مجله علوم و فنون هسته‌ای، دوره ۴۴، شماره ۱، جلد ۱۰۳، بهار ۱۴۰۲

Journal of Nuclear Science and Technology
Vol. 44 (2), Serial Number 103, 2023

بررسی تأثیر آب تهی شده از دوتریم در مهار رشد سلول‌های سرطانی روده بزرگ

رضا حاصلی[۱]، کمال یاوری*[۲]، مسعود هنرور[۱]، مهرداد قوامی[۱]

۱. گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده علوم کشاورزی و صنایع غذایی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، صندوق پستی: ۷۷۵-۱۴۵۱۵، تهران - ایران
۲. پژوهشکده چرخه سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۸۴۸۶-۱۱۳۶۵، تهران- ایران

*Email: kyavari@aeoi.org.ir

مقاله‌ی پژوهشی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱/۱۷ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۵/۴

چکیده

هدف از این مطالعه بررسی اثر آب تهی شده از دوتریم (DDW) در غلظت‌های مشخص بر روی سلول‌های HT-۲۹ و SW-۴۸۰ بود. رده‌های سلولی HT-۲۹ و SW-۴۸۰ در محیط RPMI حاوی غلظت‌های مختلف DDW به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت کشت داده شدند و سپس درصد بقای سلولی به روش سنجش سمیت سلولی مبتنی بر MTT تعیین شد. یافته‌ها نقش توأم کاهش دوتریم و افزایش زمان تیمار را در مهار رشد این رده‌های سلولی به اثبات رساند. کم‌ترین میزان بقای سلولی برای رده‌های سلولی HT-۲۹ و SW-۴۸۰ در طی ۷۲ ساعت تیمار با غلظت دوتریم ppm ۳۰ به ترتیب با درصد بقای سلولی ۲۳٪ و ۳۷٪ به دست آمد. جهت بررسی اثرات جانبی آب تهی شده از دوتریم، سلول‌های طبیعی C۲C۱۲ نیز تحت تیمار با آب تهی شده از دوتریم قرار گرفتند. نتایج نشان داد که در شرایط یکسان با سلول‌های سرطانی، آب تهی شده از دوتریم اثر مهار رشد کم‌تری در سلول‌های طبیعی دارد، به طوری‌که بقای سلولی در این رده سلولی بیش‌تر از ۵۰٪ به دست آمد. داده‌های ما نشان داد که آب تهی شده از دوتریم می‌تواند رویکرد استراتژیک جدیدی را در پیشگیری و درمان سرطان روده بزرگ باز کند.

کلیدواژه‌ها: آب تهی شده از دوتریم، سرطان روده بزرگ، سنجش سمیت سلولی مبتنی بر MTT

Evaluation of the effect of deuterium-depleted water on inhibiting the growth of colorectal cancer cells

R. Haseli[1], K. Yavari*[2], M. Honarvar[1], M. Ghavami[1]

1. Department of Food Sciences and Technology, Faculty of Agricultural Sciences and Food Industries, Science and Research Branch, Islamic Azad University, P.O.Box: 14515-775, Tehran - Iran
2. Nuclear Fuel Cycle Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box:11365-8486, Tehran-Iran

Research Article
Received 6.4.2022, Accepted 26.7.2022

Abstract

This study aimed to investigate the effect of deuterium-depleted water (DDW) in specific concentrations on HT-29 and SW-480 cells. HT-29 and SW-480 cell lines were cultured in RPMI medium containing different concentrations of DDW for 24, 48, and 72 hours, and then the percentage of cell survival was determined by MTT-based cytotoxicity assay. The findings proved the role of reducing deuterium and increasing time treatment in inhibiting the growth of these cell lines. The lowest cell survival rates for HT-29 and SW-480 cell lines were obtained during 72 hours of treatment with 30 ppm deuterium concentration, with 23% and 37% cell survival percentages, respectively. To investigate the side effects of deuterium-depleted water, normal C2C12 cells were also treated with deuterium-depleted water. The results showed that under the same conditions as cancer cells, deuterium-depleted water has a lower growth inhibitory effect on normal cells, so cell survival in this cell line was more than 50%. Our data show that deuterium-depleted water could open up a new strategic approach to preventing and treating colorectal cancer.

