دوفصلنامه طب جنوب
پژوهشكده زيست- پزشكي خليج فارس
مركز تحقيقات طب گرمسيري و عفوني خليج فارس
دانشگاه علوم پزشكي و خدمات بهداشتي درماني بوشهر
سال دهم، شماره ۲، صفحه ۱۱۱- ۱۰۴ (اسفند ۱۳۸۶)

اثرات درماني غضروف كوسه چانه‌سفيد خليج‌فارس (Carcharhinus dussumieri) بر سرطان غدد پستاني القاء شده با استفاده از دي‌متيل بنزآنتراسن در موش صحرايي نژاد اسپراگ‌داولي

دكتر نعمت الله رزمي[1]، دكترحميد كلاليان مقدم[2]، دكتر محمدرضا تابنده*[3]، دكتر ابوالفضل باباخاني[2]

[1]دانشيار بخش بيوشيمي، دانشكده دامپزشكي، دانشگاه شيراز
[2]مربي بخش فيزيولوژي، دانشكده علوم، دانشگاه علوم پزشكي و خدمات بهداشتي درماني شاهرود
[3]دانش آموخته دكتراي بيوشيمي، بخش بيوشيمي، دانشكده دامپزشكي، دانشگاه شيراز

چكيده

زمينه: در سال‌هاي اخير مصرف غضروف كوسه به دليل ابتلاء نادر كوسه‌ها به سرطان, محتواي بالاي غضروف و وجود تركيبات مهاركننده رگ سازي, در بيماران سرطاني افزايش يافته است. هدف از اين تحقيق بررسي اثر ضد توموري غضروف كوسه بر ايجاد و رشد تومور پستاني القاء شده با استفاده از دي متيل بنز آنتراسن (DMBA) در موش صحرايي و نيز تأثير آن بر برخي شاخص‌هاي بهبود كيفيت زندگي مي‌باشد.

مواد و روش‌ها: القاء تومور با استفاده از تركيب ۷، ۱۲ دي‌متيل بنزآنتراسن (DMBA) به ميزان ۲۰ ميلي‌گرم براى هر مـوش و بـا روش گـاواژ انجام شد. غضروف مورد نياز از ستون فقرات كوسه چانه سفيد خليج‌فارس (Carcharhinus dussumieri) تهيه شد. ۶۰ قطعه موش صحرايي نژاد اسپراگ داولي به دو گروه ۳۰ تايي شامل درمان همزمان با القاء تومور (PRTE) و درمان پس از تثبيت تومور (PSTE) و هر گروه نيز به دو زير گروه ۱۵تايي درمان و شاهد (القاء تومور بدون درمان) تقسيم شدند. به حيوانات گروه‌هاى درمـان PRTE (۳۰ روز پـس از القـا تومـور) و PSTE (پس از تثبيت تومور) غضروف كوسه به صورت مخلوط با غذا به ميزان روزانه ۱۰ ميلي‌گرم به ازاي هر موش به مدت ۳۰ روزداده شـد. در روزهاي ۱۲۰،۶۰،۳۰ و۲۰۰ پس از القاء تومور, ميانگين وزن‌گيري، زمان ايجاد، تعداد و حجم تومورهاي ايجاد شده ارزيابي و ثبت گرديد.

يافته‌ها: تا ۲ ماه پس از درمان از نظر تعداد و اندازه تومورها بين گروه درمان PRTE و شاهد آن اختلاف آماري معني‌داري وجود نداشت اما اين اختلاف در گروه‌هاى درمان PSTE و شاهد PSTE دو ماه پس از درمان معنى‌دار بود (P<۰/۰۵). ميانگين وزن‌گيري در طول دوره درمان در گروه درمان PRTE به طور معني‌داري بيشتر از گروه شاهد PRTE بود (P<۰/۰۵), اما در پايان مطالعه اختلاف آماري معني‌داري بين ميانگين وزن‌گيري دو گروه مشاهده نشد. درگروه درمان PSTE، تومورها دوماه پس از درمان به طور قابل توجهي تحليل رفتند و اختلاف آماري معني‌داري بين اندازه، تعداد تومور و ميانگين وزن‌گيري با ساير گروه‌ها مشاهده شد (P<۰/۰۵).

نتيجه‌گيري: مصرف خوراكي غضروف كوسه در موش صحرايى سبب تحليل تومور پس از تثبيت آن مي‌شود و ميانگين وزن‌گيري به عنوان شاخص بهبود كيفيت زندگي افزايش مي‌يابد، ولى مصرف غضروف كوسه نمي‌تواند از ايجاد تومور ممانعت نمايد. مطالعات بيشتر در خصوص دوز مناسب، عوارض بالينى، روش‌هاي مؤثر تجويز و ميزان دسترسي به فرآورده‌هاي بيولوژيكى پروتئيني استخراج شده از غضـروف كوسـه توصيه مي‌شود.

