

## بررسی تأثیر فعالیت ورزشی هوازی استقامتی پیوسته بر میزان حجم تومور در موش‌های مبتلا به سرطان آدنوکارسینوما

امید صالحیان<sup>۱</sup>: کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش دانشگاه تهران

رحمن سوری: استادیار گروه فیزیولوژی ورزش دانشکده تربیت بدنی دانشگاه تهران

زهیر محمد حسن: استاد دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس تهران

علی اصغر رواسی: استاد گروه فیزیولوژی ورزش دانشکده تربیت بدنی دانشگاه تهران

### چکیده

**مقدمه:** سرطان پستان به عنوان شایع‌ترین بیماری بدخیم در اغلب زنان دنیا، سالانه حدود ۱/۵ میلیون زن را مبتلا می‌کند و در ایران به عنوان اولین گروه سرطان‌های بدخیم در زنان می‌باشد. با توجه به این که فعالیت ورزشی نقش موثری در تغییر فاکتورهای موثر در سرطان دارد اما تأثیر فعالیت بدنی بر سطوح عوامل موثر سرطان در انسان‌ها یا حیوانات مبتلا به آن تا به حال مورد توجه جدی قرار نگرفته است. از این رو پژوهش حاضر به بررسی تأثیر فعالیت ورزشی استقامتی پیوسته بر میزان حجم تومور در موش‌های مبتلا به سرطان پستان می‌پردازد.

**روش بررسی:** بدین منظور تعداد ۳۰ عدد موش بلب سی ماده (۴ تا ۵ هفته‌ای میانگین وزنی ۱۷/۷۶ گرم) خریداری و به طور تصادفی به دو گروه تومور-کنترل، تومور-تمرین استقامتی، تقسیم شدند. تمرین استقامتی با شدت ۲۵ درصد  $VO_2max$  در هفته اول شروع و با شدت ۷۵ درصد  $VO_2max$  در پایان هفته آخر رسید. بعد از اتمام تمرینات و جدا سازی طحال موش، با تست الیزا سنجش  $HSP\gamma_0$  و  $IL_4$  و  $IFN\gamma$  انجام گرفت و اطلاعات با نرم افزار SPSS ۱۷ مورد تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد میزان  $HSP\gamma_0$  در گروه استقامتی نسبت به گروه کنترل بالاتر است اما این اختلاف معنی‌داری نبود ( $p > 0.05$ ). همچنین یافته‌های نشان داد که میزان  $IL_4$  در گروه استقامتی پیوسته نسبت به گروه پایین تر بود اما معنی‌داری نبود ( $p < 0.05$ ). همچنین میزان  $IFN\gamma$  در گروه استقامتی پیوسته نسبت به گروه کنترل بالاتر بود اما معنی‌داری نبود ( $p < 0.05$ ). اما در خصوص حجم تومور، میزان آن در گروه استقامتی پیوسته به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل بیشتر بود ( $p = 0.000$ ).

**بحث و بررسی:** طبق یافته‌های پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که فعالیت ورزشی استقامتی پیوسته با تغییر در میزان فاکتورهای موثر در سرطان می‌تواند سبب افزایش حجم تومور و وخیم‌تر شدن بیماری گردد.

**واژه‌های کلیدی:** سرطان پستان، حجم تومور،  $IFN\gamma$ ،  $HSP\gamma_0$ ،  $IL_4$ .

<sup>۱</sup> ایمیل نویسنده مسئول: [omid.salehian@yahoo.com](mailto:omid.salehian@yahoo.com)

## مقدمه

سرطان پستان به عنوان شایع‌ترین بیماری بدخیم در اغلب زنان دنیا، سالانه حدود ۱/۵ میلیون زن را مبتلا می‌کند و در ایران به عنوان اولین گروه سرطان‌های بدخیم در زنان و در آمریکا، دومین عامل مرگ و میر محسوب می‌شود (۱). اصولاً در بررسی سیر درمان و تحول بیماری بررسی عوامل ایمنی سلولی و هومورال در تشخیص و درمان این روند سودمند است. تغییرات اندازه اولیه تومور نیز از نشانه‌های بالینی وخامت یا وضعیت درمان تومور به شمار می‌رود. بر این اساس تغییرات سایتوکاین‌های پیش التهابی مثل IL۴ و IFN $\gamma$  و نیز نشانگرهای شوک حرارتی نظیر HSPV۰ عموماً در تغییرات اندازه تومور موثر می‌باشند (۲).