Keywords: Deuterium depleted water, Colorectal cancer, MTT- based cytotoxicity assay

۱. مقدمه

سرطان روده بزرگ، سومین سرطان شایع و دومین سرطان کشنده در جهان محسوب می‌شود. این بیماری که رشد غیرطبیعی سلول‌های اپیتلیال در کولون، رکتوم و آپاندیس است، علت اصلی مرگ و میر در سرطان‌های مربوط به دستگاه گوارش به شمار می‌آید [۱-۵]. رکتوم یا مرز بین رکتوم و کولون سیگموئید شایع‌ترین محل برای بروز این نوع سرطان است [۶]. علی‌رغم پیشرفت‌های علمی در درمان این بیماری، با توجه به پیش آگهی بسیار ضعیف آن تقریباً ۹۰ درصد بیماران در عرض پنج سال پس از تشخیص فوت می‌کنند [۷-۹].

درمان‌های رایج مورد استفاده برای سرطان روده بزرگ ممکن است شامل ترکیبی از جراحی، پرتودرمانی، شیمی درمانی و یا درمان هدفمند باشد [۱۰]. البته در حال حاضر، رادیوتراپی اصلی‌ترین روش برای درمان این بیماری است، اما این استراتژی درمانی به تنهایی نمی‌تواند نرخ بقای طولانی مدت را به طور مؤثر برای بیماران تضمین کند [۱۱، ۱۲]. بنابراین، برای ایجاد یک درمان مؤثر، مطالعه روش‌ها و ترکیبات دارویی جدید ضروری به نظر می‌رسد.

اخیراً پیشنهاد شده است که آب تهی شده از دوتریم (DDW) ممکن است نقش بالقوه مفیدی در پیشگیری از سرطان داشته باشد. در طبیعت، نسبت بین دوتریم و هیدروژن (D/H) در آب معمولی تقریباً ۱:۶۶۰۰ است. اختلاف جرم بین هیدروژن و دوتریم منجر به تفاوت در رفتارهای فیزیکی و شیمیایی دو ایزوتوپ پایدار می‌شود [۱۳].