واژگان كليدي: تومور پستاني، غضروف كوسه، رگ‌سازى, دي‌متيل بنزآنتراسن

دريافت مقاله: ۱۳۸۵/۵/۴ - پذيرش مقاله: ۱۳۸۶/۳/۹

*شيراز، باجگاه، دانشكده دامپزشكي دانشگاه شيراز، گروه علوم پايه، بخش بيوشيمي، صندوق پستي: ۱۷۳۱ـ ۷۱۳۴۵
Email: tabandeh@shirazu.ac.ir

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

افزايش موارد ابتلا به سرطان پستان به‌عنوان يكي از شايع‌ترين انواع سرطان سبب پژوهش‌هاي گسترده در راستای طراحي داروهاي جديد با اثر پذيري بيشتر، خواص سيتوتوكسيك و ژنوتوكسيك كمتر شده است (۱). در ۲۰ سال گذشته، استفاده از تركيبات طبيعي غير متداول[1] در درمان انواع سرطان توسط بيماران مبتلا به سرطان سينه رشد قابل توجهي داشته است (۱). در يك بررسي در ۲۶ ناحيه از ۱۳ كشور جهان، ميانگين مصرف اين تركيبات در ميان بيماران مبتلا به سرطان ۳۱ درصد بوده است (۱).

پس از ارائه نظريه فاكمن در حدود ۳۰ سال پيش مبني بر اين‌كه رشد تومور در مراحل اوليه–با قطر ۰/۵ تا ۱ ميلي‌متر– با مهار رگ‌سازي متوقف و حتي معكوس مي‌شود (۲)، مطالعات گسترده‌اي به منظور شناسايي تركيبات مهاركننده رگ‌سازي[2] و درمان سرطان آغاز شد. تا كنون عوامل مهاركننده رگ‌سازي متعددي از منابع طبيعي جداسازي شده و اثر آن‌ها در مهار رشد تومور مورد مطالعه قرار گرفته است، با اين‌حال مطالعات چنداني درخصوص مؤثر بودن اين تركيبات در شرايط باليني در دسترس نمي‌باشد.

فقدان ساختار عروقي در غضروف و توجه به اين واقعيت كه تومورهاي استخواني انسان به‌ندرت به غضروف انتشار مي‌يابند، سبب طرح اين موضوع گرديد كه بافت غضروف بدليل دارا بودن تركيبات مهاركننده رگ‌سازي بتواند مانع از رشد تومور گردد (۳ و ۴)؛ از اين‌رو غضروف به عنوان اولين منبع طبيعي حاوي تركيبات مهاركننده رگ‌سازي مورد توجه قرار گرفت (۵).

تحقيقات ابتدايي درخصوص مهار رگ‌سازي با استفاده از غضروف گاو انجام شد (۶)؛ اما به دليل محتواي بيشتر غضروفي كوسه (۸-۶ درصد وزن بدن آن)، مقاومت در برابر تركيبات سرطان‌زاي قوي مانند آفلاتوكسين (۳) و نيز ابتلاي نادر اين حيوان به سرطان (۴) تحقيقات برروي غضروف كوسه متمركز گرديده است.

اولين تركيب با خاصيت مهاركننده رگ‌سازي توسط روبرت لانگر و همكاران در سال ۱۹۷۶ جدا گرديد (۷). در سال‌هاي اخير تركيبات پروتئيني متعددی مانند U995 (۸) و AE-940 (۹) و نيز تعدادي پروتئين با وزن مولكولي پائين با خاصيت مهاركننده رگ‌سازي جداسازي و شناسايي شده است.

اولين مطالعه پيش‌باليني بر روي حيوانات آزمايشگاهي در رابطه با مهار وابسته به رگ‌سازي تومور مربوط به مطالعه برم وهمكاران در سال ۱۹۷۵ مي‌باشد (۶). آن‌ها در اين مطالعه بر روي خرگوش مشاهده نمودند كه در صورت قراردادن قطعه‌اي غضروف بين قرنيه و كارسينوماي كاشته شده روي آن، رشد عروق جديد مهار مي‌شود (۶).

