

Serum Level of Chemerin in Patients with Breast Cancer

Parisa Nourbakhsh¹, Rezvan Merzaei², Fatemeh Yeganeh-Fard², Ghasem Mosayebi^{3*}

1- MSc in Immunology, Department of Immunology and Microbiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2- Nursing Student, Student Research Committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

3- PhD in Immunology, Molecular and Medicine Research Center (MMRC), Department of Immunology and Microbiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Received: 6 March 2016, Accepted: 18 May 2016

Abstract

Background: Breast cancer is one of the major causes of cancer-related death and the most common solid malignancy in women worldwide. Chemerin as a new adipokine has an inflammatory activity that initiates inflammation via chemotaxis of immature DCs and macrophages. This study aimed to evaluate the level of chemerin in patients with breast cancer.

Materials and Methods: In this cross-sectional study that was performed as a case-control study, we enrolled 45 patients with breast cancer in Vali-asr hospital from June to December 2015 (age range, 18-60 years) and 40 healthy volunteers as a control group (age range, 22-56 years). The patients with invasive breast were selected before mastectomy. The level of serum chemerin was measured by ELISA kit.

Results: The results showed that the mean serum chemerin level in the breast cancer patients (1536 ± 608 ng/L) was significantly lower than the normal individuals (1919 ± 544 ng/L), ($p=0.04$). There is no correlation between the level of chemerin with body weight, stage of disease, duration of disease and the number of white and red blood cells.

Conclusion: With due attention to the inflammatory role of chemerin, decreasing the serum chemerin level in patients with breast cancer may be related to the consumption of chemerin in the inflammatory responses or immunosuppression by tumor. The low level of chemerin may be suitable for tumor growth and progression.

Keywords: Adipokine, Breast cancer, Chemerin

*Corresponding Author:

Address: Medical and Medicine Research Center(MMRC), Department of Immunology and Microbiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Email: gmosayebi@yahoo.com

بررسی سطح سرمی آدیپوکاین کمرین در بیماران مبتلا به سرطان سینه

پریسا نوربخش^۱، رضوان میرزایی^۲، فاطمه یگانه فرد^۳، قاسم مسیبی^{۳*}

۱- کارشناس ارشد ایمنی شناسی، گروه ایمنی شناسی و میکروبی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲- دانشجوی پرستاری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۳- دکتری ایمنی شناسی، مرکز تحقیقات پزشکی و مولکولی، گروه ایمنی شناسی و میکروبی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۵/۱۲/۱۶ تاریخ پذیرش: ۹۵/۲/۲۹

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پستان یکی از علل عمده مرگ مرتبط با سرطان و شایع‌ترین بدخیمی در زنان سراسر جهان است. کمرین آدیپوکاین جدیدی است که در شروع و فرآیند التهاب و کموتاکسی سلول‌های دندرتیک و ماکروفاژهای نابالغ نقش دارد. هدف از این مطالعه، بررسی این بیومارکر در بیماران مبتلا به سرطان سینه بوده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت مقطعی و مورد-شاهدی بود که در آن ۴۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان در بیمارستان ولیعصر اراک از خرداد تا آذر ۱۳۹۴ (با محدوده سن ۱۸ تا ۶۰ سال) و ۴۰ داوطلب سالم به عنوان گروه شاهد زن (با محدوده سنی ۲۲ تا ۵۶ سال) مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران دارای کارسینوم مهاجم پستان بوده و قبل از عمل جراحی ماستکتومی انتخاب شدند. سطح سرمی کمرین در هر دو گروه به روش الایزا و بر اساس دستورالعمل کیت اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، میانگین سطح سرمی کمرین در بیماران (۱۵۳۶±۶۰۸ نانوگرم بر لیتر) کمتر از گروه شاهد (۱۹۱۹±۵۴۴ نانوگرم بر لیتر) به دست آمد (p=۰/۰۴). ارتباط معنی‌داری بین میزان کمرین با وزن بدن، مرحله بیماری طول مدت بیماری و تعداد گلبول‌های سفید خون محیطی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نقش کمرین در فرآیند التهاب، کاهش سطح کمرین در بیماران مبتلا به سرطان سینه ممکن است به دلیل مصرف زیاد آن در واکنش‌های التهابی یا سرکوب سیستم ایمنی توسط تومور باشد. این کاهش ممکن است به نفع رشد تومور باشد.

