Biol Trace Element Res*. 1996; 51(1):23-30.
11. Cavallo F, Gerber M, Marubini E, Richardson S, Barbieri A, Costa A, et al. Zinc and copper in breast cancer. A joint study in northern Italy and southern France: *Cancer*. 1991 Feb 1;67(3):738-45.
12. Karunasinghe N, Ferguson LR, Tuckey J, Masters J. Hemolysate thioredoxin reductase and glutathione peroxidase activities correlate with serum selenium in a group of New Zealand men at high prostate cancer risk. *J Nutr*. 2006 Aug;136(8):2232-5.
13. Chen WX, Cao XZ, Zhu RZ. Effect of selenium dioxide on proliferation, apoptosis, and telomerase activity of human lung cancer cell line in vitro: *Ai Zheng*. 2003 Sep;22(9):927-31.
14. Yeou-Lih Huang, Jenn-Yuan Snea, Te-Hsien Lin. Association Between Oxidative Stress and Changes of Trace Elements in Patients with Breast: *Clinical Biochemistry*:1999; 32(2): 131–136.
15. Silvia L, Anna M, Alessandra M, Medda, et al. Mechanism-based inactivators of plant copper/quinone containing amine oxidases: *Phytochemistry*: August 2005, 1751-1758.
16. Duchette R, Gallant S, Wolf C. Tetrathiomolybdate Copper Reduction Therapy as an antiangiogenic treatment for lymphoma and other cancers: http://www.coldcure.com/html/anti_ang.html (Updated: July 15, 2004).
17. Rosas R, Poo JL, Montemayor A, Isoard F, Majluf A, Labardini J. Utility of the copper/zinc ratio in patients with lymphoma or acute or chronic leukemia: *Rev Invest Clin*. 1995;47(6):447-52.
18. Chung Hua, Chung Liu, Tsa Chih. Clinical study on serum copper and zinc levels and copper/zinc ratio in malignant lymphoma: *Cancer Hospital, Shanghai University of Medical Sciences*. 1988;10(5):335-8.
19. Celik HA, Aydin HH, Ozsaran A, Kilincsoy N, Batur Y, Ersoz B. Trace elements analysis of ascitic fluid in benign and malignant diseases: *Clin Biochem*. 2002 Sep;35(6):477-81.
20. Wu T, Sempos CT, Freudenheim JL, Muti P, Smit E. Serum iron, copper and zinc concentrations and risk of cancer mortality in US adults: *Ann Epidemiol*. 2004 Mar;14(3):195-201.
21. Nakayama A, Fukuda H, Ebara M, Hamasaki H, Nakajima K, Sakurai H. A new diagnostic method for chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma based on serum metallothionein, copper, and zinc levels. *Biol Pharm Bull*. 2002 Apr;25(4):426-31.
22. Ebert R, Ulmer M, Zeck S, Meissner-Weigl J, Schneider D, et al. Selenium supplementation restores the antioxidative capacity and prevents cell damage in bone marrow stromal cells in vitro. *Stem Cells*. 2006 May;24(5):1226-35. Epub 2006 Jan 19.
23. Chen HJ, Yu RA, Wu ZG, Xia T, Yang CF, Yang KD, et al. Effects of selenium on expression of TERT, c-Myc and p53 induced by cadmium in rat liver. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2006 Jan;24(1):35-8.
24. Kellen E, Zeegers M, Buntinx F. Selenium is inversely associated with bladder cancer risk: a report from the Belgian case-control study on bladder cancer. *Int J Urol*. 2006 Sep;13(9):1180-4.
25. Liu Q, Wang H, Hu DC, Ding CJ, Xiao H, Xu HB, et al. Effects of sodium selenite on telomerase activity and telomere length. *Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Xue Bao (Shanghai)*. 2003 Dec;35(12):1117-22.