از میان فاکتورهای مهم دخیل در روند رشد سرطان پستان می‌توان به خانواده پروتئین‌های شوک حرارتی اشاره کرد که از آن میان HSPV۰ به عنوان مهم‌ترین عضو این خانواده و بخش مهمی از بازوی حمایتی ایمنی شناخته شده است (۳). وجود اعضای خانواده HSPV۰ هم برای کارکرد طبیعی و هم برای حفظ حیات سلول در شرایط استرس کاربرد دارد (۴). عوامل استرس‌زایی همچون بیش‌گرمایی، ایسکمی، هیپوکسی و همچنین فعالیت ورزشی استقامتی سبب افزایش تجمع و بیان این پروتئین می‌شوند (۵). افزایش بیان این پروتئین تحت این شرایط با افزایش تکثیر سلول‌های سرطانی و کاهش میزان تمایز پذیری و افزایش متاستاز گره لنفاوی و کاهش بهبود سرطان پستان همراه است (۴) HSPV۰. که از آن به عنوان نماد بقای سرطان یاد شده است از مرگ تدریجی سلول جلوگیری می‌کند و بدین ترتیب بیان این

فاکتور به هر طریقی سبب رشد توده سرطانی می‌شود. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که کاهش میزان HSPV۰ باعث مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود (۶، ۷). از جمله مارکرهای مهم دیگر درگیر در سرطان پستان می‌توان به لنفوسیت‌های T اشاره نمود که نقش مهمی در دفاع میزبان علیه تومورها و برانگیختن ایمنی اختصاصی علیه سلول‌های توموری دارند. که در این بین اینترفرون گاما به عنوان مهم‌ترین سایتوکین رده سلولی TH۱ به صورت اختصاصی یا غیراختصاصی سبب فعال شدن و تکثیر لنفوسیت‌های TH۱ (تقویت سیستم ایمنی سلولی) می‌شود و همچنین مانع تکثیر سلول‌های TH۲ می‌شود. IL۴ نیز بعنوان شاخصه سایتوکینی این دسته از سلول‌های T است، که سبب مهار اثرات IFN $\gamma$  و تکثیر سلول‌های TH۱ می‌شود (۸). از بین عوامل ایمنی سلولی و مولکولی نقش سیستم ایمنی سلولی در برابر تومور بیشتر از ایمنی هومورال می‌باشد. چون ایمنی سلولی بیشتر بر علیه پاتوژن‌های داخلی و ایمنی هومورال بر علیه پاتوژن‌های خارجی عمل می‌کنند. با وجود ارتباط مستقیم بین این فاکتورها و سلول‌های سرطانی، تأثیر فعالیت بدنی بر سطوح این عوامل در انسان‌ها یا حیوانات مبتلا به سرطان تا بحال مورد توجه جدی قرار نگرفته است و مطالعات انجام شده در این زمینه با توجه به نوع، مدت زمان و شدت فعالیت بدنی مورد بررسی، نتایج ضد و نقیضی در بر داشته است (۹).

به طوری که سالمان و همکاران (۲۰۰۰) در تحقیقی بر روی موش‌های آزمایشگاهی مشاهده کردند میزان HSPV۰ در این موش‌ها بعد از اجرای برنامه تمرین استقامتی ۸ هفته‌ای با شدت متوسط بر روی تردمیل

تأثیری بر میزان این فاکتورها و به تبع آن چه تغییراتی در میزان حجم تومور دارد؟

### روش بررسی

نوع مطالعه کاربردی و روش تحقیق از نوع طرح نیمه تجربی با دو گروه (یک گروه کنترل و یک گروه تجربی) بود. تمامی آزمایش‌ها مطابق دستور العمل مربوط به آیین نامه حمایت از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد (۱۵). بدین منظور تعداد ۳۰ عدد موش بلب سی ماده (چهار تا پنج هفته‌ای میانگین وزنی ۱۷/۷۶ گرم) از موسسه پاستور خریداری و به حیوانخانه دانشکده تربیت بدنی دانشگاه تهران منتقل شد. حیوانات به تعداد محدود و در قفس‌های جداگانه (۱۵ سر موش در قفس بزرگ) در اتاق مخصوص موش‌ها در دمای ۲۳ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. میزان رطوبت ۴۵ درصد تنظیم شده و دوره ۱۲ ساعته روشنایی تاریکی رعایت شد. غذای حیوانات عبارت بود از آب و غذای معمول موش که به صورت آزاد و در اختیار تا پایان پروتکل در دسترس آنها بود (۱۵).