در مطالعات پيش باليني، نتايج متفاوتي در خصوص تأثيرپذيري غضروف كوسه در درمان سرطان در حيوانات آزمايشگاهي به دست آمده است؛ بطوري‌كه در برخي مطالعات كاهش اندازه تومور و در برخي عدم تغيير اندازه تومور و گسترش متاستاز به دنبال مصرف غضروف كوسه گزارش شده است. علي‌رغم ورود ده‌ها محصول تجاري از غضروف كوسه به بازار و افزايش توجه بيماران مبتلا به سرطان به مصرف اين تركيب, به دليل فقدان اطلاعات مناسب درخصوص دسترسي زيستي، دوز مناسب، عوارض جانبي، دوره درماني، نوع توموري كه به اين درمان

[1] Unconventional therapy
[2] Antiangiogenetic agent

Archive of SID
www.SID.ir

بیشتر پاسخ مي‌دهد و نیز بروز برخي عـوارض بـالیني در مطالعات محدود بالیني، استفاده از غضروف کوسـه به عنوان یك درمان جایگزین یا مکمـل مـورد تردیـد مي‌باشد (۱۰). بـراي مثـال در نخسـتین مـورد درمـان بیماران مبتلا به سرطان‌هاي پیشرفته پستان، پروسـتات و ریه در سال ۱۹۹۱ بـا اسـتفاده از غضـروف کوسـه، کاهش انـدازه تومـور و بهبـود شـاخص‌هـاي کیفیـت زنـدگي در بیمـاران تحـت درمـان گـزارش شـده است (۱۱). اما در مطالعات بـالیني جـامع کـه توسـط مـایلر و همکـاران (۱۹۹۸) (۱۲) و لـوپرینزي و همکاران (۲۰۰۴) (۱۳) صورت گرفته، شواهدي مبتني بر تـأثیر مصـرف غضـروف کوسـه در بهبـود کیفیـت زندگي یا تحلیل تومـور در افراد تحـت درمـان بـا آن مشـاهده نشد.

استفاده از مدل‌هاي حیواني ابزار مفیدي جهت مطالعات سرطان شناسي تومور پستان در انسان مي باشد. در ایـن میان القاء سرطان غدد پستاني با اسـتفاده از ترکیـب ۷ و ۱۲ دي‌متیل بنزآنتراسن (DMBA)[1] بـه دلیـل سـهولت انجام، حساسیت بالا درایجاد نئویلاسـم و نیـز شـباهت زیاد تومورهاي ایجـاد شـده بـه تومورهـاي پسـتاني در انسـان، بـه عنـوان بهتـرین مـدل حیـواني مطـرح مي‌باشد (۱۴).

با توجه به مطالب فـوق در خصـوص نکـات مـبهم در استفاده از غضروف کوسه در درمان سرطان و نیز فقدان مطالعه‌اي که به بررسي تأثیر مصرف خوراکي غضـروف کوسه در درمان سرطان پستان تجربي القاء شده توسـط DMBA بپردازد، مطالعه حاضر انجـام گرفـت. در ایـن مطالعه اثر غضروف کوسه در دو مرحله بـه ترتیـب بـر ایجاد تومور و تحلیل تومور تثبیت شده، مـورد بررسـي قرار گرفت.

مواد و روش‌کار

مطالعه مذکور یك کار آزمایي بالیني شاهددار مي‌باشد. در این مطالعه از تعداد ۶۰ قطعه موش‌صحرایي ماده بالغ نژاد اسپراگ‌داولي با سن ۵۰ روز، ماده سرطان‌زاي DMBA ساخت شرکت فلوکاي سوئیس، روغن ذرت، غضروف کوسه به‌دست آمده از کوسه چانه سفید[2] خلیج فارس استفاده شد.

موش‌هاي صحرایي مورد مطالعه به صورت تقریباً هموژن در اتاق مخصوص حیوانات در قفس‌هاي استاندارد با رژیم نوري ۱۴ ساعت روشنایي و ۱۰ ساعت تاریکي در شبانه روز، دماي ۲۵ درجه سانتي‌گراد و خوراك استاندارد نگهداري مي‌شدند. به منظور کنترل مصرف دارو همراه با غذا, حیوانات هر گروه درماني به طور انفرادي نگهداري مي‌شدند. حیوانات به ۴ گروه به شرح ذیل تقسیم شدند :

۱ـ درمان قبل از بروز تومور قابل لمس (PRTE)[3]: القاء سرطان با DMBA، درمان از روز ۳۰ پس از القاء به مدت ۳۰ روز با دوز روزانه ۱۰ میلي‌گرم غضروف کوسه (تعداد = ۱۵)

۲ـ شاهد PRTE (القاء سرطان با DMAB بدون درمان) (تعداد = ۱۵)

۳ـ درمان پس از بروز تومور قابل لمس (PSTE)[4]: القاء سرطان با DMBA درمان به مدت ۳۰ روز پس از تشخیص تومور قابل لمس با دوزروزانه ۱۰ میلي‌گرم غضروف کوسه (تعداد = ۱۵)