واژگان کلیدی: آدیپوکاین، سرطان سینه، کمرین

*نویسنده مسئول: ایران، اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، مرکز تحقیقات پزشکی و مولکولی، گروه ایمنی شناسی و میکروبی

شناسی

Email: gmosayebi@yahoo.com

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در میان زنان در سراسر جهان است. اثرات چاقی و افزایش چاقی در خطر ابتلا به سرطان پستان تا حدی توسط تغییرات در آدیپوکاین‌های مترشحه از بافت چربی و بافت پوششی تومورهای سینه توضیح داده شده است، به طوری که در تحقیقات مختلف ارتباط چند آدیپوکاین از جمله لپتین، رزیستین و فاکتور رشد سلول‌های کبدی با افزایش خطر ابتلا به سرطان سینه اثبات گردیده است (۱-۳).

به تازگی مشخص شده است که بافت چربی نه تنها یک منبع ذخیره انرژی است، بلکه یک ارگان اندوکراین و پاراکراین بوده و با سایتوکاین‌هایی که آدیپوکاین نامیده می‌شوند، نقش مهمی در تنظیم بسیاری از پروسه‌های فیزیولوژیک هم‌چون تنظیم پاسخ ایمنی، التهاب و متابولیسم قند و چربی ایفا می‌کند. آدیپوکاین‌ها به دو گروه عمده دسته‌بندی می‌شوند: دسته اول آدیپوکاین‌های اختصاصی بافت چربی می‌باشند که توسط سلول‌های چربی تولید می‌شوند، مانند لپتین، رزیستین، آدیپونکتین، ویسفاتین و آمنتین و دسته دوم شامل آدیپوکاین‌های غیر وابسته به بافت چربی هم‌چون رتینول متصل شونده به پروتئین-۴، لیپوکالین-۲، کمرین، اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروزکننده تومور آلفا می‌باشند (۴). میزان غیرنرمال آدیپوکاین‌ها به شدت با مقاومت به انسولین و دیابت ملیتوس نوع-۲ مرتبط است (۵). ارتباط بین آدیپوکاین‌های در گردش و خطر ابتلا به سرطان تأیید شده است. در واقع اکثر آدیپوکاین‌ها سبب ترویج پیشرفت سلول‌های سرطانی از طریق افزایش تکثیر مهاجرت سلولی، التهاب و مسیرهای ضد آپوپتوزگشته که در نهایت متاستاز سرطان را در پی دارد (۶). کمرین یک آدیپوکاین تاز شناخته شده است که با کموتاکسی سیستم ایمنی ذاتی مرتبط است و دارای نقش اتوکراین و پاراکراین در گسترش و فعالیت بافت چربی می‌باشد (۷). این آدیپوکاین دارای یک گیرنده اصلی به نام CMKRL1 است که میزان سرمی آن در افراد چاق و چوندگان بالا می‌رود (۸). علاوه بر این در پژوهش‌های مختلف نشان داده شده است که میزان