در ابتدا بعد از بیهوش کردن موش‌ها و شکافتن موضعی ناحیه زیر جلدی شکم آنها تومور آدنئوکارسینومای موشی به بدن آنها پیوند زده و سپس عمل بخیه انجام شد. سپس نوع سرطان با آزمایشات پاتولوژیک اثبات گردید (۱۶). بعد از این مرحله موش‌ها به مدت ۱۰ روز با شرایط زندگی در حیوانخانه سازگار شدند و سپس پروتکل پژوهشی آغاز شد. بدین منظور موش‌ها به شکل تصادفی در دو گروه ۱۵ تایی به صورت گروه کنترل تومور، گروه تومور+تمرین استقامتی تقسیم شدند. در پایان هفته هفتم هر دو گروه به منظور سنجش فاکتورهای مربوطه کشته شدند.

افزایش می‌یابد (۱۰). درحالی که تحقیقات دیگری تمرین با شدت بالا را سبب افزایش معنی‌دار میزان HSP۷۰ دانسته‌اند (۲۶) و تحقیقاتی نیز به رابطه مستقیمی بین افزایش مدت و شدت فعالیت و میزان HSP۷۰ اشاره کردند (۱۱). ولی تاکنون تحقیقی مبنی بر اینکه فعالیت‌های ورزشی با تأثیر مستقیم بر سطوح HSP۷۰ سبب تغییراتی در حجم تومور گردد دیده نشده است. همچنین در تحقیقات نشان داده شد، اجرای فعالیت ورزشی در موش‌ها به مدت ۹ هفته سبب تغییر نسبت TH۱/TH۲، به علت کاهش میزان IL۴ نسبت به گروه کنترل گردیده است (۱۲). تحقیقات بسیاری نشان داده‌اند که انجام فعالیت ورزشی استقامتی مداوم سبب افزایش مقدار IFN $\gamma$  و IL۴ در مقایسه با گروه‌های کم تحرک و بی تحرک می‌شود (۱۳). تحقیقی دیگری نشان داد که انجام فعالیت ورزشی متوسط سبب افزایش مقادیر IFN $\gamma$  شد اما در مقدار IL۴ تغییری مشاهده نگردید (۱۴).

بر همین اساس پژوهش حاضر با توجه به اهمیت گسترش روز افزون سرطان پستان در بین زنان جوان و وجود نتایج ضد و نقیض در ارتباط با تأثیر فعالیت ورزشی پیوسته بر میزان HSP۷۰ که از آن به عنوان نماد بقای سرطان یاد می‌شود و عوامل موثر در ایمنی سلولی و هومورال و کمبود تحقیقات در این حوزه و ذکر این نکته که تاکنون تأثیر تمرینات پیوسته بر میزان این فاکتورها و تغییرات حجم تومور بررسی نشده است و به منظور بررسی دقیق‌تر این فاکتورها محقق با انتخاب آزمودنی‌های حیوانی به دلیل امکان کنترل و نظارت بیشتر به دنبال یافتن پاسخ این پرسش بود که فعالیت ورزشی استقامتی پیوسته چه

**برنامه تمرین**

آزمودنی‌ها بر روی نوار گردان ۱۰ کاناله به مدت ۷ هفته به تمرین پرداختند. آزمودنی‌ها هر هفته ۵ جلسه، بین ساعت ۸ تا ۱۲ ظهر تمرین می‌کردند. به منظور رعایت اصل اضافه بار، برنامه تمرینی به دو مرحله زمانی تقسیم شد که با افزایش مدت زمان تمرین، شدت تمرین و تکرار تمرینات که به عنوان عوامل اساسی در اصل اضافه بار تدریجی مطرح‌اند، این امر حاصل شد. مدت جلسه تمرینی از ۱۰ دقیقه شروع و در آخرین جلسه به ۴۵ دقیقه رسید. سرعت دویدن نیز از ۱۰ متر بر دقیقه در جلسه اول شروع و به ۲۸ متر بر دقیقه در آخرین جلسه ختم شد. این پروتکل با توجه به هزینه انرژی طراحی شد و شدت آن نیز فزاینده بود به گونه‌ای که شدت آن در اولین جلسه معادل ۲۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و در آخرین جلسه معادل ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود (۱۷، ۱۸). برای گرم کردن حیوانات نیز در ابتدای هر جلسه تمرینی به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۵ متر بر دقیقه می‌دویدند برای سرد کردن نیز در انتهای جلسه تمرینی سرعت نوار گردان بطور معکوس کاهش می‌یافت تا به سرعت اولیه برسد.