آب تهی شده از دوتریم یا آب سبک دارای خواص و اثرات بسیاری از جمله متابولیسم چربی و کربوهیدرات، بهبود وزن و از بین بردن سمیت در موجودات زنده است [۱۴]. برخی از مطالعات نتایج مؤثر استفاده از DDW را به عنوان درمان کمکی و جایگزین طبیعی در درمان سرطان نشان داده‌اند. در یکی از اولین مطالعات در این زمینه، در اوایل دهه ۱۹۹۰، نقش DDW در کاهش رشد رده‌های سلولی فیبروبلاست L۹۲۹ در شرایط آزمایشگاهی و همچنین توقف رشد تومور در ۵۹٪ موش‌های پیوندی با سلول‌های سرطانی MCF-۷ و MDA-MB-۲۳۱ به اثبات رسید [۱۵]. در مطالعه دیگری اثرات آب تهی شده از دوتریم بر بقای بیماران مبتلا به سرطان ریه بررسی گردید و مشخص شد که DDW بقای بیماران مبتلا به این سرطان را به عنوان یک مکمل غذایی ضد سرطانی غیرسمی افزایش می‌دهد [۱۶]. در پژوهش انجام شده توسط Kovacs و همکاران در سال ۲۰۱۱ مشخص شد که طول‌عمر بیماران مبتلا به سرطان پروستات تیمار شده با DDW به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد و همچنین مشکلات ادراری ناشی از پروستات در این بیماران به‌طور چشمگیری کاهش می‌یابد [۱۷]. در پژوهشی دیگر، اثر سینرژیک داروی پاکلیتاکسل و DDW بر روی رده‌های سلولی سرطان سینه (MDA-MB-۲۳۱)، پروستات (PC-۳)، روده (HCT-۱۱۶) و گلیوبلاستوما (U۸۷MG) مورد بررسی قرار گرفت در این تحقیق مشخص گردید، کاهش غلظت دوتریم آب در محیط کشت سبب افزایش سمیت داروی پاکلیتاکسل بر روی رده‌های سلولی MDA-MB-۲۳۱، PC-۳ و U۸۷MG می‌شود ولی این اثر در رده سلولی HCT-۱۱۶ معنی‌دار نبود [۱۸]. در بررسی صورت گرفته توسط Wang و همکاران در سال ۲۰۱۳، مهار رشد سلول‌های NPC توسط آزمون MTT مورد بررسی قرار گرفت نتایج این مطالعه بیانگر مهار رشد سلولی در غلظت‌های ppm ۵۰، ۷۵ و ۱۰۰ دوتریم بود [۱۹]. متعاقباً در مطالعه دیگری ثابت شد استفاده از آب تهی شده از دوتریم با غلظت دوتریم کم‌تر از ppm ۱۰۵ سبب نکروز و کاهش اندازه تومور در سرطان‌های پروستات، سینه و ریه می‌شود [۲۰].

بنابراین، در این مطالعه و با هدف ارایه راه حلی طبیعی برای جلوگیری از رشد سلول‌های سرطانی، به بررسی اثر DDW بر روی رده‌های سلولی سرطان روده بزرگ HT-۲۹ و SW-۴۸۰ پرداختیم تا اثرات آزمایشگاهی کاهش مقدار دوتریم آب را در رشد این رده‌های سلولی ارزیابی کنیم. همچنین به منظور ارزیابی امکان به کارگیری DDW به عنوان یک دارو و یا مکمل ضدسرطانی اثر آن را بر روی سلول‌های نرمال C۲C۱۲ نیز بررسی کردیم.

۲. مواد و روش‌ها

۱.۲ تهیه مواد

RPMI۱۶۴۰ از Gibco، سرم جنین گاوی (FBS)، دی متیل سولفوکسید (DMSO) ، محلول ۰٫۲۵٪(Trypsin-EDTA) از سیگما آلدریچ، آب تهی شده از دوتریم با غلظت‌های (ppm ۳۰، ۵۰، ۷۵، ۱۰۰، ۱۲۵ و ۱۵۰) از شرکت مصباح انرژی (تهران- ایران) و رده‌های سلولی سرطان کولورکتال انسانی HT-۲۹ و SW-۴۸۰ و همچنین رده سلولی C۲C۱۲ از انستیتو پاستور ایران تهیه گردید.

۲.۲ تهیه محیط کشت

محیط کشت RPMI با ۲۰٪ سرم جنین گاوی و ۱٪ آنتی بیوتیک جنتامایسین با آب مقطر به حجم رسید و به‌طور کامل حل شد. سپس pH محلول حاصل برابر با ۷٫۴ تنظیم و با فیلتر استریل ۰٫۲۲ در شرایط استریل در ظرف مخصوص نگه‌داری محیط کشت فیلتر شد و در دمای ۴°C نگه‌داری شد. محیط کشت با غلظت‌های مختلف آب تهی شده از دوتریم نیز بر اساس روش ذکر شده تهیه شد، با این تفاوت که به جای استفاده از آب مقطر استریل، از آب تهی شده از دوتریم با غلظت‌های (۳۰ ppm، ۵۰، ۷۵، ۱۰۰، ۱۲۵و ۱۵۰) استفاده گردید.