کمرین سرم و بافت چربی در بیماران دچار سندرم متابولیک و بیماران کبد چرب غیرالکلی در مقایسه با افراد کنترل افزایش معنی‌داری دارد (۲، ۹، ۱۰). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که میزان این آدیپوکاین با چاقی و ناهنجاری‌های متابولیک در ارتباط است. علاوه بر این، کمرین دارای نقشی حیاتی در پروسه‌های التهابی است، به طوری که میزان بالای کمرین بافتی و سلول‌های بیان‌کننده گیرنده کمرین در چندین بیماری التهابی مانند آرتریت روماتوئید و آسیت‌های ملتهب بدن یافت گردیده است و میزان بالای کمرین سرم ارتباط مثبتی با میزان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی هم‌چون اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا دارد (۹). به تازگی مشخص شده است که غلظت کمرین سرم در بیماران دچار هیپاتیت C مزمن بالا می‌رود (۱۱، ۱۲). سطوح بالایی از آدیپوکاین‌ها در سرطان پستان دیده شده است. در تحقیقات اخیر سطح رزیستین، آدیپونکتین، ویسفاتین و لپتین در زنان دچار سرطان پستان در دوران پس از قاعدگی بالا گزارش شده است (۲). با توجه به نقش آدیپوکاین‌ها در روند سرطان پستان و عدم وجود مطالعه‌ای که تا اکنون سطح سرمی کمرین را در این سرطان بررسی کرده باشد، بر آن شدیم که در این تحقیق سطح سرمی کمرین را در سرطان پستان سنجش نماییم.

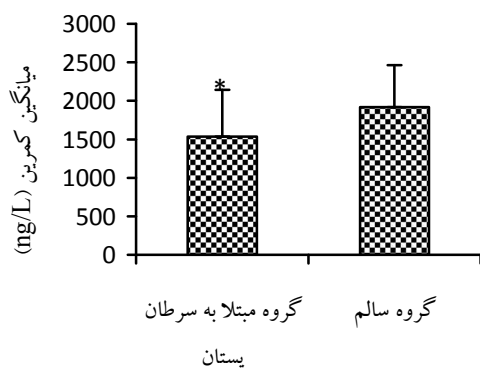
مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد - شاهدهی، ۴۵ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان ولیعصر اراک و ۴۰ فرد سالم غیر خویشاوند با بیماران وارد مطالعه گردیدند. دامنه سنی بیماران ۱۸ تا ۶۰ سال و در گروه کنترل ۲۲ تا ۵۶ بود. بیماران به صورت تصادفی انتخاب شده و از لحاظ کلینیکی (معاینات سینه) و پاراکلینیکی (ماموگرافی و تست‌های آزمایشگاهی) وجود بیماری سرطان پستان در آن‌ها اثبات شد. گروه کنترل به طور تصادفی از میان خون دهندگان به ظاهر سالم مراجعه کننده به مرکز انتقال خون و پرسنل زن دانشگاه علوم پزشکی اراک انتخاب شده و گروه مورد و شاهد از نظر سن و جنس همسان سازی شدند.

در این مطالعه، میانگین سطح سرمی کمترین در بیماران 1536 ± 608 نانوگرم بر لیتر بود. در حالی که در گروه شاهد 1919 ± 544 نانوگرم بر لیتر به دست آمد (نمودار ۱). اختلاف معنی داری در میزان کمترین سرمی بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده شد ($p=0/04$).

جدول ۱. مقایسه مشخصات جمعیت شناختی و برخی فاکتورهای آزمایشگاهی در سرطان پستان و افراد سالم

| متغیرها | گروه بیمار | گروه کنترل | p |
|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------|
| تعداد | ۴۵ | ۴۰ | - |
| میانگین سن/سال | 39 ± 11 | 35 ± 7 | - |
| شاخص توده بدنی/کیلوگرم | $26 \pm 3/4$ | $24/2 \pm 6$ | - |
| قند خون/ میلی گرم در دسی لیتر | 105 ± 9 | 97 ± 13 | - |
| تعداد گلبول سفید/ میکرولیتر | $(7/11 \pm 1/8) \times 10^3$ | $(5/11 \pm 1/5) \times 10^3$ | $0/02$ |
| تعداد گلبول قرمز/ میکرولیتر | $(4/6 \pm 0/5) \times 10^3$ | $(5/3 \pm 0/9) \times 10^3$ | - |
| تعداد پلاکت/ میکرولیتر | $(259 \pm 105) \times 10^3$ | $311 \pm 75 \times 10^3$ | - |
| میزان هموگلوبین/ گرم در لیتر | $11/3 \pm 2/29$ | $12/2 \pm 1/9$ | - |



