

بررسی سطح سرمی پروتئین آلفا-۱-آنتی تریپسین با روش زون کاپیلاری الکتروفورز در بیماران مبتلا به سرطان مولتیپل میلوما در مرحله‌ی یک بیماری

سونیا مه آبادی^۱، محمدحسن خادم انصاری^{۲*}، فاطمه خردمند^۳، محمد صمدپور مقصدلو^۴

تاریخ دریافت ۱۳۹۴/۱۲/۲۰ تاریخ پذیرش ۱۳۹۵/۰۲/۲۱

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: پروتئین‌های فاز حاد در نتیجه‌ی شرایط التهابی و برخی از تروماها و بدخیمی‌ها عمدتاً توسط کبد و ماکروفاژها سنتز می‌شوند. افزایش سطح سرمی این پروتئین‌ها در بسیاری از سرطان‌ها و سرطان مولتیپل میلوما گزارش شده است و به‌عنوان شاخص مهم در پیش‌آگهی این بدخیمی‌ها شناخته شده‌اند. با توجه به اهمیت موضوع، سطح سرمی آلفا-۱-آنتی تریپسین در بیماران مبتلا به سرطان مولتیپل میلوما در مرحله‌ی یک بیماری مورد مطالعه قرار گرفت. **مواد و روش کار:** سطح سرمی پروتئین فاز حاد آلفا-۱-آنتی تریپسین در بیماران مبتلا به سرطان مولتیپل میلوما به تعداد ۳۰ نفر در مرحله‌ی یک و همچنین ۳۰ نفر به‌عنوان گروه کنترل مطالعه گردید. میانگین سن بیماران ۶۹ سال بوده و اندازه‌گیری آلفا-۱-آنتی تریپسین با استفاده از الکتروفورز Capillary zone بر اساس متد پیشرفته high resolution (HR) و سطح پروتئین توتال توسط روش بیوره انجام شد و در نهایت داده‌ها توسط برنامه‌ی SPSS آنالیز شدند. **یافته‌ها:** مقادیر به‌دست‌آمده از نتایج آزمایش‌ها و محاسبات آماری در دو گروه کنترل و بیمار نشان داد که سطح سرمی پروتئین آلفا-۱-آنتی تریپسین در مرحله‌ی یک بیماری (۰/۳۷±۰/۲۱) نسبت به گروه کنترل (۰/۸۲±۰/۱۶) کاهش داشته است که این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار است (P=۰/۰۰۱). **بحث و نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه‌ی حاضر کاهش سطح سرمی پروتئین آلفا-۱-آنتی تریپسین را در بیماران مبتلا به تیپ یک مولتیپل میلوما در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهند که مغایر با مطالعات انجام‌شده در این زمینه می‌باشد. ممکن است این پروتئین در آینده به‌عنوان مارکر اختصاصی تشخیص و پیش‌آگهی در مرحله‌ی یک بیماری باشد. با این حال مطالعات بیشتری در این زمینه جهت حصول نتایج دقیق‌تر مورد نیاز است. **کلیدواژه‌ها:** مولتیپل میلوما، پروتئین فاز حاد، آلفا-۱-آنتی تریپسین

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و هفتم، شماره چهارم، ص ۳۵۱-۳۴۵، تیر ۱۳۹۵

آدرس مکاتبه: گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ۰۹۱۴۱۴۱۵۸۷۹

Email: mhansari@hotmail.com

مقدمه

می‌دهد (۴). فاکتورهای مؤثر در پیشرفت این بیماری به‌وضوح مشخص نشده‌اند (۳). به‌طور کلینیکی بیماران مبتلا یک یا چند نوع از عوارض این بیماری از جمله: هیپرکلسیمی، تخریب استخوان، کم‌خونی و نقص کلیوی را نشان می‌دهند (۵). چسبیدن سلول‌های مولتیپل میلوما به استرومای مغزاستخوان باعث تولید سایتوکاین‌هایی مانند اینترلوکین-۶ (IL6) می‌شوند (۶، ۷) که به عروق خونی پخش شده و باعث فعال شدن برخی گیرنده‌ها بر روی سلول‌های هدف و در نتیجه تغییر غلظت برخی از پروتئین‌های