**روش و ابزار گرد آوری اطلاعات**

اندازه‌گیری  $HSPV_0$ ,  $IFN\gamma$ ,  $IL_4$

پس از پایان پروتکل تمرینی و به منظور از بین بردن تأثیر کوتاه مدت فعالیت ورزشی، ۲۴ ساعت پس از آخرین تمرین موش‌ها کشته شدند. طحال حیوانات مربوطه به منظور سنجش  $HSPV_0$  جدا شد و از سلول‌ها طحال لایزت بدست آمد. با استفاده از هاون شیشه‌ای بافت طحال له شد و در محیط کشت PRMI واجد آنتی پروتئاز سانتریفوژ شد. سپس با استفاده از بافر لیز کننده چندین بار سلول‌ها شستشو

داده شد و در نهایت مایع رویی در حجم‌های کوچک ۲۰۰ میکرولیتر فریز شد. بعد از جمع‌آوری همه نمونه‌ها با کیت‌های اینترلوکین چهار و اینترفرون گاما و  $HSPV_0$  و دستگاه الیزا ریدر، تست الیزا جهت سنجش سایتوکین‌ها و پروتئین شوک حرارتی انجام شد.

**اندازه‌گیری حجم تومور**

به دنبال پیوند و پیدایش تومور و تا پایان هفته هفتم (روز کشتار)، هر دو روز یکبار طول و عرض تومور توسط کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری شد و با استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور ( $V=1/2 \times LW^2$ )، میزان آن تعیین شد عدد محاسباتی روز آخر به عدد محاسباتی روز اول تقسیم شد و مقدار نهایی حجم تومور برای هر موش به دست آمد (۱۹).

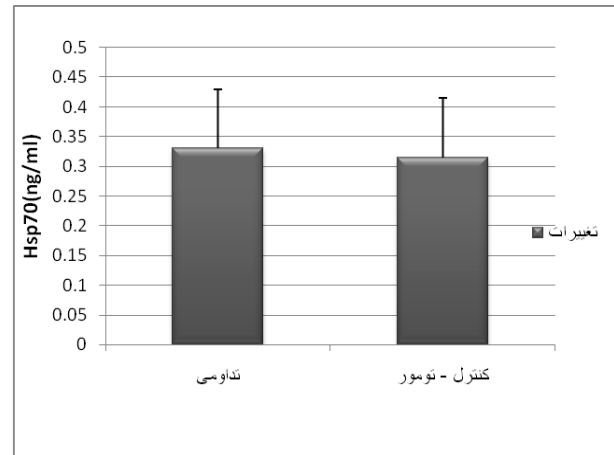
**روش‌های آماری**

اطلاعات به دست آمده بر اساس میانگین و انحراف استاندارد دسته بندی و توصیف شدند. برای ارزیابی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون آماری کلوموگراف - اسمیرنوف و همگنی واریانس‌های گروه‌ها از آزمون آماری لوون استفاده شد. برای ارزیابی اختلاف بین گروه‌ها از تحلیل واریانس یک سویه و در صورت معنی‌دار بودن آن جهت تعیین اختلافات بین گروهی از آزمون توکی استفاده شد. سطح معنی‌داری ( $p < 0.05$ ) در نظر گرفته شد. برای انجام محاسبات آماری از برنامه SPSS.17 استفاده شد.