۴ـ شاهد PSTE (القاء سرطان با DMBA بدون درمان) (تعداد = ۱۵)

ماده سرطان‌زاي DMBA با غلظت ۱۰ میلي‌گرم در

[1] 7,12 Dimethyl benz[α]anthracene

[2] Carcharhinus dussumieri
[3] Pre tumor establishment
[4] Post tumor establishment

Archive of SID

www.SID.ir

ميلي‌ليتر در روغن ذرت تهيه و براي القاء سرطان در هر موش صحرايي ۲ ميلي‌ليتر از محلول به روش گاواژ خورانده شد. همزمان با القاء سرطان تجويز توأم ۵ نوبت هر دو روز يك‌بار پروموتورهاي روغن ذرت (۲ ميلي‌ليتر) و پرفنازين (۰/۱ ميلي‌گرم) صورت گرفت. به منظور تهيه پودر غضروف كوسه، غضروف ستون فقرات كوسه چانه‌سفيد (خليج‌فارس، ايران) از بدن حيوان خارج، بقاياي بافتي آن جدا و به كمك آب‌مقطر شستشو داده شد. غضروف‌ها پس از قطعه‌قطعه كردن به كمك آسياب برقي پودر شدند. براساس مصرف غذاي استاندارد روزانه هر موش صحرايي، غذاي توأم با دارو (غضروف كوسه) DTD[1] تهيه شد، به‌طوري‌كه هر موش صحرايي در طول مدت درمان دوز درماني غضروف كوسه به ميزان ۱۰ ميلي-گرم در روز از طريق غذا دريافت نمود. با توجه به نوع رژيم غذايي مورد استفاده در اين تحقيق (تغذيه حيوانات ۲ بار در روز، هنگام صبح با حجم كم و حاوي دارو و بعد از ظهر با حجم بيشتر و فاقد دارو) و نيز نحوه نگهداري حيوانات به صورت انفرادي شرايط لازم براي كنترل مصرف دوز كامل دارو توسط هر حيوان فراهم گرديد.

تمام حيوانات در زمان القاء و روزهاي ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ و ۲۰۰ پس از القاء توزين و ميانگين وزن‌گيري در فواصل مختلف محاسبه شد. ايجاد و رشد تومور هر هفته يك‌بار و تا پايان مطالعه از طريق لمس خط شيري ارزيابي مي‌شد.

در صورت بروز تومور, زمان آن يادداشت و قطر آن‌ها با استفاده از كوليس ورنيه اندازه‌گيري مي‌شد. حجم تومور با استفاده از فرمول محاسبه حجم بيضي گونه‌ها, رابطة $V=\frac{\pi w l^2}{6}$, محاسبه شد كه در اين رابطه V حجم تومور، l كوچكترين قطر تومور و w بزرگترين قطر تومور مي‌باشد. در پايان مطالعه تعدادي ازحيوانات از گروه شاهد كشته و قسمتي از تومور جهت مطالعه هيستوپاتولوژيكي ارسال گرديد.

به منظور تجزيه و تحليل داده ها و مقايسه نتايج پس از اطمينان از توزيع نرمال داده‌ها [با استفاده از آزمون كلموگراف اسميرنوف (Kolmogorov Smirnov)], از آزمون‌هاي آماري پارامتريک آناليز واريانس و دانكن جهت مقايسه بين گروه‌ها و از آزمون تي تست جهت مقايسه بين گروه درمان و شاهد در نرم افزار SPSS نسخه ۱۲ استفاده شد (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). سطح معني‌دار مطالعه P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

يافته‌ها

در بررسي هيستوپاتولوژيك، تومورهاي حاصله از نوع آلوئولار آدنوكارسينوما تشخيص داده شدند. به طور كلي زمان تثبيت تومورها در گروه‌هاي مختلف بين ۵-۳ ماه متغير بود. در گروه PRTE دو ماه پس از درمان در ۳۳ درصد حيوانات (۵ حيوان) تومور رشد نمود. اين ميزان در گروه شاهد PRTE۴۰ درصد (۶ حيوان) بود. بين گروه PRTE و شاهد PRTE از نظر تعداد تومور رشد نموده اختلاف معني‌داري مشاهده نشد (P>۰/۰۵) كه نشان‌دهنده عدم تأثير درمان در پيشگيري از ايجاد تومور مي‌باشد. در گروه‌هاي PSTE و شاهد PSTE پس از ۴ ماه به‌ترتيب ۱۱ (۷۳/۳ درصد) و ۱۰ (۶۶/۶ درصد) حيوان داراي تومور قابل لمس بودند. دو ماه پس از درمان، درصد حيوانات توموردار در گروه PSTE به ۹ درصد و در گروه شاهد PSTE به ۸۰ درصد رسيد كه اختلاف معني‌داري بين دو گروه مشاهده شد (p<۰/۰۵).