مولتیپل میلوما، بدخیمی سلول‌های پلاسما می‌باشد که توسط تجمع سلول‌های مونوتیپیک در مغز استخوان مشخص شده (۱) و باعث ۱ درصد بیماری‌های نئوپلاستیک و ۱۳ درصد از بدخیمی‌های خونی می‌شود (۲). این بیماری از لحاظ شیوع، دومین سرطان خونی است که بروز سالانه‌ی آن در سراسر جهان حدود ۸۶۰۰۰ تخمین زده شده است که تقریباً ۰/۸ درصد از تمام موارد جدید سرطان است (۳) و اغلب افراد مسن با میانگین ۶۵ سال را تحت تأثیر قرار

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی، ارومیه، ایران
^۲ استاد بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)
^۳ دانشیار بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی بالینی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران
^۴ دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی، ارومیه، ایران

مقایسه با مراحل اولیه‌ی بیماری بیشتر است (۲۶-۲۹). چون در مولتیپل میلوما تیپ I مطالعه‌ای در این زمینه صورت نگرفته است، لذا برای درک بیشتر نقش آلفا-۱-آنتی تریپسین در بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما تیپ I در مقایسه با گروه کنترل و حصول پیش‌آگهی و تشخیص مناسب به مطالعه‌ی این پروتئین در این پروژه پرداخته شد.

مواد و روش کار

تعداد ۳۰ نفر از بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما در مرحله‌ی یک (stage I) بیماری انتخاب شدند که این بیماران تحت درمان دارویی یا شیمی‌درمانی قرار نگرفته بودند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: مشاهده‌ی پلاسما سل‌ها در مغز استخوان و پیک مونوکلونال فراکسیون بتا یا گاما در سرم توسط الکتروفورز زون کاپیلاری (سبیا - فرانسه) و مشاهده‌ی یکی از زنجیرهای سبک کاپا یا لامبدا. گروه کنترل نیز از بین ۳۰ فرد سالم، بدون سابقه مصرف دارو انتخاب شده و با گروه بیماران از نظر سن (میانگین ۶۹ سال) همسان بودند. نمونه‌گیری از گروه کنترل و گروه بیماران با رعایت شرایط اخلاقی و دادن توضیحات کافی در مورد تحقیق مورد نظر انجام شد. برای اندازه‌گیری موارد مورد نظر پنج سی‌سی نمونه‌ی خون ناشتا از افراد مورد مطالعه دریافت شد. به منظور جداسازی سرم، ابتدا نمونه‌های خون به مدت پانزده دقیقه در دمای اتاق قرار گرفتند تا لخته تشکیل شود و سپس با استفاده از یک سانتریفیوژ رومیزی به مدت ۱۰ دقیقه ۴۰۰۰ دور سانتریفیوژ شدند. سرم‌ها در میکروتیوپ ۰/۵ میلی‌لیتری به‌طور مساوی تقسیم گردیدند. کلیه‌ی نمونه‌ها تا زمان انجام آزمایش‌ها، در فریزر ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. در روز آزمایش نمونه‌های سرم دفریز شده و برای حذف لخته‌های فیبرین احتمالی سانتریفیوژ شدند. پروتئین آلفا-۱-آنتی تریپسین با استفاده از دستگاه capillary zone و بر اساس high resolution اندازه‌گیری شد. محلول HR مورد استفاده در این مطالعه (سبیا-فرانسه) بوده و طبق دستورالعمل شرکت سازنده عمل شد. روش مورد استفاده برای جداسازی پروتئین‌ها بر اساس الکتروفورز کاپیلاری بوده و با استفاده از یک لوله موئین بسیار باریک پر شده با محلول الکتروولت می‌باشد. High resolution Capillary برای پروتئین‌های سرم انسانی در بافر آلکالین (PH۹/۹) با سیستم کاپیلاری طراحی شده است. سیستم تمام توالی‌های جداسازی برای به‌دست آوردن مشخصات پروتئین‌ها، جهت آنالیز کمی و کیفی را به‌صورت خودکار انجام می‌دهد. بر اساس سیستم کاپیلاری، مقدار پروتئین‌های فاز حاد (به‌صورت هشت فراکسیون) به حالت منحنی درآمده و درصد آن‌ها توسط دستگاه اندازه‌گیری شده و نمایش داده می‌شود. سپس با استفاده از مقدار توتال پروتئین سرم مقدار هر یک