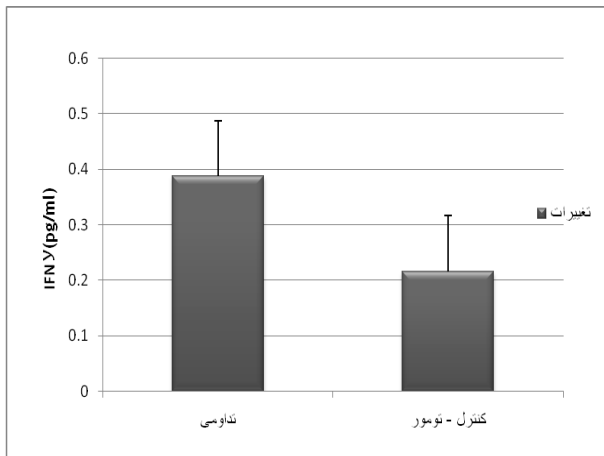
**نتایج و یافته‌های تحقیق**

الف: آثار تمرینات بر سطوح  $HSPV_0$  پلاسما یافته‌ها نشان داد که میزان  $HSPV_0$  در گروه استقامتی نسبت به گروه کنترل بالاتر است با این حال اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ). (شکل ۱)

شکل ۱- تغییرات HSP70 در گروه کنترل و تجربی

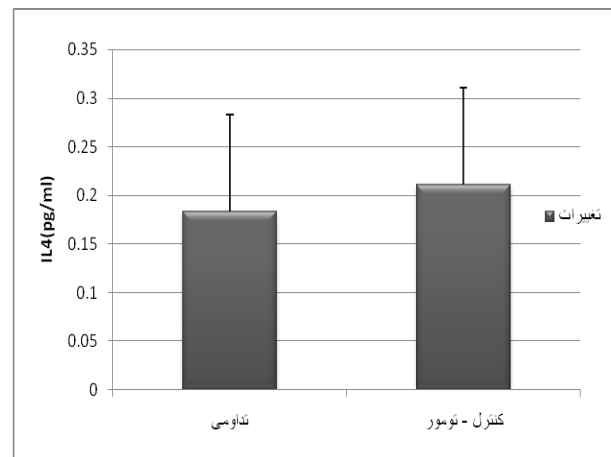


شکل ۳- تغییرات IFN $\gamma$  در گروه کنترل و تجربی



ب: آثار تمرینات بر IL4 یافته‌ها نشان می‌دهد که میزان IL4 در گروه استقامتی نسبت به گروه کنترل پایین تر می‌باشد با این حال اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (شکل ۲) ( $p < 0.05$ )

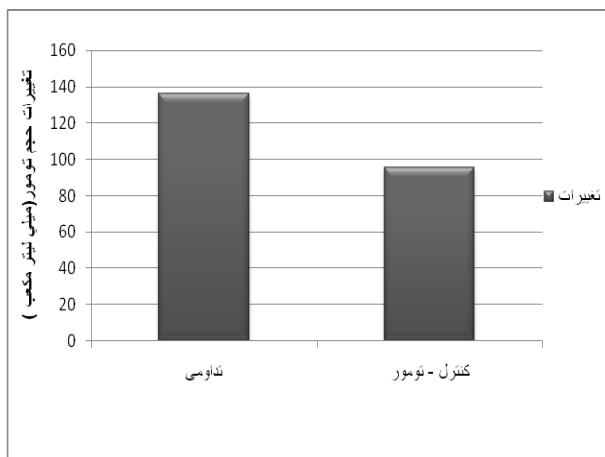
شکل ۲- تغییرات IL4 در گروه کنترل و تجربی



د: آثار تمرینات بر حجم تومور

یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرینات استقامتی سبب افزایش معنی‌دار حجم تومور در مقایسه با گروه کنترل گردیده است ( $p = 0.00$ ) (شکل ۴)

شکل ۴- تغییرات حجم تومور در گروه کنترل و تجربی



ج: آثار تمرینات بر IFN $\gamma$

یافته‌ها نشان می‌دهد که میزان IFN $\gamma$  در گروه استقامتی نسبت به گروه کنترل بالاتر می‌باشد اما این اختلاف معنی‌دار نمی‌باشد ( $p < 0.05$ ). (شکل ۳)

| گروه - متغیرها | کنترل      | تداومی      |
|----------------|------------|-------------|
| IL۴            | ۰/۲۱±۰/۰۰۹ | ۰/۱۸±۰/۰۱۴  |
| IFN            | ۰/۲۱±۰/۵۵۸ | ۰/۳۸±۰/۳۴۲  |
| HSP۷۰          | ۰/۳۱±۰/۰۹۳ | ۰/۳۳±۰/۰۷۱  |
| حجم تومور      | ۹۵/۳۵±۰/۲۳ | ۱۳۶/۰۷±۰/۶۲ |