[1] Drug Treated Diet

Archive of SID
www.SID.ir

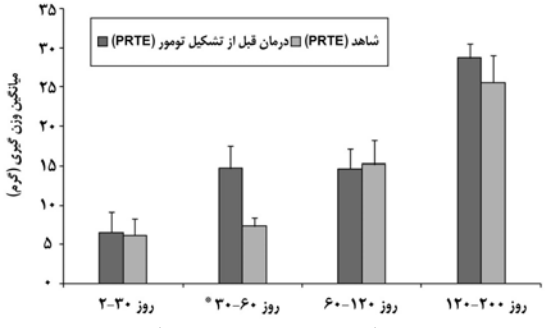
بین میانگین حجم تومور ۲ ماه پس از درمان در گروه‌هاي PRTE و شاهد PRTE اختلاف معني‌داري مشاهده نشد (P>۰/۰۵)، اما در گروه PSTE تومورها به طور قابل توجهي تحلیل رفتند و بین گروه PSTE و سایر گروه‌ها اختلاف معني‌داري مشاهده گردید (p<۰/۰۵) که نشان دهنده مؤثر بودن درمان در گروه PSTE مي‌باشد (جدول ۱).

جدول۱: مقایسه میانگین (± انحراف معیار) حجم تومور در گروه هاي درمان قبل از بروز تومور قابل لمس (PRTE) و درمان پس از بروز تومور قابل لمس (PSTE) و شاهدهاي آن‌ها بدنبال درمان با غضروف کوسه

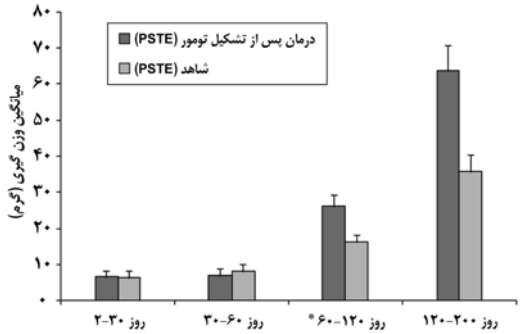
گروه‌ها	حجم تومور		مقایسه آماري
	قبل از درمان	پایان مطالعه	
PRTE	۰	۰/۳۷±۱/۷۱	NS
شاهد PRTE	۰	۰/۵۳±۱/۸۶	
PSTE	۰/۳۴±۱/۸۳	۰/۴±۰/۰۰۸	P<۰/۰۵
شاهد PSTE	۰/۲۷±۱/۷۶	۰/۸۷±۳/۱۴	

از نظر میانگین وزن‌گیري حیوانات که شاخصي جهت ارزیابي بهبود کیفیت زندگی مي‌باشد، در گروه PRTE در فاصله روزهاي ۶۰ـ ۳۰ (طول درمان) تفاوت آماري معني-داري از نظر میانگین وزن‌گیري با سایر گروه‌ها به دست آمد (p<۰/۰۵). پس از دوره درمان (روز ۲۰۰-۶۰)، بین گروه PRTE و شاهد آن از نظر میانگین وزن‌گیري، اختلاف آماري معني‌داري مشاهده نگردید (P>۰/۰۵) (نمودار ۱).

بین دو گروه PSTE و شاهد PSTE در فاصله روزهاي ۳۰-۲، ۶۰-۳۰ و روز ۶۰ تا تثبیت تومور اختلاف آماري معني‌داري در میانگین وزن‌گیري وجود نداشت (P>۰/۰۵)، اما پس از شروع درمان تا پایان مطالعه, همزمان با کاهش توده تومور بین میانگین وزن‌گیري گروه PSTE با سایر گروه‌ها اختلاف آماري معني‌داري مشاهده شد (p<۰/۰۵) (نمودار۲).



نمودار۱: مقایسه میانگین ± انحراف معیار وزن گیري حیوانات مورد مطالعه بین گروه‌هاي RTE و شاهد PRTE در فواصل زماني مختلف پس از القا تومور پستاني با استفاده از DMBA و درمان با غضروف کوسه (* دوره درمان).



نمودار۲: مقایسه میانگین ± انحراف معیار وزن گیري حیوانات مورد مطالعه بین گروه هاي PSTE و شاهد PSTE در فواصل زماني مختلف پس از القا تومور پستاني با استفاده از DMBA و درمان با غضروف کوسه (* دوره درمان).