۳.۲ کشت سلول

رده‌های سلولی سرطان کولورکتال انسانی HT-۲۹ و SW-۴۸۰ و هم‌چنین رده سلولی نرمال C۲C۱۲ در محیط کشت RPMI در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، CO_2 ۵٪ و رطوبت ۹۰٪ در فلاسک‌های کشت بافت T۲۵ کشت داده شد. پس از رشد ۸۰٪ سلول‌ها در فلاسک، از ۰٫۵ cc محلول Trypsin-EDTA برای جداسازی سلول‌ها از فلاسک استفاده شد. سپس روش سمیت سلولی MTT انجام شد.

۴.۲ سنجش سمیت سلولی مبتنی بر MTT

سمیت سلولی MTT با روش کوتاه مدت انجام شد. در اندازه‌گیری کوتاه مدت، سلول‌ها به صفحات میکروتیتر ۹۶ چاهک با تراکم ۵۰۰۰ سلول در هر چاهک در محیط RPMI به مقدار ۱۰۰ میکرولیتری منتقل شدند. سلول‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، CO_2 ۵٪ و رطوبت ۹۰٪ انکوبه شدند. پس از انکوبه شدن سلول‌ها به مدت ۱ روز و ورود به فاز رشد لگاریتمی، به‌جز چاهک‌های کنترل (حاوی محیط کشت همراه با آب مقطر) سایر چاهک‌ها به ترتیب با محیط کشت RPMI۱۶۴۰ حاوی غلظت‌های مختلف DDW تعویض شدند و ارزیابی تأثیر کاهش دوتریم بر درصد بقای سلول بر اساس مطالعات زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت آغاز شد. در مرحله بعد، محلول MTT با غلظت ۵ mg/ml به هر چاهک اضافه گردید و سپس پلیت‌ها به مدت ۳ ساعت انکوبه شدند. پس از آن، محیط چاهک‌ها تخلیه گردید و رسوب فورمازان به‌جا مانده در دی متیل سولفوکسید (DMSO) حل شد و در نهایت جذب در ۵۷۰ نانومتر با استفاده از میکروپلیت خوان (الایزاریدر) قرائت شد و درصد زنده ماندن سلول‌ها بر اساس رابطه (۱) تعیین گردید.

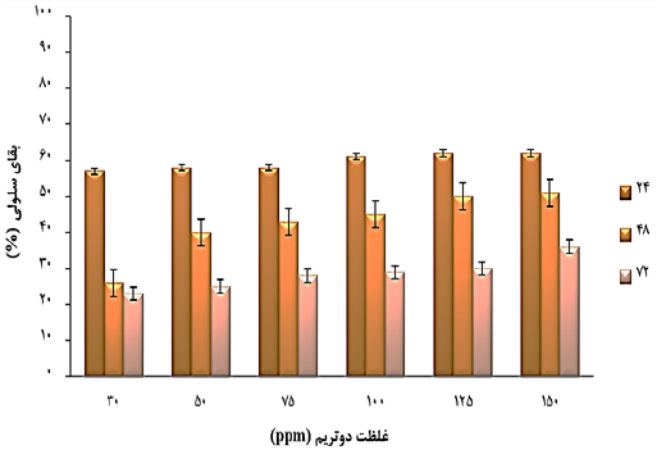
$$\text{بقای سلولی (٪)} = \frac{\text{جذب گروه نمونه}}{\text{جذب گروه کنترل}} \times ۱۰۰ \qquad (۱)$$