جدول ۱: میانگین و انحراف استاندارد در گروه‌های کنترل و تجربی

| متغیرها   | مجموع مجذورات | درجه آزادی | میانگین مجذورات | ارزش F    | P ارزش |
|-----------|---------------|------------|-----------------|-----------|--------|
| IL۴       | بین گروهی     | ۵          | ۰/۰۰۱           | ۲/۰۴۵     | ۰/۱۱۲  |
|           | درون گروهی    | ۲۲         | ۰/۰۰۰           |           |        |
| IFN       | بین گروهی     | ۵          | ۰/۰۳۱           | ۰/۴۸۴     | ۰/۷۸۴  |
|           | درون گروهی    | ۲۲         | ۰/۰۶۴           |           |        |
| HSP۷۰     | بین گروهی     | ۵          | ۰/۰۰۴           | ۰/۹۶۷     | ۰/۴۵۹  |
|           | درون گروهی    | ۲۲         | ۰/۰۰۴           |           |        |
| حجم تومور | بین گروهی     | ۵          | ۱۰۹۵۸/۱۵۳       | ۴۱۴۳۴/۱۴۱ | ۰/۰۰۰  |
|           | درون گروهی    | ۲۲         | ۰/۲۶۴           |           |        |

جدول ۲: نتیجه تحلیل واریانس ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین

سرطان در بین زنان ایرانی می‌باشد. این بیماری با تشخیص زودرس قابل درمان بوده درحالی که سالانه در ایران مرگ و میر زیادی به دنبال داشته و دارد. به نظر می‌رسد بررسی برخی بیومارکرها که در ایجاد سرطان، شدت و پاسخ به درمان نقش اساسی ایفاء می‌کنند به عنوان یکی از روش‌های ساده جهت تشخیص زودرس و بررسی پیش آگهی بیماران مطرح

### بحث و بررسی

پژوهش حاضر از نخستین مطالعاتی است که در آن تأثیر فعالیت ورزشی استقامتی پیوسته بر حجم تومور و بر فاکتورهای موثر بر آن از جمله HSP۷۰، اینترلوکین ۴ و اینترفرون گاما مورد بررسی قرار گرفته است. سرطان پستان به عنوان شایع ترین

شده است. نتایج این پژوهش نشان داد که فعالیت ورزشی استقامتی پیوسته سبب افزایش سطح پروتئین شوک حرارتی (HSP70) در مقایسه با گروه کنترل گردید ( $p > 0.05$ ) که این یافته‌ها با نتایج برخی تحقیقات همسو و با برخی دیگر ناهمسو است. تحقیقات مختلف افزایش میزان HSP70 به دنبال ورزش را تایید می‌کنند (۲۰). گزارش‌های پژوهشی همسو حاکی از آن است که فعالیت ورزشی استقامتی طولانی مدت موجب ایجاد استرس اکسایشی می‌شود که آن نیز سبب تحریک تولید پروتئین‌های شوک حرارتی به عنوان بخش مهم پاسخ حفاظت سلولی در جلوگیری از بروز آسیب می‌شود (۲۱). لوک و همکاران (۱۹۹۰) نیز در تحقیقی بر روی موش‌های نر بالغ به این نتیجه رسیدند که هر چه مدت تمرینات استقامتی بیشتر شود (بین ۲۰ تا ۶۰ دقیقه بر روی تردمیل) بیان HSP70 در عضله اسکلتی، طحال، نیز بیشتر می‌شود (۲۰). همچنین ساملمن و همکاران (۲۰۰۰) در تحقیقی بر روی ۳۴۴ رت به این نتیجه رسیدند که انجام تمرینات استقامتی با شدت متوسط سبب افزایش بیان کلیه پروتئین‌های شوک حرارتی می‌گردد که از آن بین، بیان HSP70 بارزتر است (۱۰). کوین و همکاران (۲۰۰۲) نیز در مقاله مروری خود اعلام کردند انجام فعالیت ورزشی با هر شدتی به علت افزایش دمای بافت‌ها و بدن همانند یک فاکتور استرسی عمل می‌کند و پروتئین‌های شوک حرارتی مخصوصاً HSP70 به منظور جلوگیری از آسیب در سلول در پاسخ به این استرس متناسب با شدت و مدت تمرین بیان می‌شوند (۵). اوگاتا و همکاران

