



Original Paper

## Evaluation of the Correlation between the Alteration of Specific Biochemical Indicators levels in the Early Stages of Colorectal Cancer

Roya Abbasinatajomrani<sup>1</sup> , Durdi Qujeq (Ph.D)<sup>\*2</sup> , Reza Hajhosseini (Ph.D)<sup>3</sup> , Vahid Hosseini (M.D)<sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Ph.D Candidate in Biochemistry, Department of Biology, Payame Noor University, Tehran, Iran. <sup>2</sup> Professor of Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. <sup>3</sup> Professor of Biochemistry, Department of Biology, Payame Noor University, Tehran, Iran. <sup>4</sup> Associate Professor of Gastroenterology and Hepatology, Gut and Liver Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

### Abstract

**Background and Objective:** Colorectal cancer is one of the most common cancers and considered to be leading causes of cancer death in the world. One of the problems with this type of cancer is its inability to be detected in early stage. The aim of present study was to evaluate the correlation between the serum levels of Fucosyltransferase-4 and galactin-3 in patients with early-stage of colorectal cancer.

**Methods:** This case-control study was done on 40 patients with early stages of colorectal cancer and 40 healthy subjects. ELISA method was used to measure the serum levels of Fucosyltransferase-4 and galactin-3. To examine the correlation between the variables, correlation test and Pearson correlation coefficient index were used.

**Results:** Fucosyltransferase-4 and galactin-3 levels were higher in patients with early-stage of colorectal cancer compared to healthy subjects. This difference was not significant. In patients with colorectal cancer, there was a significant relationship between the level of Fucosyltransferase-4 and galactin-3 ( $r=0.71$ ,  $P=0.01$ ).

**Conclusion:** Simultaneous measurement of Fucosyltransferase-4 and galactin-3 is useful in identifying early-stage of colorectal cancer as a non-invasive laboratory method.

**Keywords:** Colorectal Neoplasms, Fucosyltransferase-4, Galactin-3

\*Corresponding Author: Durdi Qujeq (Ph.D), E-mail: dqujeq@gmail.com

Received 4 May 2020

Revised 13 Mar 2021

Accepted 6 Oct 2021

Cite this article as: Abbasinatajomrani R, Qujeq D, Hajhosseini R, Hosseini V. [Evaluation of the Correlation between the Alteration of Specific Biochemical Indicators levels in the Early Stages of Colorectal Cancer]. J Gorgan Univ Med Sci. 2021; 23(3): 47-51. [Article in Persian]





تحقیقی

## همراهی سطح تغییرات شاخص‌های اختصاصی بیوشیمیایی در مراحل اولیه ابتلا به سرطان کولورکتال

رویا عباسی نجاج عمرانی<sup>۱</sup> ID، دکتر دردی قوجق<sup>۲\*</sup> ID، رضا حاج حسینی<sup>۳</sup>، وحید حسینی<sup>۴</sup> ID

<sup>۱</sup> دانشجوی دکتری بیوشیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران. <sup>۲</sup> استاد بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران. <sup>۳</sup> استاد بیوشیمی، بخش بیوشیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران. <sup>۴</sup> دانشیار بیماری‌های گوارش و کبد بالغین، مرکز تحقیقات کبد و گوارش، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

### چکیده

زمینه و هدف: سرطان کولورکتال سومین سرطان شایع و یکی از دلایل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در جهان است. یکی از مشکلات موجود در رابطه با این نوع سرطان عدم توانایی تشخیص زودرس آن است. این مطالعه به منظور تعیین همراهی تغییرات سطح سرمی فوکوزیل ترانسفراز-۴ و گالکتین-۳ در مراحل اولیه ابتلا به سرطان کولورکتال انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه مورد - شاهده روی ۴۰ فرد مبتلا به مراحل اولیه سرطان کولورکتال و ۴۰ فرد سالم انجام شد. اندازه‌گیری سطح سرمی فوکوزیل ترانسفراز-۴ و گالکتین-۳ به روش الایزا انجام شد.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی گالکتین-۳ در بیماران (۵/۴۶±۶/۳ نانوگرم در میلی‌لیتر) بیشتر از گروه کنترل (۴/۲۶±۵/۸ نانوگرم در میلی‌لیتر) بود؛ اما تفاوت معنی‌داری دیده نشد. همچنین میانگین سطح سرمی آنزیم فوکوزیل ترانسفراز-۴ در بیماران (۱/۰۱±۱/۹ نانوگرم در میلی‌لیتر) بیشتر از گروه کنترل (۰/۵۰±۰/۶۴ نانوگرم در میلی‌لیتر) بود؛ اما تفاوت معنی‌داری دیده نشد. در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بین میزان سطح آنزیم فوکوزیل ترانسفراز با گلیکوپروتئین گالکتین-۳ ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده شد (P=۰/۰۱، r=۰/۷۱).