Archive of SID

www.SID.ir

در پايان مطالعه، ميانگين وزن‌گيري گروه PSTE در مقايسه با گروه PRTE به طور معني‌داري بيشتر بود (p<۰/۰۵).

بحث

در مجموع نتايج حاصل از اين مطالعه نشان دهندة تأثيرپذيري غضروف كوسه با دوز روزانة ۱۰ ميلي‌گرم با طول درمان ۳۰ روز مي‌باشد، بطوري‌كه در گروه درمان پس از تثبيت تومور، تودة توموري در ۹۰ درصد حيوانات مبتلا تحليل رفت و ميانگين وزن‌گيري به عنوان شاخص بهبود كيفيت زندگي افزايش يافت. همچنين با توجه به عدم تفاوت آماري بين تعداد و حجم تومور ايجاد شده درگروه‌هاي درمان همزمان با القاء (PRTE) و شاهد آن، مي‌توان گفت كه احتمالاً غضروف كوسه از فرآيند ايجاد تومور ممانعت به عمل نمي‌آورد.

كاربرد درمان‌هاي غير متداول در بيماران سرطاني بدليل تاخير در درمان اصلي و يا عوارض جانبي ناشناخته مورد انتقاد مي‌باشد و سرطان‌شناسي با مصرف چنين درمان‌هايي بدليل فقدان اطلاعات علمي قابل استناد مخالفت مي‌كنند (۱). در يك بررسي بر روي زنان مبتلا به سرطان پستان كه از درمان‌هاي غير متداول استفاده نموده بودند ميزان زنده ماندن در اين گروه به ميزان قابل توجهي پائين‌تر از بيماراني بوده است كه از چنين درمان‌هايي استفاده نكرده بودند (۱۵). مطالعات موجود در شرايط آزمايشگاهي و باليني نشان دهنده اثر مهاركننده رگ‌سازي تركيبات بيولوژيك حاصل از غضروف كوسه مي‌باشد (۹ و ۱۶)، با اين‌حال درخصوص خواص ضد توموري آن اطلاعات متفاوتي گزارش شده است در نخستين مورد درمان بيماران مبتلا به سرطان‌هاي پيشرفته پستان، پروستات و ريه در سال ۱۹۹۱ با استفاده از غضروف كوسه كاهش اندازه تومور و بهبود شاخص‌هاي كيفيت زندگي در بيماران تحت درمان گزارش شده است (۳). اما در مطالعات باليني جامع كه توسط مايلر و همكاران (۱۹۹۸) (۱۲) و لويرينزي و همكاران (۲۰۰۴) (۱۴) صورت گرفته، مصرف غضروف كوسه هيچ تأثيري در بهبود كيفيت زندگي يا تحليل تومور در افراد تحت درمان نداشته است. از اين‌رو كاربرد اين تركيب در درمان بيماران سرطاني مورد ترديد و مخالفت مي‌باشد. بر اين اساس ارزيابي جامع‌تر مصرف غضروف كوسه به عنوان يك تركيب ضد توموري در مطالعات پيش باليني بر روي حيوانات آزمايشگاهي به منظور تشخيص ميزان تأثيرپذيري، دوز مناسب و عوارض باليني ضروري مي‌باشد.

در مطالعه حاضر اثر درماني غضروف كوسه بر سرطان پستان القا شده با استفاده از DMBA در موش‌هاي صحرايي نژاد اسپراگ‌داولي با طول درمان ۳۰ روز و دوز روزانه ۱۰ ميلي‌گرم به ازاي هرحيوان در دو مرحله قبل از تشكيل تومور قابل لمس (PRTE) و پس از تشكيل تومور قابل لمس (PSTE) مورد ارزيابي قرار گرفت.

اگر چه در طول درمان (روز ۶۰-۳۰) در گروه PRTE ميانگين وزن‌گيري حيوانات به عنوان شاخص بهبود كيفيت زندگي نسبت به گروه شاهد بيشتر بود, اما مصرف غضروف كوسه تأثيري در پيشگيري از ايجاد تومور و بهبود ميانگين وزن‌گيري پس از درمان نداشت. بطوري كه ۲ ماه پس از درمان از تعداد ۱۵ حيوان در گروه شاهد و ۱۵ حيوان در گروه القاء سرطان به ترتيب ۵ و ۶ حيوان داراي تومور بودند كه از لحاظ تعداد حيوان مبتلا به تومور و ميانگين حجم تومور تفاوتي بين دو گروه وجود نداشت. بنابراين مصرف غضروف كوسه تأثيري بر جلوگيري از ايجاد تومور[1] ندارد.