(۲۰۰۹) و نیس و همکاران (۲۰۰۷) نیز در تحقیقات مشابهی به منظور بررسی پاسخ HSP70 به فعالیت‌های ورزشی استقامتی دراز مدت با شدت متوسط به این نتیجه رسیدند که این گونه تمرینات سطوح این پروتئین را نسبت به سایر اعضای خانواده پروتئین‌های شوک حرارتی بیشتر افزایش می‌دهد (۱۱، ۲۲). اما آقا علی نژاد و همکاران (۱۳۸۶) در تحقیقی تحت عنوان تاثیر تمرینات استقامتی بر میزان HSP70 در یافتند که فعالیت ورزشی استقامتی با شدت متوسط سبب کاهش میزان این پروتئین و به دنبال آن کاهش میزان حجم تومور می‌گردد (۲۳). وودز و همکاران (۱۹۹۴) نیز دریافتند که انجام فعالیت ورزشی سبب تغییرات معنی‌داری در حجم تومور نمی‌گردد (۲۴). با این وجود شواهد آشکاری وجود دارد که این پروتئین‌ها به عنوان سیگنال‌های تنظیمی پاسخ‌های التهابی و ایمنی عمل می‌کند (۹). از طرفی دیگر یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که میزان اینترفرون گاما در گروه تداومی نسبت به کنترل افزایش یافته بود همچنین میزان اینترلوکین چهار در این گروه نسبت به گروه کنترل کاهش یافته بود اما در هر ۲ حالت معنی‌دار نبود ( $p > 0.05$ ). تحقیقات بسیاری نشان داده است که انجام فعالیت ورزشی استقامتی مداوم سبب افزایش مقدار  $IL4$  و  $IFN\gamma$  در مقایسه با موش‌های کم تحرک و بی تحرک شد (۱۳، ۲۵). در تحقیقی بر روی بیماران آسمی بیان شد که انجام فعالیت ورزشی سبب تغییر الگوی ایمنی از سوی ایمنی سلولی به سمت ایمنی هومورال شد و این تغییر سبب کاهش

سیستم ایمنی است (۳۲). از آنجایی که HSP۷۰ نقش بسیار مهمی در شرایط آپوپتوزیس بازی می‌کند و اینکه این پروتئین از یک سو با مسدود کردن و یا کاهش مسیر کاسپازها که از فاکتورهای مهم در آپوپتوزیس هستند از مرگ سلول‌ها جلوگیری می‌کند و از سوی دیگر به بازسازی سلول‌های توموری آسیب دیده می‌پردازند (۳۳). و همچنین ذکر این عامل که سطوح این پروتئین در پاسخ به هر گونه استرس درون و برون سلولی که در این پژوهش هم عامل تومور و هم عامل فعالیت ورزشی استقامتی به دلیل افزایش خون رسانی و همچنین ایجاد گرمای مضاعف دچار افزایش شده است می‌توان نتیجه گرفت یکی از دلایل اصلی افزایشی حجم تومور افزایش این پروتئین بوده است.

به طور کلی با استناد به موارد فوق شاید بتوان نتیجه گرفت که افزایش معنی‌دار پروتئین شوک حرارتی همچنین افزایش اینترفرون گاما و کاهش اینترلوکین ۴ عوامل اصلی افزایش حجم تومور در موش‌های مبتلا به سرطان پستان هستند به طوری که این گروه پس از اجرای ۷ هفته پروتکل تمرینی استقامتی به علت افزایش حجم تومور قادر به حرکت نبودند افزایش میزان اینترفرون گاما و کاهش میزان اینترلوکین ۴ رویکردی است که امروزه متخصصات بالینی سعی دارند تا در درمان سرطان‌های مختلف به آن دست یابند و از سوی دیگر پژوهشگران بر این باورند که فعالیت ورزشی استقامتی جدا از عوامل ایمنی سلولی و هومورال با تولید فاکتورهای رشدی و مویرگ زایی موجب تسریع رشد و تکثیر تومور می‌شود (۳۴، ۳۵). از طرفی محققان در پژوهشی با ترکیب داروی ضد تومور و فعالیت ورزشی توانستند در رشد تومور نسبت به گروه دارو به تنهایی تأخیر ایجاد نمایند (۳۶).