نمودار ۱. مقایسه میانگین سطح سرمی کمترین در گروه‌های مورد مطالعه

بحث

سرطان پستان یکی از علل عمده مرگ مرتبط با سرطان و شایع‌ترین بدخیمی در زنان سراسر جهان و از جمله ایران است. آدیپوکاین‌ها پپتیدهای بیوزیستی مشتق از بافت چربی سفید هستند (۱۰، ۱۳). کمترین آدیپوکاین تازه شناخته

آزمایش‌های مربوطه بر روی نمونه‌های خون گرفته شده در آزمایشگاه ایمنولوژی دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام گردید.

این تحقیق با کد IR.ARAKMU.RAC.1394.73 به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک رسید. برای انجام آزمایش ابتدا از هر فرد پس از گرفتن رضایت‌نامه و پر کردن فرم اطلاعاتی به میزان حداقل ۵ سی‌سی خون گرفته شد. سپس نمونه‌ی خون در لوله لخته آزمایش ریخته و نمونه‌ها بلافاصله به آزمایشگاه منتقل و سانتریفیوژ شدند و سرم مربوطه جدا گردید و تا انجام آزمایش در دمای 30°C - درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. بعد از جمع‌آوری کامل نمونه‌ها میزان کمترین با استفاده از کیت الایزا مربوطه (Cat.no: CK-EI1406، شرکت استیوفارم) و بر اساس دستورالعمل کیت اندازه‌گیری شد.

تحلیل آماری: جهت مقایسه میانگین متغیرها از آزمون تی تست استفاده شد. از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ جهت تحلیل داده‌ها استفاده شد. سطح $p < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

این مطالعه روی ۴۵ زن مبتلا به سرطان پستان انجام گرفت. محدوده سنی بیماران ۱۸ تا ۶۰ سال با میانگین سنی $39/1 \pm 11/2$ بود که قبل از انجام این تحقیق ماستکتومی و یا جراحی انجام نداده بودند. اکثر بیماران در مرحله سوم بیماری بودند و سرطان پستان طبق آزمایشات مربوطه در آن‌ها تشخیص داده شده بود. در بیماران و گروه سالم علاوه بر سطح سرمی کمترین، شاخص توده بدنی (BMI) اندازه‌گیری شد که میانگین آن به همراه میانگین تعداد گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید، پلاکت، هموگلوبین و قند خون در جدول ۱ آمده است. نتایج نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین این موارد به جز تعداد گلبول‌های سفید در گروه بیمار و سالم مشاهده نشد.

درمانی جدید برای تنظیم رگ‌زایی تومور و مسدود کردن پیشرفت تومور مورد استفاده قرار گیرد (۱۵).

در مطالعه‌ای که توسط لین و همکاران انجام گرفت، میزان کمرین در ۱۴۴ بیمار مبتلا به کارسینوم سلول‌های کبدی اندازه‌گیری شد. این مطالعه به کاهش کمرین و نفوذ اندک هر دو سلول دندرتیک و سلول‌های کشنده طبیعی در سرطان کبد انسان اشاره می‌کند. کاهش سطح کمرین طور قابل ملاحظه‌ای با اندازه تومور و نفوذ سلول‌های دندرتیک و سلول‌های کشنده طبیعی ارتباط دارد. نتیجه این تحقیق نشان می‌دهد که بیمارانی که سطح کمتری کمرین دارند، دارای بقای اندکی نسبت به آن‌هایی که کمرین بالاتری دارند، هستند (۱۶). نتیجه این تحقیق با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد.