پلاسما می‌شوند (۸-۱۰) و در مطالعات قبلی اشاره شده که اینترلوکین-۶ به‌عنوان یک فاکتور رشد اتوکراین (۱۱) یا پاراکراین (۱۲) برای سلول‌های میلوما و همچنین تنظیم‌کننده‌ی مهم در پاسخ فاز حاد در انسان (۱۳، ۱۴) به شمار می‌رود. جالب‌توجه این است که بافت‌های توموری همانند سلول‌های التهابی در سنتز برخی از پروتئین‌های سرمی دخالت می‌کنند (۱۵، ۱۶). آلفا-۱-آنتی تریپسین، گلیکوپروتئین سرمی است و جزء پروتئین‌های فاز حاد پلاسما بوده و عمدتاً توسط سلول‌های کبدی و ماکروفاژها سنتز می‌شود. این پروتئین از اعضای خانواده سرپین‌ها بوده و به‌واسطه‌ی اثر مهار بر نوتروفیل الاستاز و پروتئازهای دیگر در پلاسما انسانی (۱۷)، در کنترل تخریب بافتی دارای نقش مرکزی است. مطالعات نشان داده‌اند که سطح آن در تعدادی از بیماری‌های التهابی و انواع مختلفی از سرطان‌ها مرتبط با تیپ سرطان افزایش می‌یابد (۱۸-۲۰).

در سال‌های اخیر مطالعات و بررسی‌های زیادی در زمینه‌ی فاکتورهای پیش‌آگهی دهنده و همچنین روش‌های درمانی این بیماری صورت گرفته است و باوجود پیشرفت در درمان‌های سیستمیک و مجز، مولتیپل میلوما هنوز به‌عنوان یک بیماری لاعلاج باقی مانده است (۲۱، ۲۲). اتیولوژی و فاکتورهای مؤثر در پیشرفت این بیماری به‌وضوح مشخص نشده‌اند و به نظر می‌رسد که عدم تشخیص در زمان مناسب، پیشرفت بیماری و نبود پیش‌آگهی‌های مؤثر، سرطان مولتیپل میلوما را از جمله سرطان‌های شایع قرار داده است که دارای میزان مرگ‌ومیر بالایی است. از این رو لازم است تا مطالعات تشخیصی و درمانی در بررسی فاکتورهای مؤثری در پیگیری بیماران جهت درمان مناسب صورت گیرد (۲۳). از آنجاکه پروتئین‌ها حاکم بر ساختار سلولی و عملکرد بیولوژیکی سلول‌ها می‌باشند، انتخاب گسترده‌ای از روش‌های پروتئومیک از جمله بررسی سطح پروتئین‌ها، اطلاعات ارزشمندی جهت تشخیص و درمان بیماری‌های مختلف از جمله سرطان فراهم می‌کند (۲۴). پروتئین‌های فاز حاد عمدتاً توسط سلول‌های کبدی و ماکروفاژها سنتز و ترشح می‌شوند و گزارش شده که سلول‌های توموری در برخی از بدخیمی‌ها توانایی سنتز و ترشح برخی از پروتئین‌های فاز حاد را دارا می‌باشند (۱۵). شرایطی که معمولاً منجر به تغییرات قابل‌توجهی در غلظت پروتئین‌های فاز حاد می‌شوند شامل: عفونت، تروما، جراحی، سوختگی، انفارکتوس و سرطان پیشرفته می‌باشند (۲۵). مطالعات کلینیکی و آزمایشگاهی دیگر نیز، افزایش سطح پروتئین‌های فاز حاد در سرطان‌های مختلف از جمله: سرطان‌های سینه، پانکراس، کبد، ریه را نشان می‌دهند که نتایج این مطالعات حاکی از آن است که میزان افزایش با فاز بیماری مرتبط بوده و در مراحل پیشرفته‌ی بیماری (تیپ ۳) سطح پروتئین‌ها در