نتیجه‌گیری: اندازه‌گیری همزمان این دو شاخص در شناسایی بیماری سرطان کولورکتال در مراحل اولیه، به عنوان روش آزمایشگاهی غیرتهاجمی مفید خواهد بود.

واژه‌های کلیدی: سرطان کولورکتال، فوکوزیل ترانسفراز-۴، گالکتین-۳

\* نویسنده مسؤل: دکتر دردی قوجق، پست الکترونیکی [dqujeq@gmail.com](mailto:dqujeq@gmail.com)

نشانی: بابل، خیابان گنج افروز، دانشگاه علوم پزشکی بابل، دانشکده پزشکی، بخش بیوشیمی بالینی، تلفن ۰۱۱-۳۲۱۹۰۵۶۹-۳۲۲۲۹۹۳۶  
وصول مقاله ۱۳۹۹/۲/۱۵، اصلاح نهایی ۱۳۹۹/۱۲/۲۳، پذیرش مقاله ۱۴۰۰/۷/۱۴

### مقدمه

منبع با ارزش نشانگر زیستی، برای تشخیص بسیاری از بیماری‌ها شناخته شده و دارای پتانسیل قابل توجهی در تحقیقات سرطان هستند.<sup>۱</sup> روند طبیعی گلیکوزیلاسیون طی بدخیمی سلولی مختل می‌شود. بدخیمی منجر به تغییرات در سطح گلیکان‌های سطحی سلول‌های تومور شده و بر تعامل با لکتین‌های درونی سلول تاثیر گذاشته که این امر در میزان متاستاز سلول‌های تومور نقش دارد.<sup>۲</sup> فوکوزیلاسیون یکی از انواع غالب گلیکوزیلاسیون است که در سرطان‌زایی نقش دارد. طی عمل فوکوزیلاسیون باقیمانده فوکوز (دزوکسی-۱-گالاکتوز) به زنجیره اولیگوساکاریدی گلیکولپید و گلیکوپروتئین‌های سلولی انتقال می‌یابد.<sup>۳</sup> ارتباط منفی بین بیان بالای فوکوزیل ترانسفراز-۴ در سرم و بافت بیماران مبتلا به سرطان کولون گزارش شده است. عملکرد مهار کننده‌های توموری در مهار

سرطان کولورکتال از رشد غیر قابل کنترل سلول‌های اپیتلیال در لایه‌های کولون و رکتوم دستگاه گوارش ایجاد می‌شود.<sup>۱</sup> سرطان کولورکتال سومین سرطان شایع و یکی از دلایل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در جهان است.<sup>۲</sup> شیوع سرطان کولورکتال در ایران در طول سال‌های متمادی طی دوره ۲۵ ساله افزایش یافته است. با توجه به گزارش مرکز تحقیقات سرطان ایران (ICRC)، سرطان کولورکتال سومین و پنجمین سرطان در زنان و مردان ایرانی است.<sup>۳</sup> در این رابطه، با توجه به عملکرد گلیکان‌ها و آنزیم‌های انتقالی آنها در فعالیت‌های تشخیصی مولکولی از قبیل مهاجرت سلولی و متاستاز، تداخلات بین میزان و عامل بیماری‌زا از قبیل عفونت‌های باکتریایی و ویروسی و شروع پاسخ ایمنی، این مولکول‌ها به عنوان

هر یک از فاکتورهای مورد نظر اندازه گیری شدند. اندازه گیری میزان فوکوزیل ترانسفراز-۴ و گالکتین-۳ به روش الایزا با استفاده از دستگاه خوانش الایزا AWARENESS TECHNOLOGY INC Star Fax-2100 و کیت های Human Fucosyltransferase 4 (FUT4) ELISA kit و Human Galectin 3 (GAL-3) ELISA kit از شرکت Bioassay انجام شد. تست های مورد نظر به روش استاندارد بوده و از حساسیت و پیگیری مناسب در حد آزمایشگاه برخوردار بودند.

داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS-21 تجزیه و تحلیل شدند. برای مقایسه متغیرها در دو گروه از Mann-Whitney U test استفاده شد. برای بررسی همبستگی بین متغیرها از آزمون همبستگی و شاخص ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید. سطح معنی داری آزمون ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شدند.

### یافته ها

ویژگی های دموگرافیک گروه مورد و شاهد در جدول یک آمده است. میانگین سنی بیماران  $60 \pm 9$  سال و گروه شاهد  $43 \pm 13$  سال بود.

جدول ۱: ویژگی های دموگرافیک بیماران دارای سرطان کولورکتال و گروه شاهد

متغیرها	میانگین و انحراف معیار		p-value
	گروه مورد (n=40)	گروه شاهد (n=40)	
سن (سال)	$63 \pm 13/4$	$60 \pm 9/42$	۰/۰۰۱
وزن (کیلوگرم)	$69/38 \pm 8/16$	$73/32 \pm 11/63$	۰/۰۸۶
قد (سانتی متر)	$164/48 \pm 6/9$	$164/24 \pm 7/21$	۰/۸۸۳
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	$27/22 \pm 4/3$	$25/61 \pm 2/31$	۰/۰۵۹

جدول ۲: همبستگی پیرسون بین شاخص های بیوشیمیایی در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال

شاخص بیوشیمیایی	ضریب همبستگی پیرسون		p-value
	فوکوزیل ترانسفراز-۴	گالکتین-۳	
فوکوزیل ترانسفراز-۴	۱		۰/۰۱
گالکتین-۳	$0/717^*$	۱	

\* همبستگی معنی دار در سطح ۰/۰۱

در بررسی همراهی سطح سرمی آنزیم فوکوزیل ترانسفراز-۴ (Fut4) و گالکتین-۳ ارتباط آماری معنی داری بین میزان سطح آنزیم فوکوزیل ترانسفراز با گلیکوپروتئین گالکتین-۳ در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مشاهده شد ( $P=0/01$ ،  $r=0/71$ ) (جدول ۲). میانگین سطح سرمی گالکتین-۳ در بیماران  $5/46 \pm 6/3$  نانوگرم در میلی لیتر) بیشتر از گروه شاهد  $4/26 \pm 5/8$  نانوگرم در میلی لیتر) تعیین شد و این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. همچنین میانگین سطح سرمی آنزیم فوکوزیل ترانسفراز-۴ در گروه مورد  $1/01 \pm 1/9$  نانوگرم در میلی لیتر) به طور غیرمعنی داری بیشتر از گروه شاهد  $0/5 \pm 0/64$  نانوگرم در میلی لیتر) بود.

این نوع سرطان از طریق تنظیم فوکوزیل ترانسفراز-۴ است.<sup>۷</sup> از طرفی گالکتین-۳ هم به عنوان نوعی لکتین که در سلول های سرطانی و یا سلول های اندوتلیال باعث افزایش چسبندگی و متاستاز می شود؛ به عنوان شاخص در چند نوع سرطان مورد بررسی قرار گرفته است.<sup>۸</sup> بیان سطح بالای گالکتین-۳ در سلول های سرطانی برهم کنش های درون سلولی و همچنین واکنش سلول با محیط اطراف را افزایش می دهد و به تقویت گسترش سرطان به بافت های دیگر کمک می کند.<sup>۹</sup> گالکتین-۳ در سلول های روده بزرگ و راست روده بیان می شود.<sup>۱۰</sup> در سال های اخیر اهمیت و نقش شاخص هایی مانند فوکوزیل ترانسفراز-۴ و گالکتین-۳ در سرطان کولورکتال به طور پراکنده بررسی شده؛ اما نتایج ضد و نقیض و ناقص بوده و به نظر می رسد مطالعات بیشتری بایستی انجام شود. لذا این مطالعه به منظور تعیین همراهی تغییرات سطح سرمی فوکوزیل ترانسفراز-۴ و گالکتین-۳ در مراحل اولیه ابتلا به سرطان کولورکتال انجام شد.

### روش بررسی

این مطالعه مورد - شاهده روی ۴۰ فرد مبتلا به مراحل اولیه سرطان کولورکتال مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (۳۷ درصد) و کلینیک طوبی (۶۲ درصد) شهر ساری طی خرداد ماه لغایت دی ماه سال ۱۳۹۷ و ۴۰ فرد سالم انجام شد.

این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه پیام نور (IR.PNU.REC.1397.036) قرار گرفت.

برای اندازه گیری میزان فوکوزیل ترانسفراز-۴ و گالکتین-۳، با روش نمونه گیری در دسترس، مقدار ۵-۳ میلی لیتر نمونه خون از افراد سالم به عنوان گروه شاهد و نیز از مبتلایان به سرطان کولورکتال که از نظر پاتولوژیکی سرطان کولورکتال در آنها مورد تایید پزشک فوق تخصص گوارش بود؛ تهیه شد.

برای کاهش و کنترل مداخله کننده های دیگر انتخاب گروه های مورد و شاهد از یک محدوده سنی (بین ۳۰ تا ۷۰ سال)، قد، وزن و یک منطقه همسان سازی شدند. از آزمودنی ها رضایت نامه کتبی شرکت آگاهانه در مطالعه اخذ شد. معیار ورود به مطالعه در گروه شاهد، سالم بودن افراد داوطلب بود که به سرطان مبتلا نبودند. معیار ورود به مطالعه در گروه مورد، ابتلا به سرطان کولورکتال مرحله یک (Stage 1) بود. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل تحت درمان بودن با شیمی درمانی و رادیوتراپی، مصرف سیگار و الکل، سابقه ابتلا به سرطان های دیگر، بیماری بدخیم و بیماری اتوایمیون بودند.

نمونه ها به آزمایشگاه دانشگاه علوم پزشکی بابل و آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی ساری انتقال داده شدند. پس از آماده سازی نمونه ها، تهیه مواد شیمیایی، محلول ها و بافرهای مورد نیاز و انجام مراحل مختلف تنظیم کردن دستگاه ها و روش ها براساس دستور کار

## بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، میانگین سطح سرمی آنزیم فوکوزیل ترانسفراز ۴- و گالکتین-۳ در بیماران مبتلا به مراحل اولیه سرطان کولورکتال به طور غیرمعنی داری بیشتر از گروه شاهد بود. همچنین همراهی بین سطح سرمی فوکوزیل ترانسفراز-۴ و گالکتین-۳ در سرم افراد مبتلا به سرطان کولورکتال وجود داشت. فوکوزیل ترانسفرازها آنزیم‌های کلیدی هستند که روند بدخیمی سلول‌ها را از طریق فوکوزیلاسیون ترکیبات سلولی تسریع می‌کنند. فوکوزیل ترانسفراز-۴ یکی از آنزیم‌های کلیدی برای ایجاد پیوند آلفا-۳ فوکوزیلاسیون آنتی‌ژن لوئیس سطح سلول‌های سرطانی است که یکی از آنتی‌ژن‌های شاخص مرتبط با سرطان است.<sup>۱۱</sup> در سرطان کولون بیان آنتی‌ژن لوئیس توسط فوکوزیل ترانسفراز-۴ و ۳ تنظیم می‌گردد. مهار فوکوزیل ترانسفراز باعث کاهش میزان چسبندگی سلکتین‌ها و متاستاز می‌شود و مهار آنزیم فوکوزیل ترانسفراز سبب کاهش بیان آنتی‌ژن لوئیس در رده سلول‌های سرطان کولون می‌شود.<sup>۶</sup> در مطالعه Muinelo-Romay و همکاران فعالیت آنزیم فوکوزیل ترانسفراز در بافت‌های سرطانی کولورکتال و سالم بررسی و افزایش قابل توجهی در بیان آنزیم آلفا ۶ فوکوزیل ترانسفراز در بافت‌های توموری در مقایسه با بافت‌های سالم و التهابی و آدنوما مشاهده شد.<sup>۱۲</sup> همچنین نشان داده شده است که بیان آنزیم آلفا ۶ فوکوزیل ترانسفراز می‌تواند یک عامل پیش‌آگهی خوب برای پیش‌بینی سرطان روده بزرگ به‌شمار آید.<sup>۱۳</sup> گالکتین-۳ به طور گسترده‌ای در دستگاه گوارش انسان از جمله روده بزرگ و راست روده بیان می‌شود. گالکتین-۳ داخل سلولی در سیتوپلاسم به عنوان مهارکننده آپتوز عمل کرده و موجبات نامیرایی سلول‌های سرطانی را فراهم می‌آورد.<sup>۹</sup> گالکتین-۳ به عنوان شاخص تشخیصی در چند نوع سرطان گزارش شده است. گالکتین-۳ در سلول‌های سرطانی به افزایش چسبندگی و متاستاز می‌تواند کمک کند.<sup>۸</sup> در این مطالعه، سطح سرمی گالکتین-۳ در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد اندکی افزایش یافته بود؛ اما از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. الگوی سطح سرمی GAL-3 در سرطان کولورکتال هنوز ناشناخته است. چون بعضی محققان افزایش آن را در کولورکتال یافته‌اند. در حالی که محققان دیگر نتایج متضاد به دست آورده‌اند. در یک مطالعه دیگر Jurisci و

همکاران نشان دادند که بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در شرایط متاستازی، سطوح GAL-3 سرمی بسیار بیشتری از بیماران غیرمتاستازی داشتند. همچنین آنها بیان کردند که سطوح سرمی GAL-3 در بیماران دارای مراحل پیشرفته تومور و در شرایط متاستاز در مقایسه با بیماران دارای تومورهای در مراحل اولیه بیشتر بود.<sup>۱۴</sup> در مطالعه Endo و همکاران رابطه بین بیان GAL-3 و شاخص‌های بالینی و پاتولوژیکی وجود داشت. همچنین بین سطح GAL-3 و امکان ایجاد متاستاز ارتباط معنی‌داری وجود داشت و نتیجه گرفته شد که تشخیص ایمونوهیستوشیمی سطوح افزایش یافته GAL-3 نشانگر تشخیصی خوبی در سرطان کولورکتال است.<sup>۱۵</sup> در مطالعات قبلی ما شاخص‌های مرتبط با بیماری سرطان کولورکتال مورد بررسی قرار داده شد و همراهی این شاخص‌ها با سرطان کولورکتال گزارش شد.<sup>۱۷،۱۶</sup> در راستای پژوهش بیومارکرها در سرطان، همچنین در مطالعات قبلی ما شاخص‌های مرتبط با بیماری دستگاه گوارشی مورد بررسی قرار داده شد و همراهی این شاخص‌ها با سرطان گزارش شد.<sup>۱۹،۱۸</sup> در این مطالعه شاخص‌ها با هم در بیماری سرطان کولورکتال مورد بررسی گرفتند و همراهی این شاخص‌ها، در این بیماری ارتباط معنی‌داری را بین سطوح آنزیم فوکوزیل ترانسفراز-۴ و گالکتین-۳ در بیماران مبتلا به سرطان کولون نشان داد.

## نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که سطح سرمی آنزیم انتقالی فوکوزیل ترانسفراز-۴ و گالکتین-۳ در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و افراد سالم متفاوت است. همچنین ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی فوکوزیل ترانسفراز-۴ و گالکتین-۳ وجود داشت. بنابراین اندازه‌گیری همزمان این دو شاخص در شناسایی بیماری سرطان کولورکتال در مراحل اولیه مفید خواهد بود.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه (کد ایرانداک ۲۶۷۳۷۳۲) خانم رویا عباسی نتاج عمرانی برای اخذ درجه دکتری در رشته بیوشیمی از دانشگاه پیام نور واحد تهران شرق بود. بدین‌وسیله از معاونت آموزشی و پژوهشی دانشگاه به خاطر حمایت‌ها تقدیر و تشکر می‌شود. همچنین از بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه و کارکنان بیمارستان تشکر و قدردانی می‌شود.

## References

1. Das V, Kalita J, Pal M. Predictive and prognostic biomarkers in colorectal cancer: A systematic review of recent advances and challenges. *Biomed Pharmacother.* 2017 Mar; 87: 8-19. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.064
2. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Nov; 1: 15065. DOI: 10.1038/nrdp.2015.65
3. Janbabaei G, Hedayatizadeh-Omran A, Alizadeh-Navaei R, Moradi S, Ahmadi A, Rashidi Alashti M, et al. An epidemiological study on patients with colorectal cancer admitted to one referral center in north of Iran from 2006 to 2015. *WCRJ.* 2017; 4(1): e841. DOI: 10.32113/wcrj\_20173\_841
4. Armitage EG, Barbas C. Metabolomics in cancer biomarker discovery: current trends and future perspectives. *J Pharm Biomed Anal.* 2014 Jan; 87: 1-11. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.08.041
5. Shriver Z, Raguram S, Sasisekharan R. Glycomics: a pathway to

- a class of new and improved therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2004 Oct; 3(10): 863-73. DOI: 10.1038/nrd1521
6. Glavey SV, Huynh D, Reagan MR, Manier S, Moschetta M, Kawano Y, et al. The cancer glycome: carbohydrates as mediators of metastasis. *Blood Rev*. 2015 Jul; 29(4): 269-79. DOI: 10.1016/j.blre.2015.01.003
  7. Li Y, Sun Z, Liu B, Shan Y, Zhao L, Jia L. Tumor-suppressive miR-26a and miR-26b inhibit cell aggressiveness by regulating FUT4 in colorectal cancer. *Cell Death Dis*. 2017 Jun; 8(6): e2892. DOI: 10.1038/cddis.2017.281
  8. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta*. 2002 Sep; 1572(2-3): 263-73. DOI: 10.1016/s0304-4165(02)00313-6
  9. Ruvolo PP. Galectin 3 as a guardian of the tumor microenvironment. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Mar; 1863(3): 427-37. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2015.08.008
  10. Barrow H, Rhodes JM, Yu LG. The role of galectins in colorectal cancer progression. *Int J Cancer*. 2011 Jul; 129(1): 1-8. DOI: 10.1002/ijc.25945
  11. Yan X, Lin Y, Liu S, Aziz F, Yan Q. Fucosyltransferase IV (FUT4) as an effective biomarker for the diagnosis of breast cancer. *Biomed Pharmacother*. 2015 Mar; 70: 299-304. DOI: 10.1016/j.biopha.2014.12.048
  12. Muinelo-Romay L, Vázquez-Martín C, Villar-Portela S, Cuevas E, Gil-Martín E, Fernández-Briera A. Expression and enzyme activity of alpha(1,6)fucosyltransferase in human colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2008 Aug; 123(3): 641-46. DOI: 10.1002/ijc.23521
  13. Muinelo-Romay L, Villar-Portela S, Cuevas Alvarez E, Gil-Martín E, Fernández-Briera A.  $\alpha(1,6)$ Fucosyltransferase expression is an independent prognostic factor for disease-free survival in colorectal carcinoma. *Hum Pathol*. 2011 Nov; 42(11): 1740-50. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.01.021
  14. Iurisci I, Tinari N, Natoli C, Angelucci D, Cianchetti E, Iacobelli S. Concentrations of galectin-3 in the sera of normal controls and cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2000 Apr; 6(4): 1389-93.
  15. Endo K, Kohnoe S, Tsujita E, Watanabe A, Nakashima H, Baba H, et al. Galectin-3 Expression is a Potent Prognostic Marker in Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 2005 Jul-Aug; 25(4): 3117-21.
  16. Abbasi Natajomrani R, Qujeq D, Hajhosseini R, Hosseini V. Serum Lipid Profile and Steroid Hormone Levels in Patients With Colorectal Cancer. *Hormozgan Med J*. 2021; 25(1): 9-13. DOI: 10.5812/hmj.102085
  17. Abbasinatajomrani R, Qujeq D, Hosseini V, Hajhosseini R. Evaluation of L-fucose and Sialic Acid Levels in Patients With Colorectal Cancer and Control Subject. *Res Mol Med (RMM)*. 2020; 8(3): 147-52. DOI: 10.32598/rmm.8.3.609.7
  18. Mahmoodi A, Qujeq D, Danesh doost D, Karimi M. Determination of Serum Survivin for Prognostic Role in Esophageal Cancer. *J Res Appl Basic Med Sci*. 2020; 6(1): 9-13.
  19. Aghcheli K, Parsian H, Qujeq D, Talebi M, Mosapour A, Khalilipour E, et al. Serum hyaluronic acid and laminin as potential tumor markers for upper gastrointestinal cancers. *Eur J Intern Med*. 2012 Jan; 23(1): 58-64. DOI: 10.1016/j.ejim.2011.07.018