۳. یافته‌ها

درصد زنده ماندن سلول‌های HT-۲۹، ۲۴ ساعت پس از تیمار با غلظت‌های مختلف DDW به روش MTT بیانگر افزایش مرگ سلول در اثر کاهش غلظت دوتریم آب می‌باشد البته در غلظت‌های بالای ۱۰۰ ppm توقف رشد سلولی به مقدار کم‌تری صورت پذیرفته است ولی از غلظت ۷۵ ppm و کم‌تر از آن درصد بقای سلولی کاهش بیش‌تری را نشان می‌دهد به گونه‌ای که کم‌ترین درصد بقای سلولی را در غلظت ۳۰ ppm با ۵۷٪ شاهد هستیم. در بررسی ۴۸ ساعته، کاهش بیش‌تر درصد بقای سلولی را در تمامی غلظت‌های دوتریم می‌توان مشاهده کرد و بیش‌ترین درصد مرگ سلولی به نسبت تیمار ۲۴ ساعته در غلظت دوتریم ۳۰ ppm رخ داده است. مطالعه ۷۲ ساعت، نیز از همان الگوی مطالعات قبلی تبعیت می‌کند و کم‌ترین درصد بقای سلولی را در این زمان بررسی و در غلظت دوتریم ۳۰ ppm با ۲۳٪ می‌توان مشاهده کرد. جدول ۱ درصد بقای رده سلولی HT-۲۹ را در غلظت‌ها و زمان‌های مختلف تیمار با DDW نشان می‌دهد. در مقایسه مطالعات سلولی HT-۲۹ در زمان‌های مختلف و غلظت‌های متفاوت DDW، نقش توأم افزایش زمان تیمار و کاهش غلظت دوتریم درکاهش بقای این رده سلولی به وضوح قابل اثبات است (شکل ۱).

جدول ۱. درصد بقای رده سلولی HT-۲۹ در غلظت‌ها و زمان‌های مختلف تیمار با DDW

زمان تیمار	غلظت دوتریم					
	۳۰	۵۰	۷۵	۱۰۰	۱۲۵	۱۵۰
۲۴	۵۷	۵۸	۵۸	۶۱	۶۲	۶۱
۴۸	۲۶	۴۰	۴۳	۴۵	۵۰	۵۱
۷۲	۲۳	۲۵	۲۸	۲۸	۳۰	۳۶

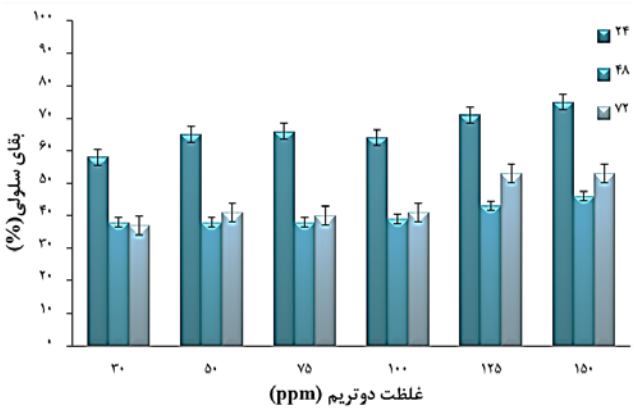


شکل ۱. تأثیر غلظت‌های مختلف دوتریم بر میزان بقای رده سلولی HT-۲۹، در هر سه زمان تیمار.

در مطالعات ۲۴ ساعت درصد بقای سلولی، رده سلولی SW-۴۸۰ کم‌ترین درصد زنده ماندن سلول‌ها را در غلظت دوتریم ppm ۳۰ با ۵۸٪ می‌توان مشاهده کرد و هم‌چنین این موضوع شایان ذکر است که تفاوت چندانی در غلظت‌های ppm ۵۰، ۷۵ و ۱۰۰ مشاهده نمی‌شود. بررسی درصد بقای سلولی در زمان ۴۸ ساعت نیز تداوم شرایط تیمار ۲۴ ساعت را همراه با کاهش تدریجی درصد بقا در تمامی غلظت‌ها نشان می‌دهد. در تیمار ۷۲ ساعت بیش‌ترین مقدار مهار رشد سلولی را در بین تمامی زمان‌های مورد بررسی شاهد هستیم که در غلظت دوتریم ppm ۳۰ رخ داده است البته هم‌چنان تفاوت چندانی در ممانعت از رشد سلولی در غلظت‌های کم‌تر از ppm ۱۰۰ مشاهده نمی‌شود. جدول ۲ درصد بقای رده سلولی SW-۴۸۰ را در غلظت‌ها و زمان‌های مختلف تیمار با DDW نشان می‌دهد. در بررسی هر سه زمان تیمار سلول‌های SW-۴۸۰ افزایش زمان و کاهش غلظت دوتریم به کم‌تر از ppm ۱۰۰ را می‌توان به عنوان بهترین شرایط ممانعت از رشد در این رده سلولی در نظر گرفت (شکل ۲).