در مطالعه‌ای دیگر که توسط کاترلب و همکاران در سال ۲۰۰۵ انجام گرفت، مشخص شد که کمرین وظیفه تنظیم مثبت در افراد دچار پسونریازیس تحت درمان با تازاروتین را بر عهده دارد. در این تحقیق نشان داده شد که کمرین جدا شده از مایع سرطان تخمدان به عنوان یک جاذب شیمیایی برای سلول‌های دندرتیک نابالغ بوده و با اتصال به گیرنده مربوطه در فرآیندهای فیزیولوژیک و التهابی دخالت دارد (۱۷).

نتیجه‌گیری

تناقض در نتایج میزان کمرین در مطالعات مختلف ممکن است به دلیل تفاوت در نوع بیماری‌های مورد بررسی باشد. کاهش سطح کمرین در بیماران مبتلا به سرطان پستان ممکن است ناشی از تأثیر سلول‌های سرطانی بر سلول‌های تولید کننده کمرین باشد. سلول‌های سرطانی پستان با اختلال در تولید این آدیپوکاین باعث کاهش التهاب و در نهایت عدم مهاجرت سلول‌های دفاعی به بافت شده و شرایط رشد تومور را فراهم می‌آورند. کاهش سطح سرمی کمرین ممکن است به دلیل مصرف بیش از حد آن در واکنش‌های التهابی باشد. با توجه به نقش التهابی این آدیپوکاین و مطالعات محدود، نیاز است مطالعات بیشتری به

شده‌ای است که در التهاب و شروع آن نقش دارد. مطالعات حاکی از نشانه‌هایی از تغییرات این آدیپوکاین در بیماری‌های التهابی و سرطان‌ها هستند (۵، ۶). پستان به عنوان یک بافت حاوی چربی در تولید کمرین نقش دارد. هیچ‌گونه مطالعه‌ای در خصوص تغییرات این آدیپوکاین در سرطان پستان وجود ندارد.

نتایج این تحقیق نشان داد که سطح سرمی کمرین در افراد مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با افراد سالم کمتر می‌باشد. از آن‌جا که کمرین نقش مهمی در التهاب دارد، کاهش سطح کمرین در بیماران باعث کاهش واکنش‌های التهابی شده که این می‌تواند به نفع رشد تومور باشد.

در مطالعه‌ای میزان سرمی رزیستین، آدیپونکتین، ویسفاتین و لپتین در ۸۲ زن مبتلا به سرطان پستان و ۶۸ فرد سالم در زمان قبل و بعد از یائسگی از طریق روش الایزا بررسی شد. نتیجه نشان داد که سطح سرمی سایتوکاین‌های ذکر شده در زنان بیمار بعد از دوران یائسگی نسبت به افراد کنترل بالاتر است و به عنوان ریسک فاکتور و بیومارکرهای جدید در تشخیص و درمان این بیماری مطرح هستند (۲).

در مطالعه‌ای که توسط گازل و همکاران در سال ۲۰۱۴ بر روی ۸۱ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (۴۱ فرد لاغر BMI < 25 و ۴۰ فرد با اضافه وزن یا چاق BMI > 25) و ۶۱ فرد سالم (گروه کنترل) انجام شد، نتایج نشان داد که سطح کمرین در افراد مبتلا به سندرم تخمدان در مقایسه با گروه کنترل بیشتر می‌باشد. هم‌چنین غلظت کمرین به طور معنی‌داری در افراد چاق مبتلا به پلی کیستیک در مقایسه با افراد چاق گروه کنترل بالاتر بود. به نظر می‌رسد توده چربی عامل اصلی در افزایش سطح کمرین در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک باشد (۱۴).

وانگ و همکاران در مطالعه‌ای با هدف کشف اهمیت بالینی تازه آدیپوکاین‌ها در کارسینوم سلول فلسی دهان و زبان نشان دادند که وجود بیش از حد کمرین در این بیماران با آنژیوژنز تومور مرتبط می‌باشد. تحقیقات این گروه بیان‌گر آن بود که کمرین یک عامل پیش‌آگهی جدید برای بیماران می‌باشد و می‌تواند به عنوان یک هدف

plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin. *The Journal of experimental medicine*. 2005; 201(4):509-15.