[1] Tumorogenesis

Archive of SID
www.SID.ir

در گروه درمان پس از تشکیل تومور قابل لمس (PSTE)، مصرف روزانه ۱۰ ميلي‌گرم غضروف کوسه به مدت ۳۰ روز تأثير قابل توجهي در تحليل تومور و افزايش ميانگين وزن‌گيري حيوانات پس از درمان داشت. در اين گروه ۲ ماه پس از درمان در همه حيوانات تومورِدار توده توموري به طور کامل تحليل رفت و ميانگين وزن‌گيري حيوانات تحت درمان نسبت به ساير گروه‌ها بطور معني‌داري بيشتر بود. نتايج حاصل از اين تحقيق نشان دهنده تأثيرگذاري غضروف کوسه بر کاهش حجم تومور تثبيت شده و افزايش ميانگين وزن‌گيري در موش‌هاي مبتلا به سرطان پستان القاء شده توسط DMBA مي‌باشد که در مقايسه با نتايج حاصل از مطالعات برروي ساير تومورها قابل توجه مي‌باشد.

در اين مطالعه مدت زمان القا تومور بين ۵-۳ ماه متغير بود و درمان در دو گروه PSTE و PRTE در طول اين دوره يا بعد از آن انجام شد. همان‌گونه که از نتايج ارائه شده از وزن‌گيري حيوانات در جدول ۳ مشاهده مي‌شود، در دوره درمان گروه PRTE که مدت ۳۰ روز بود, تفاوت معني‌داري در افزايش وزن اين گروه با ساير گروه‌ها وجود داشت و بعد از اين دوره چنين اختلافي مشاهده نشد که مي‌توان احتمال تأثير مستقيم غضروف کوسه بر افزايش وزن را مطرح نمود. اگر چه در گروه PSTE نيز در دوره مصرف دارو (عمدتاً روزهاي ۱۲۰-۶۰) اختلاف در افزايش وزن با ساير گروه‌ها وجود داشت اما اين اختلاف در مقايسه با افزايش وزن دوره پس از درمان که همزمان با تحليل تومورها بود کمتر مي‌باشد. به عبارت ديگر بيشترين اختلاف وزن‌گيري در اين تحقيق در دوره پس از درمان و آن هم در گروهي اتفاق افتاده است که بيشترين ميزان تحليل تومور را داشته است و چنانچه اين افزايش وزن ناشي از اثر مستقيم غضروف کوسه بر افزايش وزن باشد, بايد با توجه به شرايط يکسان تغذيه‌اي مورد استفاده در تحقيق، در دوره پس از درمان گروه PRTE نيز ديده مي‌شد.

در يك مطالعه توسط هورسمن و همکاران براي ارزيابي اثر دو محصول تجاري غضروف کوسه بر مهار رشد و متاستاز کارسينوماي اوليه SSCVII کاشته شده در موش‌هاي CH3، مصرف روزانه ۱۰۰ـ ۵ ميلي‌گرم غضروف کوسه بازاي هر موش علي رغم بهبود ميانگين وزن‌گيري، تأثيري بر کاهش رشد تومور و متاستاز ريوي نداشته است (۱۷). در مطالعه شو و همکاران مصرف خوراکي ترکيب U995 استخراج شده از غضروف کوسه به روش خوراکي با دوز ۲۰۰ ميکروگرم ۴-۱ بار در روز تأثير کمي در مهار رشد سارکوما درموش داشته است اما مصرف درون صفاقي U995 با دوز ۲۰۰ ميکروگرم سبب مهار رشد تومور و کاهش متاستاز سلول‌هاي توموري B-16-F15 در موش شده است (۸).

کرن و همکاران در بررسي اثر ضد توموري يك مهار کننده رگ‌سازي مشتق از غضروف کوسه به نام ترويوتين I مشخص نمودند که در موش‌هاي درمان شده با اين ترکيب با محلول ۱ ميکروگرم در ميلي‌ليتر متاستاز کبدي سلول‌هاي توموري پانکراس به نام PAN1 که در طحال تزريق شده‌اند، کاهش مي‌يابد (۱۸).