جدول ۲. درصد بقای رده سلولی SW-۴۸۰ در غلظت‌ها و زمان‌های مختلف تیمار با DDW

زمان تیمار	غلظت دوتریم					
	۳۰	۵۰	۷۵	۱۰۰	۱۲۵	۱۵۰
۲۴	۵۸	۶۵	۶۶	۶۹	۷۱	۷۵
۴۸	۳۸	۳۸	۳۸	۳۹	۴۳	۴۶
۷۲	۳۷	۴۱	۴۰	۴۱	۵۳	۵۳



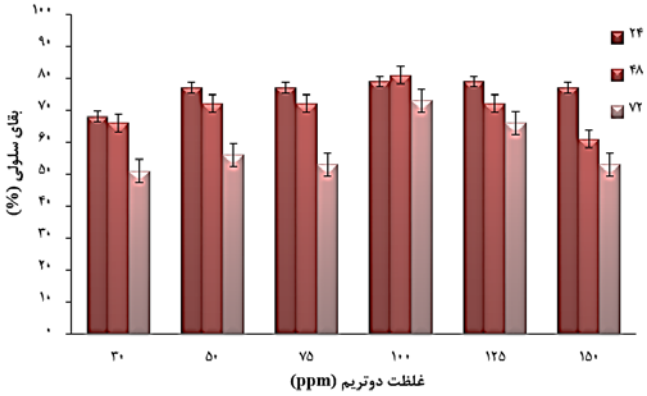
شکل ۲. تأثیر غلظت‌های مختلف دوتریم بر میزان بقای رده سلولی SW-۴۸۰، در هر سه زمان تیمار.

درصد زنده ماندن سلول‌های C۲C۱۲، ۲۴ ساعت پس از تیمار با غلظت‌های مختلف DDW بالاترین و کم‌ترین درصد بقای سلولی را به ترتیب در غلظت‌های ۱۰۰ و ۳۰ نشان می‌دهد و مشخص می‌کند کاهش غلظت از ppm ۱۵۰ به ppm ۱۰۰ درصد بقای سلولی را افزایش می‌دهد ولی با کاهش بیش‌تر غلظت دوتریم درصد زنده ماندن سلول‌ها نیز کاهش می‌یابد البته این مقدار به اندازه کاهش درصد بقای سلول‌های سرطانی نیست.

در بررسی ۴۸ ساعته افزایش درصد مرگ سلولی را در غلظت دوتریم ppm ۱۵۰ می‌توان مشاهده کرد ولی تغییر چندانی در درصد بقای سایر غلظت‌ها وجود ندارد و هم‌چنان بیش‌ترین درصد زنده ماندن سلول‌ها در غلظت دوتریم ppm ۱۰۰ قابل رؤیت است. مطالعات ۷۲ ساعت، کاهش تدریجی را در تمامی غلظت‌ها با نسبتی یکسان نمایان می‌سازد. جدول ۳ درصد بقای رده سلولی C۲C۱۲ را در غلظت‌ها و زمان‌های مختلف تیمار با DDW نشان می‌دهد. در مقایسه هر سه زمان بررسی این رده سلولی بیش‌ترین درصد بقای سلولی در تیمار ۴۸ ساعت و غلظت دوتریم ۱۰۰، با ۸۱٪ بقا مشاهده می‌شود (شکل ۳).