قابل ملاحظه در نظر گرفته شده است.

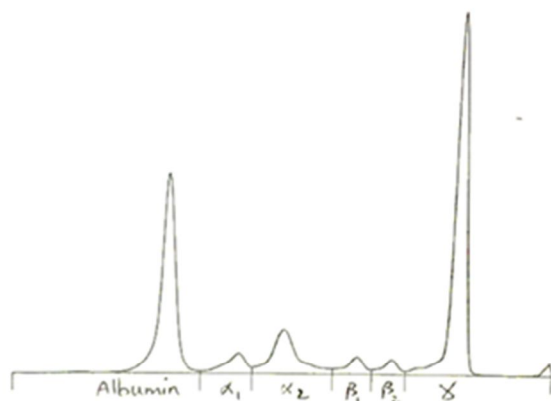
یافته‌ها

مقایسه‌ی سطح سرمی پروتئین آلفا-۱-آنتی تریپسین بین گروه کنترل و گروه بیماران در جدول ۱ بر اساس میانگین و انحراف معیار (Mean ± SD) پارامتری صورت گرفته است. همان‌گونه که نشان داده شده، سطح سرمی پروتئین آلفا-۱-آنتی تریپسین در گروه بیماران در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشته است که این کاهش معنی‌دار می‌باشد ($P_v < 0.05$). همچنین در نمودار ۱ نمونه الکتروفورز بیمار مولتیپل میلوما به‌خوبی نشان داده شده است که مرتبط با فراکسیون گاما در منحنی می‌باشد.

به‌صورت گرم بر دسی لیتر محاسبه می‌شود. اندازه‌گیری مقدار توتال پروتئین سرم نیز توسط روش بیوره و با استفاده از کیت پارس آزمون و دستگاه فتومتریک ساخت کشور اسپانیا و مدل (BioSystems BTS-330) انجام گردید. در آنالیز آماری، میانگین داده‌های هر گروه به‌صورت (Mean±SD) بیان شده است. برای انجام کلیه کارهای آماری از نرم‌افزار SPSS 20 استفاده شده است. جهت مقایسه‌ی میانگین متغیرها در دو گروه کنترل و بیمار از آزمون پارامتریک t-test برای متغیرهای با توزیع نرمال و از آزمون ناپارامتریک Mann-Whitney Test برای متغیرهای با توزیع غیر نرمال استفاده شده است. همچنین $P_v \leq 0.05$ به‌عنوان تغییرات

جدول (۱): سطح سرمی پروتئین‌های آلفا-۱-آنتی تریپسین و پروتئین توتال در دو گروه کنترل و بیماران مبتلا در تیپ یک مولتیپل میلوما (میانگین ± انحراف)

Pvalue	گروه بیماران (Mean ± SD)) n=۳۰		گروه کنترل (Mean ± SD)) n=۳۰		پروتئین‌های سرمی
	Mean ± SD	SD	Mean ± SD	SD	
*۰/۰۰۰۱	(۰/۳۷ ± ۰/۲۱)		(۰/۸۲ ± ۰/۱۶)		آلفا-۱-آنتی تریپسین (g/dl)
*۰/۰۰۰۱	(۸/۷۳ ± ۰/۲۶)		(۷/۴۵ ± ۰/۴۲)		پروتئین توتال (g/dl)