نکته مهم در خصوص تأثير غضروف کوسه، جذب گوارشي پروتئين‌هايي است که داراي اثر مهارکننده رگ‌سازي هستند. در مطالعاتي که مصرف خوراکي غضروف کوسه تأثير قابل توجهي در مهار رشد تومور نداشته است پيشنهاد شده است که ممکن است اين ترکيبات از ديواره روده جذب نگردند. با اين‌حال شواهد و مطالعات اندکي در خصوص جذب گوارشي

Archive of SID

www.SID.ir

این ترکیبات در دسترس مي‌باشد. گنزالس و همکاران به منظور طراحي مدل جديدي در ارزيابي خواص مهارکننده رگ‌سازي غضروف کوسه، مشاهده نمودند در مزانتر موش‌هايي که به روش خوراکي القاء رگ-سازي شده بود، مصرف روزانه ۶۰۰ ميلي‌گرم غضروف کوسه به إزاي هر کيلوگرم وزن بدن رگ‌سازي را مهار مي‌کند و پيشنهاد نمودند که ترکيبات مؤثر غضروف قابليت جذب از ديواره روده را دارند (۱۰).

با توجه به اطلاعات موجود و مطالعات معدود انجام شده بر روي حيوانات آزمايشگاهي، هنوز اطلاعات جامعی براي کاربرد غضروف کوسه به عنوان يك ترکيب جايگزين در درمان سرطان وجود ندارد. با وجود تأثير پذيري غضروف کوسه در درمان سرطان پستان القاء شده با DMBA در موش‌هاي صحرايي نژاد اسپراگ داولي پيشنهاد مي‌شود مطالعات بيشتري در خصوص جداسازي ترکيبات مؤثر غضروف و بررسي دسترسي بيولوژيك، جذب گوارشي، مقايسه روش‌هاي مختلف تجويز و بررسي عوارض باليني احتمالي با استفاده از اين مدل حيواني انجام شود.

References:

1-Ernest E, Casileth BR. How useful are unconventional cencer treatment? Eur J Can 1999; 35: 1608-13.
2. Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. New Eng J Med 1971; 285: 1182-6.
3. Lane IW. Sharks don't get cancer. Avery publishing group Inc. New York, 1993.
4. Ostrander GK, Loprinzi Cl. Sharks do get cancer: Few surprises in cartilage research. J Natr Can Ins 2005; 97: 1562-3.
5. Ostrander GK, cheng KC, Wolf JC, et al. Shark Cartilage, Cancer and the growing treat of pseudoscience. Cancer Res 2004; 64: 8485-91.
6. Brem H, Folkman J. Inhibition of tumor angiogenesis mediated by cartilage. J Exp Med 1975; 141: 427-30.
7. Langer R, Berm H, Falterman K, et al. Isolation of a cartilage factor that inhibits tumor neovascularization. Science 1976; 195: 10.
8. Sheu JR, Fu CC, Tsai ML, et al. Effect of U995, a potential shark cartilage derived angiogenesis inhibitor, on anti–angiogenesis and anti-tumor activities. Anticancer Res 1998; 18: 4435-41.
9. Deplanque G, Harris Al. Antiangiogenetic agent; clinical trial design and therapies in development. Eur J Cancer 2000; 36: 1713-24.
10. Gonzales RP, leyva A, Moreas Mo. Shark cartilage as source of antiagiogenic compounds: From basic to clinical research. Biol Pharm Bull 2001; 24: 1097-101.
11. Begenal FS, Easton DF, Harris E, et al. Survival of patient with breast cancer attending Bristol Cancer Help Centre. Lancet 1990; 336: 606-10.
12. Miller DR, Anderson GT, Stack JS, et al. Phase I/II trial of the safety and efficacy of shark cartilage in the treatment of advanced cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 3649-55.
13. Loprinzi LC, levith R, Barton DL, et al. Evaluation of shark cartilage in patient with advanced cancer. Cancer 2005; 104: 176-82.
14. Costa I, Solanas M, Escrich E. Histopathological characterization of mammary neoplastic lesions induced with 7,12-Dimethyl Benz[a]Anthracene in the rat. Arch Pathol Lab Med 2002; 126: 915-27.
15. New man V, Rock Cl, Faerber S, et al. Dietary supplement use by women at risk for breast cancer recurrence. J Amer Diet Asso 1998; 98: 285-92.
16. Zuhair MH, Feyzi R, Sheikhian A, et al. Low molecular weight fraction of shark cartilage can modulate immune response and abolish angiogenesis. Int Immunopharmacol 2005; 5: 961-70.
17. Horseman MR, Alsner J, Overgaard J. The effect of shark cartilage extracts on the growth and metastatic spread of the SCCVII carcinoma. Acta Oncol 1998; 37: 441-5.
18. Kern BE, Balkon JH, Antonio BA, et al. Troponin I Peptide (Glu94-Leu 123), a cartilage–derived angiogenesis inhibitor: in vitro and in vivo effects on human endothelial cells and on pancreatic cancer. J Gastro Surg 2003; 7: 961-9.

Archive of SID
www.SID.ir