جدول ۳. درصد بقای رده سلولی C۲C۱۲ در غلظت‌ها و زمان‌های مختلف تیمار با DDW

زمان تیمار	غلظت دوتریم					
	۳۰	۵۰	۷۵	۱۰۰	۱۲۵	۱۵۰
۲۴	۶۸	۷۸	۷۷	۷۹	۷۹	۷۷
۴۸	۶۸	۷۲	۷۲	۸۱	۷۲	۶۱
۷۲	۵۱	۵۶	۵۳	۷۳	۶۶	۵۳



شکل ۳. تأثیر غلظت‌های مختلف دوتریم بر میزان بقای رده سلولی C۲C۱۲، در هر سه زمان تیمار.

۴. بحث و نتیجه‌گیری

در چند دهه اخیر مطالعات پیرامون ترکیبات جدید سرطانی گسترش یافته است و آب تهی شده از دوتریم یکی از آن‌ها می‌باشد. مطالعات مشابهی اثر DDW را بر مهار رشد رده‌های سلولی سرطانی به روش MTT مورد بررسی قرار داده‌اند [۱۵-۲۰]. نتایج به دست آمده در این پژوهش به لحاظ اثر بخشی کاهش مقدار دوتریم آب در مهار رشد سلول‌های سرطانی، برخلاف یافته‌های Soleyman-Jahi [۱۸] و در مطابقت با یافته‌های Wang نشان داد که DDW به تنهایی اثر مهار رشد سلولی دارد و اثر بخشی آن وابسته به زمان است [۱۹]. مکانیسمی که برای اثر ضدسرطانی DDW در پژوهش‌های پیشین ارایه گردیده نشان می‌دهد تغییرات نسبت D/H به دلیل تفاوت جرمی میان این دو ایزوتوپ، بر سرعت رشد سلولی اثرگذار است و هنگامی که سلول‌ها در محیطی با غلظت دوتریم پایین کشت می‌شوند، به دلیل افزایش زمان مورد نیاز برای رسیدن به نسبت مناسب دوتریم به هیدروژن، از تکثیر جلوگیری می‌شود.

نتایج ما نشان داد که کاهش مقدار دوتریم آب و افزایش زمان تیمار به طور مؤثری تکثیر سلول‌های سرطانی را در شرایط آزمایشگاهی مهار می‌کند، به طوری‌که کم‌ترین میزان بقای سلولی برای رده‌های سلولی HT-۲۹ و SW-۴۸۰ در طی ۷۲ ساعت تیمار با غلظت دوتریم ۳۰ ppm به دست آمد. این در حالی است که در مهار رشد سلول‌های طبیعی تأثیر کم‌تری مشاهده گردید و این‌طور به نظر می‌رسد که تقسیم سلولی به تغییرات درون سلولی غلظت دوتریم حساس است و غلظت طبیعی دوتریم برای شروع تقسیم سلولی ضروری است. سلول‌های سرطانی در نتیجه مصرف مقدار بیش‌تری از دوتریم، سرعت رشد بیش‌تری نسبت به سلول‌های طبیعی دارند و در نتیجه کاهش مقدار دوتریم سبب توقف در تکثیر آن‌ها می‌شود.

به طور خلاصه، مطالعات ما اثرات به کارگیری DDW در مهار رشد سلول‌های HT-۲۹ و SW-۴۸۰ را نشان می‌دهد و می‌تواند به عنوان مکمل ضدسرطان پیشنهاد شود.

مراجع

1. C.M. Villanueva, et al, *Exposure to widespread drinking water chemical, blood inflammation markers and colorectal cancer*, Environment International, **10**, 68-73(2021).
2. N.K. Sharma, et al, *Dietary Choices Modulate Colorectal Cancer Stem Cells: A Role of FXR Nuclear Receptor*, Nutrition and Cancer, **73(7)**, 1-8 (2020).
3. J. Yin, et al, *Identification of an at-risk sub population with high immune infiltration based on the peroxispme pathway and TIM3 in colorectal cancer*, BMC Cancer, **22**, 44 (2022).
4. D. Wu, et al, *Seleno-short-chain chitosan induces apoptosis in human breast cancer cells through mitochondrial apoptosis pathway in vitro*, Cell Cycle, **17(13)**, 1579-1590 (2020).
5. D.M. Muzny, et al, *Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer*, Journal of Nature, **487**, 330-337 (2012).
6. J. Wharam, et al, *Colorectal cancer screening in a nationwide high-deductible health plan before and after the Affordable Care Act*, Med Care, **54**, 466–473 (2016).
7. E.G. Luebeck, S.H. Moolgavkar, *Multistage carcinogenesis and the incidence of colorectal cancer*, Proc Natl AcadSci USA, **99(23)**, 15095-100 (2002).
8. M.G. Priebe, et al, *The physiology of colonic metabolism possibilities for interventions with pre- and probiotics*, Eur J Nutr, **41(12)**, 10 (2002).
9. H. Krueger, D. McLean, D. Williams, *Gastrointestinal cancers*, Prog Exp Tumor Res, **40**, 85-91 (2008).
10. D. Sur D, et al, *Treatment of colorectal cancer: actual strategies and promising perspectives*, World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, **7(8)**, 32-44 (2018).
11. G.A. Chung-Faye, D.J. Kerr, *Innovative treatment for colon cancer*, BMJ, **321**, 1397-9 (2000).
12. R. Xu, et al, *Recent advances in the treatment of colon cancer*, HistolHistopathol, **21**, 867-72 (2006).
13. C. Meladin, et al, *Deuterium-depleted water has stimulating effects on long - termmemory in rats*, Journal of Neuroscience Letters, **7:583**,154-8 (2014).
14. G. Somlyai, et al, *Effect of systemic subnormal deuterium level on metabolic syndrome related and other blood parameters in humans: a preliminary study*, Molecules, **25(6)**, 1376 (2020).
15. F.S. Cong, et al, *Deuterium-depleted water inhibits human lung carcinoma cell growth by apoptosis*, Exp Ther Med, **1**, 277-283 (2010).
16. Z. Gyongyi, et al, *Deuterium depleted water effects on survival of lung cancer patients and expression of Kras, Bcl2, and Myc genes in mouse lung*, Nutr Cancer, **65**, 240–246 (2013).

17. A. Kovacs, et al, *Deuterium Depletion May Delay the Progression of Prostate Cancer*, Journal of Cancer Therapy, **2(4)**, (2011).
18. S. Soleyman-Jahi, et al, *In vitro assessment of antineoplastic effects of deuterium depleted water*, Asian Pac J Cancer Prev, **15**, 2179-2183 (2014).
19. H. Wang, et al, *Deuterium-depleted water (DDW) selectively inhibits the proliferation and migration of nasopharyngeal carcinoma cell in vitro*, Biomed Pharmacother, **67(6)**, 489-96 (2013).
20. A. Syroeshkin, *Deuterium depleted water as an adjuvant in treatment of cancer*, Sys Rev Pharm, **10(1)**, 112-117 (2019).

COPYRIGHTS
©2021 The author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, as long as the original authors and source are cited. No permission is required from the authors or the publishers.

استناد به این مقاله
رضا حاصلی، کمال یاوری، مسعود هنرور، مهرداد قوامی (۱۴۰۲)، بررسی تأثیر آب تهی شده از دوتریم در مهار رشد سلول‌های سرطانی روده بزرگ، ۱۰۳، ۹۷-۱۰۲

DOI: 10.24200/nst.2022.1730 **Url**: https://jonsat.nstri.ir/article_1474.html