Capillary Zone Electrophoresis

Fractions	%	Ref. %	Ref. g/dl
Albumin	31.8	55.8 - 66.1	40.20 - 47.60
Alpha 1	4.7	2.9 - 4.9	2.10 - 3.50
Alpha 2	12.5	7.1 - 11.8	5.10 - 8.50
Beta 1	3.4	4.7 - 7.2	3.40 - 5.20
Beta 2	2.6	3.2 - 6.5	2.30 - 4.70
Gamma	45.0	11.1 - 18.8	8.00 - 13.50

نمودار (۱): نمونه الکتروفورز بیمار مبتلا به مولتیپل میلوما در مرحله یک بیماری

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه‌ی حاضر که برای اولین بار سطح سرمی پروتئین آلفا-۱-آنتی تریپسین در بیماران مبتلا به تیپ یک مولتیپل میلوما مورد بررسی قرار گرفت، نتایج بیانگر آن است که سطح سرمی پروتئین مذکور در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشته است و این کاهش معنی‌دار می‌باشد. در مطالعه‌ای که توسط Pelliniemi و همکارانش جهت بررسی میزان اینترلوکین-۶ و پروتئین‌های فاز حاد در بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما در تیپ‌های یک تا سه در دوران تشخیص و پس از درمان در این بیماران صورت گرفت، نتایج حاصل حاکی از افزایش سطح پروتئین آلفا-۱-آنتی تریپسین در این بیماران نسبت به گروه کنترل بود (۳۰). در گزارش دیگری که نتایجش در راستای مطالعات قبلی بوده است، پس از بررسی میزان سطح اینترلوکین-۶ و پروتئین‌های فاز حاد در بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما در تیپ‌های مختلف یک تا سه، نتایج نشان دادند که سطح پروتئین‌های آلفا-۱-آنتی تریپسین و هاپتوگلوبین در این بیماران نسبت به گروه کنترل افزایش پیدا کرده و میزان آلفا-۱-آنتی تریپسین در سطوح پیشرفته بیماری مولتیپل میلوما به‌طور معنی‌داری بالاتر است. در این مطالعه گزارش شده که اینترلوکین-۶ به‌عنوان یک تنظیم‌کننده‌ی مهم پروتئین‌های فاز حاد در این بیماران می‌باشد و در این بیماران نسبت به گروه کنترل افزایش پیدا کرده است (۳۰، ۳۱). همچنین مطالعات کلینیکی و آزمایشگاهی دیگر نیز، افزایش سطح آلفا-۱-آنتی تریپسین در سرطان‌های مختلف از جمله: سرطان‌های سینه، پانکراس، کبد، ریه را نشان می‌دهند که نتایج این مطالعات حاکی از آن است که میزان افزایش با فاز بیماری مرتبط بوده و در مراحل پیشرفته‌ی بیماری (تیپ ۳) سطح پروتئین‌ها در مقایسه با مراحل اولیه‌ی بیماری بیشتر است (۱۹، ۲۶-۲۹). از آنجایی‌که اینترلوکین-۶ موجب سنتز پروتئین‌های فاز حاد در کبد بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما و همچنین سرطان‌های مختلف می‌شود (۳۲)، به نظر می‌رسد که بافت‌های توموری همانند سلول‌های التهابی در سنتز برخی از پروتئین‌های سرمی مانند آلفا-۱-آنتی تریپسین دخالت می‌کنند (۱۵، ۱۶) و با پیشرفت بیماری افزایش سطح پروتئین‌ها بیشتر می‌شود (۲۸، ۳۳)؛ اما در برخی از بدخیمی‌ها نیز میزان اینترلوکین-۶ نرمال و یا غیرقابل‌شناسایی گزارش شده است (۳۴، ۳۵). نتایج مطالعات ذکرشده با نتایج مطالعه‌ی حاضر همخوانی نداشته است که می‌توان این تفاوت را به چند دلیل توجیه کرد: ۱- در اکثر مطالعاتی که سطح سرمی پروتئین‌های پلازما در آن‌ها اندازه‌گیری شده همراه با

اندازه‌گیری سطح اینترلوکین-۶ به‌عنوان محرک ترشح آن‌ها بوده است ولی در این مطالعه ممکن است که کاهش پروتئین فوق به دلیل پایین بودن سطح اینترلوکین-۶ باشد. ۲- مطالعات حاضر در تیپ‌های مختلف بیماری بوده و تفکیک در فازهای مختلف بیماری صورت نگرفته است. ۳- همچنین مطالعات قبلی در مراحل درمان و پس از درمان صورت گرفته است ولی مطالعه‌ی حاضر منحصرأ در تیپ یک بیماری بوده است. ۴- از طرفی در مطالعه دیگری که در بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما صورت گرفته، نتایج نشان می‌دهند که سطح پروتئین‌های آلفا-۱-آنتی تریپسین و هاپتوگلوبین در بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما از نوع IgA کاهش و در بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما از نوع IgG افزایش داشته است (۳۶). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که اختلاف در نتایج مطالعات حاضر شاید ناشی از اختلاف در سنتز ایمونوگلوبولین‌های با کلاس‌های مختلف بوده است که نوع Ig نیز در نتایج مطالعه مورد اهمیت است. همچنین عوامل مختلفی نظیر تعداد گروه بیماران مورد مطالعه (جامعه‌ی آماری) حساسیت‌های مختلف روش‌های اندازه‌گیری متعدد در مطالعات مختلف و پارامترهای وابسته به بیماری نیز ممکن است نتایج آزمایش را تحت تأثیر قرار دهند. در جمع‌بندی کلی مطالب ارائه‌شده می‌توان به این نتیجه رسید که نتایج مطالعه‌ی حاضر در مقایسه با نتایج مطالعات دیگر که حاکی از بالا بودن سطح پروتئین‌های فاز حاد مانند آلفا-۱-آنتی تریپسین در انواع بدخیمی‌ها بوده است، همسو نیست. نتایج مطالعات قبلی نشان می‌دهند که پروتئین‌های فاز حاد نقش کلیدی و مهمی در پیش‌آگهی و روند پیشرفت تشخیص و درمان سرطان‌های مختلف داشته ولی برای اولین بار این فاکتور در مرحله‌ی یک بیماری مولتیپل میلوما کاهش داشته است و ممکن است در آینده به‌عنوان مارکر اختصاصی تشخیص و پیش‌آگهی در مرحله‌ی یک بیماری در نظر گرفته شود. با این حال جهت حصول نتایج دقیق‌تر، مطالعات بیشتری در این زمینه موردنیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی پزشکی مصوب دانشگاه علوم پزشکی ارومیه می‌باشد و بدین‌وسیله از استاد گرامی پروفسور دکتر انصاری مدیر محترم گروه بیوشیمی بالینی و اساتید و همکاران محترم که ما را در این تحقیق و بررسی یاری کردند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

References:

1. Chng WJ, Lau LG, Yusof N, Mow B. Targeted therapy in multiple myeloma. *Cancer Control* 2005;12(2): 91-104.
2. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. *Lancet* 2009;374(9686): 324-39.
3. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Multiple Myeloma*: Springer; 2011. p. 25-35.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11-30.
5. Kumar S. Multiple myeloma - current issues and controversies. *Cancer Treat Rev* 2010;36 Suppl 2:S3-11.
6. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nature Rev Cancer* 2007;7(8): 585-98.
7. Oancea M, Mani A, Hussein MA, Almasan A. Apoptosis of multiple myeloma. *Int J Hematol* 2004;80(3): 224-31.
8. Gruys E, Toussaint M, Niewold T, Koopmans S. Review: Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci* 2005;6(11): 1045.
9. Trautwein C, Böker K, Manns M. Hepatocyte and immune system: acute phase reaction as a contribution to early defence mechanisms. *Gut* 1994;35(9): 1163-6.
10. Ron D, Brasier AR, Habener JF. Transcriptional regulation of hepatic angiotensinogen gene expression by the acute-phase response. *Mol Cell Endocrinol* 1990;74(3): C97-C104.
11. Kawano M, Hirano T, Matsuda T, Taga T, Horii Y, Iwato K, et al. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. *Nature* 1988;332(6159):83-5.
12. Bataille R, Jourdan M, Zhang X-G, Klein B. Serum levels of interleukin 6, a potent myeloma cell growth factor, as a reflect of disease severity in plasma cell dyscrasias. *J Clin Invest* 1989;84(6): 2008.
13. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Andus T, Geiger T, Trullenque R, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Letters* 1989;242(2): 237-9.
14. Bró L, Domján G, Falus A, Jakab L, Cseh K, Kalabay L, et al. Cytokine regulation of the acute-phase protein levels in multiple myeloma. *Eur J Clin Invest* 1998;28: 679-86.
15. Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine Elsevier*; 2005. p. 377-87.
16. Lee J-W, Kim H-S. Endogenous retrovirus HERV-I LTR family in primates: sequences, phylogeny, and evolution. *Arch Virol* 2006;151(8): 1651-8.
17. El-Akawi ZJ, Abu-awad AM, Khouri NA. Alpha-1 Antitrypsin blood levels as indicator for the efficacy of cancer treatment. *World J Oncol*. 2013;4(2): 83-6.
18. El-Akawi ZJ, Al-Hindawi FK, Bashir NA. Alpha-1 antitrypsin (alpha1-AT) plasma levels in lung, prostate and breast cancer patients. *Neuro Endocrinol Letters* 2008;29(4): 482-4.
19. Zeyad J, Abu-Awad AM, Sharara AM, Khader YS. The importance of alpha-1 antitrypsin (α 1-AT) and neopterin serum levels in the evaluation of non-small cell lung and prostate cancer patients. *Neuroendocrinol Letters*. 2010;31(1).
20. Trachte AL, Suthers SE, Lerner MR, Hanas JS, Jupe ER, Sienko AE, et al. Increased expression of alpha-1-antitrypsin, glutathione s-transferase π and vascular endothelial growth factor in human pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surgery* 2002;184(6): 642-7.
21. Ge F, Tao S, Bi L, Zhang Z, Zhang XE. Proteomics: addressing the challenges of multiple myeloma. *Acta biochimica et biophysica Sinica* 2011;43(2): 89-95.

22. Multiple myeloma patients experience high response rate with new three-drug combination. *Cancer Biol Ther* 2009;8(24):ii-iii.
23. Kanoh T. Multiple myeloma: etiology, epidemiology, tumor biology and pathophysiology. *Nippon Rinsho* 1995;53(3):543-51.
24. Hamrita B, Chahed K, Trimeche M, Guillier CL, Hammann P, Chaïeb A, et al. Proteomics-based identification of $\alpha 1$ -antitrypsin and haptoglobin precursors as novel serum markers in infiltrating ductal breast carcinomas. *Clinica Chimica Acta* 2009;404(2): 111-8.
25. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448-54.
26. Zhao C, Annamalai L, Guo C, Kothandaraman N, Koh SCL, Zhang H, et al. Circulating haptoglobin is an independent prognostic factor in the sera of patients with epithelial ovarian cancer. *Neoplasia* 2007;9(1): 1-7.
27. Solakidi S, Dessypris A, Stathopoulos GP, Androulakis G, Sekeris CE. Tumour-associated trypsin inhibitor, carcinoembryonic antigen and acute-phase reactant proteins CRP and $\alpha 1$ -antitrypsin in patients with gastrointestinal malignancies. *Clin Biochemist* 2004;37(1): 56-60.
28. Li Y, Krowka MJ, Qi Y, Katzmann JA, Song Y, Li Y, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, serum alpha 1-antitrypsin concentration, and non-small cell lung cancer survival. *J Thorac Oncol* 2011;6(2):291-5.
29. San Miguel J, Corrales A, Alberca I, Vicente V, Lopez BA. Acute phase reactant proteins in differential diagnosis of monoclonal gammopathy. *Neoplasma* 1982;30(1): 57-62.
30. Pelliniemi TT, Irjala K, Mattila K, Pulkki K, Rajamäki A, Tienhaara A, et al. Immunoreactive interleukin-6 and acute phase proteins as prognostic factors in multiple myeloma. Finnish Leukemia Group. *Blood* 1995;85(3):765-71.
31. Alexandrakis M, Passam F, Ganotakis E, Sfiridaki K, Xilouri I, Perisinakis K, et al. The clinical and prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum interleukin-6 (IL-6) and acute phase protein levels in multiple myeloma. *Clin Laboratory Haematol* 2003;25(1): 41-6.
32. Castell JV, Gómez-lechón MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990;12(5): 1179-86.
33. Thompson DK, Haddow JE, Smith DE, Ritchie RF. Elevated serum acute phase protein levels as predictors of disseminated breast cancer. *Cancer* 1983;51(11): 2100-4.
34. Famularo G, Giacomelli R, Di Giovanni S, Sacchetti S, Tonietti G. Cytokine production in patients with monoclonal gammopathies. *J Clin Laboratory Immunol* 1991;34(2): 63-9.
35. Ballester O, Corrado C, Moscinski L, Bruno S, Burgess J, editors. Clinical significance of serum interleukin-6 (IL-6) levels in patients with multiple myeloma (MM). *Proceedings Asco*; 1992.
36. San Miguel J, Vicente V, Battle J, Hernandez F, Lopez BA. Acute phase reactants and clinical stages in multiple myeloma. *Neoplasma* 1980;28(3): 333-8.

EVALUATION OF SERUM LEVEL OF ALPHA-1 ANTITRYPSIN BY CAPILLARY ZONE ELECTROPHORESIS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA STAGE I

Sonya Mahabadi¹, Mohammad-Hassan Khadem-Ansari², Fatemeh Kheradmand³, Mohammad Samadpour Maghsoudloo⁴

Received: 10 Mar, 2016; Accepted: 6 May, 2016

Abstract

Background & Aims: Acute phase proteins are synthesized mainly by the liver and macrophages in an inflammatory conditions as a result of some trauma and malignancies. Increased levels of these proteins have been reported in many cancer tumors and multiple myeloma as an important indicator of prognosis of malignancies. Because of importance of this issue, we investigate the serum level of alpha-1 antitrypsin in multiple myeloma stage I.

Materials & Methods: The serum level of alpha-1 antitrypsin was measured 30 in patients with multiple myeloma stage I and 30 persons as a control group. Patients aged 69 years. Measuring alpha-1 antitrypsin by using Capillary zone electrophoresis and high resolution (HR) and total protein by biuret method. The data were analyzed by SPSS program.

Results: The values obtained from results of the test and statistical calculations in two groups of patients and control showed that serum alpha-1 antitrypsin level in multiple myeloma stage I (0.37 ± 0.21) compared to the control group (0.82 ± 0.16) was decreased. The reduction was significant. ($P=0/0001$)

Conclusion: The results of this study indicate the reduction of serum alpha-1 antitrypsin in stage I patients compared to control group, which is inconsistent with previous studies in this field. These proteins may considered as specific prognostic and diagnostic factors in multiple myeloma stage I. However, further studies are needed to asses' accurate results.

KeyWords: Multiple myeloma, acute phase proteins, alpha-1 antitrypsin.

Address: Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Tel: 09141415879

Email: mhansari1@hotmail.com

SOURCE: URMIA MED J 2016; 27(4): 351 ISSN: 1027-3727

¹ MSc Student in Medical School University of Medical Sciences, Student Research Committee, University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² Professor of Clinical Biochemistry, School of Medicine Department of Clinical Biochemistry, University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)

³ Associate Professor of Clinical Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Medical Sciences, Urmia, Iran

⁴ MSc Student in Medical School University of Medical Sciences, Student Research Committee, University of Medical Sciences, Urmia, Iran