9. Gu P, Jiang W, Lu B, Shi Z. Chemerin is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome phenotypes in hypertension patients. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2014; 36(5):326-32.

10. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British journal of nutrition*. 2004; 92(03): 347-55.

11. Imai K, Takai K, Hanai T, Shiraki M, Suzuki Y, Hayashi H, et al. Impact of serum chemerin levels on liver functional reserves and platelet counts in patients with hepatocellular carcinoma. *International journal of molecular sciences*. 2014; 15(7):11294-306.

12. Kim JS, You D-B, Lim J-Y, Lee S-E, Kim Y-J, Kim H-J, et al. Circulating Levels of Adipokines Predict the Occurrence of Acute Graft-versus-host Disease. *Immune network*. 2015; 15(2):66-72.

13. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes & metabolism*. 2004;30(1):13-9.

14. Guzel EC, Celik C, Abali R, Kucukyalcin V, Celik E, Guzel M, et al. Omentin and chemerin and their association with obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2014; 30(6):419-22.

15. Wang N, Wang Q-j, Feng Y-y, Shang W, Cai M. Overexpression of chemerin was associated with tumor angiogenesis and poor clinical outcome in squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Clinical oral investigations*. 2014; 18(3): 997-1004.

16. Lin W, Chen Y-L, Jiang L, Chen J-K. Reduced expression of chemerin is associated with a poor prognosis and a lowed infiltration of both dendritic cells and natural killer cells in human hepatocellular carcinoma. *Clinical laboratory*. 2010; 57(11-12):879-85.

17. Kutzleb C, Busmann A, Wendland M, Maronde E. Discovery of novel regulatory peptides by reverse pharmacology: spotlight on chemerin and the RF-amide peptides metastin and QRFP. *Current Protein and Peptide Science*. 2005; 6(3):265-78.

منظور بررسی خواص آن و اهمیت آن در پاتوژنز بیماری از جمله سرطان پستان صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

نتایج این تحقیق حاصل طرح تحقیقاتی مصوب کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی اراک به شماره ۲۲۱۷ می‌باشد. بدین وسیله نویسندگان این مقاله از تمامی شرکت کنندگان به ویژه بیماران محترم تقدیر و تشکر به عمل می‌آورند.

منابع

1. Song Z, Wang Y, Li C, Zhang D, Wang X. Molecular modification of metadherin/MTDH impacts the sensitivity of breast cancer to doxorubicin. *PLoS ONE*. 2015; 10(5): e0127599-10.
2. Assiri A, Kamel HF, Hassanien MF. Resistin, visfatin, adiponectin, and leptin: risk of breast cancer in pre-and postmenopausal saudi females and their possible diagnostic and predictive implications as novel biomarkers. *Disease markers*. 2015; 2015.
3. Park H-J, Kim S-R, Kim SS, Wee H-J, Bae M-K, Ryu MH, et al. Visfatin promotes cell and tumor growth by upregulating Notch1 in breast cancer. *Oncotarget*. 2014; 5(13):5087-99.
4. Bohler H, Mokshagundam S, Winters SJ. Adipose tissue and reproduction in women. *Fertility and sterility*. 2010; 94(3):795-825.
5. Chen X, Jia X, Qiao J, Guan Y, Kang J. Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome. *Journal of molecular endocrinology*. 2013; 50(2):R21-R37.
6. Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2015; 21(1):57-74.
7. Roh S-g, Song S-H, Choi K-C, Katoh K, Wittamer V, Parmentier M, et al. Chemerin—a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochemical and biophysical research communications*. 2007; 362(4):1013-8.
8. Vermi W, Riboldi E, Wittamer V, Gentili F, Luini W, Marrelli S, et al. Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid and