

## بررسی تأثیر امگا-3 بر بیماری‌های سرطانی و روانی

جاوید تقی نژاد<sup>1</sup>، رامین انوشه<sup>2</sup>

(1) دانشجوی میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ملکان (نویسنده مسئول)

(2) دانشجوی انفورماتیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سلماس

### چکیده

اسیدهای چرب امگا-3 در صنایع داروسازی و غذایی حائز اهمیت هستند. اسیدهای چرب ضروری EPA و DHA برای رشد و سلامتی مهم بوده و مطالعات انجام شده بر روی مردم نواحی مختلف دنیا نشان داده که اسکیموها و ساکنان مناطق مدیترانه‌ای بسیار کمتر از افراد دیگر مناطق جهان دچار بیماری‌های قلبی می‌شوند. ماهی و بخصوص ماهیان سردابی نظیر ماهی کیلکا، ماهی تون، و آزاد از غنی‌ترین منابع این اسیدهای چرب بوده و راه‌های مختلفی برای جداسازی و تغلیظ این اسیدهای چرب وجود دارد. نقش این اسیدهای چرب در تغذیه و سلامت انسان به طور کامل شناخته شده است. اسیدهای چرب امگا-3، یکی از چربی‌های بدن انسان می‌باشد که به فراوانی در ماهی یا روغن ماهی وجود دارد و اثرات بالقوه فراوانی در تعدیل بیماری‌های مختلف دارد. جستجو در مورد مکانیسم‌های مولکولی و سلولی تأثیر اسیدهای چرب امگا-3 بر روی سلامت و بیماری‌ها موجب ایجاد حجم زیادی از شواهد گردید که حاکی از آنند که این لیپیدهای رژیم غذایی، فرایندهای متعددی را تنظیم می‌نمایند.

**کلید واژه:** امگا-3، بیماری‌ها، اسیدهای چرب.

### مقدمه

در اوایل سال 1930، نتایج مطالعه‌ای بر روی موش‌های صحرائی دانشمندان را شگفت زده کرد، آنها دریافتند که خارج کردن چربی از رژیم غذایی موش‌های صحرائی باعث اختلال در رشد، اختلالات تولید مثلی، پوسته

ریزی، ضایعات کلیوی و تشنگی شدید و مصرف زیاد آب در آنها می‌شود. بار دیگر، با وارد کردن مجدد چربی در رژیم غذایی موش‌های صحرایی، تمامی این مشکلات از بین رفتند. این مطالعه باعث کشف اسیدهای چرب ضروری شد. آلفا لینولنیک اسید (ALA)، ایکوزاپنتانوئیک اسید (EPA) و دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA) از مشتقات اصلی امگا-3 هستند،<sup>(1)</sup> به همین دلیل هر فرد در رژیم غذایی خود باید به طور قطعی منبع غنی از این دو اسید چرب را دریافت کند. یکی از غنی‌ترین منابع این اسیدهای چرب روغن ماهی است و بسیاری از منابع نشان داده‌اند که دریافت روغن ماهی باعث افزایش میزان سلولی اسیدهای چرب ایکوزاپنتانوئیک اسید و دوکوزاهگزانوئیک اسید می‌شود.<sup>(2)</sup> بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که اسیدهای چرب امگا-3 دارای اثرات ضد التهابی می‌باشند و باعث به تأخیر انداختن بیماری‌های قلبی و عروقی می‌شوند.<sup>(3-5)</sup>

### سرطان و امگا-3

غذاهای دریایی مانند ماهی سالمون و تون که دارای مقادیر زیادی اسید چرب امگا-3 هستند تأثیرات ضد سرطانی دارند. مطالعه بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که مصرف روغن ماهی غنی شده (دارای مقدار بالای اسیدهای چرب امگا-3) باعث کاهش چشمگیر تومور روده بزرگ می‌شود. اسیدهای چرب امگا-3 با مسدود کردن اثر استر شدن بر روی سلول‌های پستانی خطر بروز سرطان را کاهش می‌دهند.<sup>(6)</sup> پژوهشگران پی بردند که EPA و DHA دارای نقش ضد توموری هستند.<sup>(7)</sup> به دنبال تحقیقات فراوان و نتایج بدست آمده امروزه به تمام خانم‌ها توصیه می‌شود که نیاز دو اسید چرب EPA و DHA خود را حتماً با خوردن دو عدد ماهی در هفته تأمین کنند، همچنین مصرف این دو اسید چرب از خانواده امگا-3 را بهترین پروفلاکسی برای سرطان پستان در سراسر جهان دانسته‌اند.<sup>(8)</sup> مصرف بالای ماهی و به دنبال آن امگا-3 در رعایت نسبت امگا-3 به امگا-6 در خانم‌های ژاپنی باعث شده است که سرطان پستان به مقدار 5 برابر کمتر از خانم‌های اروپایی و آمریکایی در آنها دیده شود.<sup>(9)</sup> اسیدهای چرب امگا-3 یک عامل محافظتی ویژه برای پیشگیری از سرطان پوست هستند.<sup>(10)</sup> براساس نتایج یک مطالعه جدید نشان داده شده که پیروی طولانی مدت از یک رژیم غذایی غنی از امگا-3 می‌تواند تا 30٪ از رشد تومور سینه جلوگیری کند.<sup>(11)</sup> مطالعه حیوانی و انسانی متعددی در زمینه سرطان و امگا-3 انجام شده است. مطالعه‌های حیوانی نشان دادند که اسیدهای چرب امگا-3 به خصوص ایکوزا پنتانوئیک اسید و دوکوزا هگزانوئیک اسید سبب مهار رشد تومور پروستات و در مقابل اسیدهای چرب امگا-6 سبب تحریک رشد تومور می‌شوند.<sup>(38)</sup> براساس یافته‌های حاصل از متآنالیز توسط Simon و همکاران دریافت بالای آلفالینولنیک اسید رژیم غذایی و غلظت بالای آن در بافت چربی و خون مرتبط با افزایش خطر کم سرطان پروستات بود.<sup>(39)</sup> در یک بررسی، سطوح اسیدهای چرب امگا-3 موجود در لکوسیت و بافت پروستات در بیماران

با بزرگی خوش‌خیم پروستات (**Benign Prostatic Hyperplasia** یا **BPH**) و سرطان پروستات اندازه‌گیری گردید. در افراد با ورم پروستات خوش‌خیم سطوح مشابهی از آلفا لینولنیک اسید در لکوسیت و بافت پروستات مشاهده شده، اما بیماران سرطانی سطح بالاتری از آلفا لینولنیک اسید در بافت پروستات در مقایسه با لکوسیت‌ها داشتند.<sup>(40)</sup> مطالعات حیوانی نشان دادند که اسیدهای چرب امگا-3 به خصوص ایکوزا پنتانوئیک اسید و دوکوزا هگزانوئیک اسید سبب مهار رشد تومور پروستات می‌شود.<sup>(38)</sup> در مطالعات تجربی نشان داده شده است که تعادل بین سلول‌های اپیتلیال کولون، تکثیر و آپوپتوزیس می‌تواند با رژیم غذایی امگا-3 مطلوب بوده و در مقابل مواد سمی سرطان‌زا مقاومت ایجاد کند.<sup>(45-47)</sup> القاء آپوپتوز و مهار پیشرفت سلولی مشاهده شده در درمان با **ω-3 PUFA**ها با انواع مختلف سلول‌های سرطانی ارزیابی شده است.<sup>(48-50)</sup>

ویلت و همکاران گزارش کردند که مصرف روغن ماهی در برابر سرطان روده بزرگ نقش حفاظتی دارد.<sup>(51)</sup> شواهد اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که افراد با رژیم غذایی غنی از ماهی و اسیدهای چرب **DHA** و **EPA** شیوع پایین سرطان پستان و روده بزرگ را نسبت به بقیه افراد دارند.<sup>(52-54)</sup>

### روان و امگا-3

افسردگی یکی از شایع‌ترین و ناتوان‌کننده‌ترین اختلالات روانپزشکی است که از نظر اقتصادی و اجتماعی هزینه‌های زیادی را بر دوش جامعه می‌گذارد. خلق افسرده، غمگینی، کاهش انرژی و ضعف عمومی، اختلال خواب، اختلال تغذیه، افکار پوچی، بیهودگی و بی‌ارزشی، افکار تکراری مرگ و اقدام به خودکشی از علائم این اختلال هستند.<sup>(12 و 13)</sup> اخیراً محققان دریافته‌اند که بین متابولیسم غیرطبیعی اسیدهای چرب و افسردگی ارتباط معنی‌داری وجود دارد، بطوری که کاهش میزان اسید چرب غیر اشباع امگا-3 تأثیر بسزائی در ایجاد خلق افسرده، ایجاد دیدگاه منفی نسبت به زندگی و انجام رفتارهای تکانه‌ای و خودکشی داشته است.<sup>(14-18)</sup> از آنجایی که داروهای ضد افسردگی روتین عوارض جانبی متعددی برای بیمار به دنبال دارند و از طرفی با توجه به مدارک مشهودی که دال بر تأثیر امگا-3 بر سروتونین مایع مغزی نخاعی<sup>(19)</sup> و ارتباط کاهش سطح آن در غشاء سلولی و پلاسمای بیماران افسرده وجود دارد<sup>(20)</sup> و با عنایت به این که امگا-3 (روغن ماهی) داروی مطلوبی بوده که عارضه خاصی در استفاده آن ذکر نشده،<sup>(16-18)</sup> لوگان نیز در تحقیقات خود به رابطه قوی بین افسردگی اساسی و کاهش اسید چرب امگا-3 اشاره نمود.<sup>(21)</sup> نمتر و همکاران نیز افزودن درمان امگا-3 به داروهای ضد افسردگی را بر کاهش نمره مقیاس افسردگی هامیلتون مؤثر دانسته‌اند.<sup>(22)</sup> کلرمن و همکاران در تحقیقات خود افزایش

افسردگی را با رژیم غذایی فقیر از امگا-3 مرتبط دانسته‌اند.<sup>(23)</sup> ادوارد تغییرات سطح اسیدهای چرب در رژیم را در بروز افسردگی مؤثر دانسته است.<sup>(24)</sup> پیت و همکاران 70 نفر بیماران (70-18 سال زن و مرد) تحت درمان با داروهای افسردگی را انتخاب کرده و در چهار گروه مساوی قرار دادند؛ یک گروه یک گرم امگا-3 همراه با سه کپسول پلاسبو، گروه دوم دو گرم امگا-3 و دو عدد کپسول پلاسبو، گروه سوم 4 گرم امگا-3 و گروه چهارم 4 عدد کپسول پلاسبو دریافت نمودند. گروه مصرف کننده یک گرم امگا-3 بهبودی قابل ملاحظه در افسردگی نشان دادند، در حالی که گروه مصرف کننده 4 گرم امگا-3 کمتر بهبود نشان دادند.<sup>(25)</sup> در مطالعه دیگری در سال 2006 مشخص شد افزایش ریسک خودکشی در افسردگی با کاهش سطح اسیدهای چرب غیر اشباع با زنجیره بلند در ارتباط است.<sup>(26)</sup> یکی از تأثیرات اسیدهای چرب امگا-3 که به تازگی کشف شده است، تأثیر آن روی بیماری‌های روان می‌باشد. علت اصلی آن که تحقیقات برای بررسی تأثیر اسیدهای چرب امگا-3 روی بیماران روان در حال افزایش است به این دلیل است که این دو اسید چرب به خصوص دو کزاهگزانوئیک اسید به میزان زیادی در ساختمان غشای نورون‌ها شرکت دارند<sup>(28)</sup> و کمبود این دو اسید چرب عملکرد هورمون‌های سروتونین و دوپامین را به هم می‌ریزد و اختلال در عملکرد این دو هورمون در بیماری‌های روان دیده شده است.<sup>(28)</sup> در بسیاری از مطالعات حیوانی تأثیر مفید اسیدهای چرب بر روی بیماری‌های روان تأیید شده است. امروزه تحقیقات زیادی در مورد تأثیر اسیدهای چرب امگا-3 بر روی بیماری‌های روان در انسان نیز در حال انجام است.<sup>(29)</sup> اختلال بیش فعالی یکی از عمومی‌ترین اختلالات شخصیتی در دوران کودکی است. شیوع بیش فعالی حدود 8 تا 10 درصد در کودکان سنین ابتدائی است.<sup>(30)</sup> علت این بیماری کاملاً ناشناخته است اما شواهد جدید نشان می‌دهد که ممکن است رژیم غذایی در ابتلا به این بیماری نقش داشته باشد. تحقیقات جدید نشان دهنده کاهش اسیدهای چرب امگا-3 در غشای گلبول‌های قرمز و سرم این کودکان است.<sup>(31 32)</sup> در یک مطالعه نشان داده شد که در اثر افزایش استرس اکسیداتیوی، کمبود اسیدهای چرب امگا-3 در غشای سلولی این کودکان ایجاد می‌شود. این یافته‌ها منجر به ایجاد فرضیه کمبود اسیدهای چرب امگا-3 در این کودکان شد.<sup>(33)</sup> به تدریج نتایج مطالعات در مورد تأثیر مفید اسیدهای چرب امگا-3 بر روی سایر بیماری‌های روان دیده شد و محققین تأثیر اسیدهای چرب امگا-3 را نیز بر روی بیماری بیش فعالی بررسی کردند. اولین تحقیق در مورد تأثیر اسیدهای چرب امگا-3 بر روی بیش فعالی توسط Joshi و همکاران انجام شد و از روغن بذر کتان به عنوان منبع اسید چرب امگا-3 استفاده کردند. این محققین اعلام کردند که اسید چرب امگا-3 باعث کاهش بیش فعالی در بزرگسالان بیش فعال می‌شود.<sup>(34)</sup> بعد از آن تحقیق دیگری توسط Fontani و همکاران انجام شد<sup>(35)</sup> و نشان داد که نقص توجه در بزرگسالان بیش فعال با کمک اسیدهای چرب امگا-3 کاهش می‌یابد. در مطالعه توسط Nemets و همکاران مکمل امگا-3 در دوز 2 گرم در روز برای مدت 4 هفته به 20 بیمار بستری

داده شد و نتایج مطالعه آنها نشان داد که گروه امگا-3 کاهش معنی‌داری در نمرات مقیاس **HDRS** (**Hamilton Depression Rating Scale**) به نسبت گروه دارونما داشت.<sup>(36)</sup> نتایج تحقیقات صفا و همکاران نشان می‌دهد که مکمل امگا-3 به همراه داروی ضد افسردگی فلووکسامین توانست در مقایسه با گروه تحت درمان فلووکسامین به تنهایی به طور معنی‌داری در کاهش میانگین نمره افسردگی و بهبود علائم افسردگی مؤثر باشد.<sup>(37)</sup>

### بحث و نتیجه گیری

نتایج بسیاری از مطالعات از جمله فرانگوس و همکاران<sup>(41)</sup> و کک و همکاران<sup>(42)</sup> نشان دهنده تأثیر مثبت امگا-3 در بیماری افسردگی می‌باشد. همچنین مطالعات نشان می‌دهد که علائم ناشی از فقدان اسیدهای چرب در کودکان دارای **ADHD** با شدت بیشتری بروز می‌کند.<sup>(43)</sup> کورن، دیاموند و گلدبرگ برای مصرف اسیدهای چرب امگا-3 که باعث کاهش رشد سلول‌های سرطانی می‌شود توصیه به مصرف روزانه را دارند.<sup>(44)</sup>

### References:

1. شگفتی‌های درمان با روغن ماهی، تألیف دکتر جوسف مارون، مترجمین دکتر امیرعباس ارشادی و دکتر مهسا دانایی، تهران، 89، انتشارات مهارت، ص 33، ص 37، ص 40
2. Emken EA, Adlof RO, Gulley RM. Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1213(3): 277-88.
3. Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49(3): 243-51.
4. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(3): 438-63.
5. von Schacky C. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7(2): 131-6.
6. تغذیه و سرطان، تهران، 84، انتشارات دنیای تغذیه.

7. Gogos C, et al, cancer 1998;82(2): 395 -402;3 auer LA, et al cancer Res, 2000; 60:5289-5295; Barber MD, et al, proc Nutt sac, 1998 ;57;-576; barber MD, J Nutt, 1999; 129:1120-1125.
8. Shapiro L, Notew Natr Pap, 1991:2(1)
9. پیشگیری از امراض، دکتر منوچهر جعفریان، انتشارات مؤلف، 1387، تهران، صفحه 40
10. ماهنامه تخصصی در زمینه پزشکی و پیراپزشکی سال هفتم شماره 68، اردیبهشت 90، ص 72
11. Mira B. MacLennan, et al. Mammary tumor development is directly inhibited by lifelong n-3 Polyunsaturated fatty acid the journal of nutritional Biochemistry, 2013
12. Sadock BJ, Sadock VA, Synopsis of psychiatry: Behavior Sciences/Clinical Psychiatry, 10<sup>th</sup> Ed, /Williams & Wilkins Philadelphia, 2010; PP: 534-590.
13. Sadock BJ, Sadock VA, Synopsis of psychiatry: Behavior Sciences/Clinical Psychiatry, 10<sup>th</sup> Ed, /Williams & Wilkins Philadelphia, 2009; PP: 1284-1377
14. Parfitt K, Supplementary drugs and other substances, Marthindale, the complete drug reference, pharmaceutical press Company, London, 1999, PP: 1590
15. Kasper S, Anghelescu IG, Szegedi A, Dienel A, Kieser M, Placebo controlled continuation treatment with Hypericum extract WS 5570 after recovery from a mild or moderate depressive episode. Wien Med Wochenschr. 2007; 157(13-14): 362-6
16. Grenyer BF, Crowe T, Meyer B, Owen AJ, Grigoriadis -Deane EM, Caputi P, Howe PR, Fish oil supplementation in the treatment of major depression: A randomised double-blind placebo-controlled trial. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007, 31(7): 1393-6
17. Lin PY, Su KP, A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids, J Clin Psychiatry. 2007, 68(7): 1056-61
18. Sanchez-Villegas A, Henriquez P, Figueiras A, Ortuno F, Lahortiga F, Martinez-Gonzalez; long chain omega-3 fatty acids intake fish consumption and mental disorders in the SUN cohort study Eur J Nutr. 2007, 46(6): 337-46
19. Leaf A, Weber PC: A new era for the science of nutrition. Am J Clin Nutr 1987, 45(5): 1048-53
20. Logan Alan C, Omega-3 fatty acids and major depression: A primer for the mental health professional, 2004, Lipids Health Dis (3): 25.
21. Lesperance F, Frasere-Smith N, St-Andre E, Tureck G, Lesperance P, Wisniewski SR, The Efficacy of Omega-3 Supplement for Major Depression: A Randomized Controlled Trial, Published online 2010 June 15, J Clin Psychiatry.

22. Nemetes B, Stahl Z, Belmaker RH: addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J psychiatry*, 2002, 159:447-79.
23. Klerman G, Weissman MM, Increasing rates of depression. *JAMA* 1989, 261:2229-35
24. Edwards R, Peet M, Shay J, Horrobin D: Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord* 1998; 48:149-155
25. Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D, Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998, 1;43(5):315-9
26. Nemetes H, Nemetes B, Apter A, Bracha Z, Belmaker RH., Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study, *Am J Psychiatry*, 2006; 163(6):1098-100
27. Elizabeth Sublette, M Hibbeln JR, Galfalvy H, Oquendo MA, Mann J omega-3 polyunsaturated Essential Fatty Acid Status as a Predictor of Future Suicide Risk, *Am J psychiatry* 2006, 163:1100-1102
28. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge, UK:Cambridge University Press; 2000
29. Carlezon WA, Mague SD, Parow AM, Stoll AL, Cohen BM, Renshaw PF. Antidepressant-like effects of uridine and omega-3 fatty acids are potentiated by combined treatment in rats. *Biol Psychiatry* 2005; 57(4):343-50
30. Szatmari P. The Validity of autistic spectrum disorders: a literature review. *J Autism Dev Disord* 1992; 22(4):583-600
31. Richardson AJ, Puri BK The potential role of fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63(1-2): 79-78.
32. Richardson AJ, Ross MA. Fatty acid metabolism in neurodevelopmental disorder; a new perspective on associations between attention-deficit/hyperactivity disorder, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum.
33. Ross BM, McKenzie I, Glen I, Bennet CP. Increased levels of ethane, a non-invasive marker of n-3 fatty acid oxidation, in breath of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr Neurosci* 2003; 6(5): 227-81
34. Joshi K, Lad S, Kale M, Patwardhan B, Mahadiak SP, Patni B, et al. Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 74(1): 17-21.
35. Fontani G, Corradeschi F, Felici A, Alfatti F, Migliorini S, Lodi L, Cognitive and physiological effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subject. *Eur J Clin Invest* 2005; 35(11); 691-9.

36.Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. Am J Psychiatry 2002; 159(3)447-9.

37. صفا میترا، ساکی ماندانا، ابراهیمزاده فرزاد، دلفان بهرام: بررسی تأثیر امگا-3 و فلووکسامین در بهبودی بیماران 2 قطبی نوع اول مراجعه کننده به درمانگاه تخصصی به اعصاب و روان، یافته، دوره 12، شماره 4، زمستان 89، مسلسل 46، ص 29-35.

38.Rose DP. Dietary fatty acids and prevention of hormone –responsive cancer.ProcSocExpBiol Med 1997 ;216(2):224-33

39. Simon JA, Chen YH, Bent S. The relation of alpha-linolenic acid to the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Am J ClinNutr 2009;89(5): 348-80

40.Christensen JH, Fardin K, Barber N, Poulsen J.Prostate tissue and leukocyte levels of n-3 polyunsaturated fatty acid in men with benign prostate hyperplasia or prostate cancer. BJU Int 2006; 97(2): 270-3

41.Frangous S, Lewis M, McCrone P, Efficacy of Ethyl eicosapentaenoic acid, in bipolar depression :randomised double blind placebo controlled study. Br J psychiatry 2006,188:46-50

42.Keck PE, Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, Frey MA, & et al, Double blind, randomized, placebo controlled trials of ethyl eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. Bio Psychiatry 2006,60(9):1020-2

43. شگفتی‌های درمان با روغن ماهی، تألیف دکتر جوسف مارون، مترجمین دکتر امیرعباس ارشادی و دکتر مهسا دانایی، تهران، 89، انتشارات مهارت. ص 108

44.Difinitive Gaide to cancer, 1997, future Medicine Publishing inc Tiburan, Kalifornien, USA.

45.Cheng WC, chapkin RS, Lupton JR. Predictive value of Proliferation differentiation and apoptosis intermediate Markers for colon tumorigenesis. carcinogenesis 1997;(8):721-730.

46.Davidson LA, Lupton JR, Jiong YH, et al. carcinogen and dietary lipid regulate ras expression and localization in rat colon without affecting farnesylation kinetics. carcinogenesis 1999;20:785-791.

47.Davidson LA, Nguyen DV, Hokanson RM, et al. omega-3 polyunsaturated fatty acids reprogram genetic signatures during colon cancer initiation and progression in the rat. cancer Res 2004;64:6797-6804.



48. Ross JA, et al.: Eicosapentaenoic acid perturbs signalling via the NFkappaB transcriptional pathway in pancreatic tumour cells. *Int J Oncol* **23**, 1733–1738, 2003.
49. Hawkins RA, Sangster K, and Arends MJ: Apoptotic death of pancreatic cancer cells induced by polyunsaturated fatty acids varies with double bond number and involves an oxidative mechanism. *J Pathol* **185**, 61–70, 1998.
50. Lai PB, et al.: Cell cycle arrest and induction of apoptosis in pancreatic cancer cells exposed to eicosapentaenoic acid in vitro. *Br J Cancer* **74**, 1375–;1383, 1996
51. Willett WC, et al.: Relation of Meat fat, and fiber in take to the risk of colon cancer in a prospective study among woman. *N Eng I J Med* 323 ;1664-1672, 1990.
52. Kaizer L, Boyd NF, kriukov V, Tritchler DL, fish consumption and breast cancer risk: an ecological study. *Nutt cacer* 1989;12:61-68.
53. Caygill CPJ, Hill MJ. Fish, n-3 fatty:acids and human colorectal and breast cancer. *Eur J cancer prev* 1995;329-332.
54. caygill CPJ, charlett A, Hill MJ. fat, fish oil and cancer *BrJ cancer* 1996;74:159-164.