مقدار IL۴ و سبب افزایش عملکرد IFN $\gamma$  و مقدار آن شد (۵). در تحقیقات دیگر هیچ تفاوت معناداری بین مقدار این ۲ فاکتور در زنان فعال و زنان بی‌تحرك مشاهده نشد (۲۶). مطالعات بسیاری آشکار کرده است که هر گروه فعالیت ورزشی نه تنها سبب کاهش سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند IL۶، CRP، TNF نمی‌شود بلکه سبب افزایش سایتوکاین‌های ضد التهابی مانند TGF $\beta$ ، IL۱۰، IL۴ می‌گردد. (۲۷). تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی با شدت زیاد و متوسط سبب افزایش IFN $\gamma$  شد اما IL۴ فقط بعد از فعالیت با شدت متوسط افزایش می‌یابد و فعالیت با شدت زیاد سبب کاهش آن می‌شود (۲۸). و از آنجایی که اینترفرون گاما با دارا بودن اثرات ضد تکثیری باعث تشدید آپوپتوز سلول‌های توموری شده و بیان مولکول‌های MHC کلاس I و II را افزایش داده، همچنین ترشح سایتوکین‌ها و منوسیت‌ها و ماکروفاژها را تشدید نموده و سلول‌های B و T را فعال می‌کند. در مواردی IFN $\gamma$  به تنهایی یا به صورت ترکیبی در درمان سرطان پستان به کار می‌رود (۲۹).

در مقابل سلول‌های TH $\beta$  با تولید سایتوکین‌های IL۴ باعث القای انرژی در سلول‌های T می‌شوند (۳۰). روی هم رفته پاسخ‌های TH $\beta$  به نفع پاسخ‌های ضد تومور بوده در حالی که پاسخ‌های TH $\beta$  پاسخ‌های ضد توموری را کاهش می‌دهند و پاسخ‌های هومورالی را تقویت می‌کنند (۳۱). بر طبق یافته‌های پژوهشی حاضر HSP۷۰ رویکرد متفاوتی را در شرایط طبیعی و شرایط بعد از ایجاد تومور و انجام فعالیت ورزشی آنها از خود نشان می‌دهد. به طورکل افزایش یا کاهش این پروتئین بعد از ایجاد تومور در تعامل با عناصر

## نتیجه‌گیری

طبق یافته‌های پژوهش حاضر می‌توان گفت علی‌رغم آنکه از فعالیت ورزشی به عنوان یک روش درمانی مکمل یاد می‌شود اما در برخی بیماری‌ها مانند سرطان پستان به دلیل وجود بیومارکرهای حساس و به علت افزایش اینترفرون گاما و کاهش اینترلوکین ۴ و افزایش پروتئین شوک حرارتی، حجم تومور افزایش معنی‌داری یافته است. بنابراین باید در روش‌های پروتکل‌های ورزشی درمانی نباید از تمریناتی پیوسته، یا با شدت زیاد استفاده گردد. در این تحقیق به علت استفاده از فعالیت ورزشی استقامتی پیوسته پس از هفته هفتم دیگر موش‌ها به

علت افزایش حجم تومور قادر به حرکت نبودند و بنابراین نتوانستیم به بررسی کامل تر فاکتورهای موثر در سرطان بپردازیم.

در انتها پیشنهاد می‌شود با توجه به نقش مهم فعالیت ورزشی در تأثیرگذاری بر بیومارکرهای موثر در سرطان پژوهش‌های بیشتری در زمینه بررسی تأثیر انواع فعالیت ورزشی با شدت‌های مختلف بر این فاکتورهای در بیماران مبتلا به سرطان گردد و همچنین می‌توان از ورزش به عنوان یک عامل مکمل در کنار سایر روش‌های درمانی بر روی بیماران مبتلا درمان جدید منجر شود و از آن بتوان در درمان بیماران ایرانی بیشتر استفاده نمود.

## Reference

- Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Titus-Ernstoff L, Bersch AJ, Stampfer MJ, et al. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* ۲۰۰۸ Feb; ۱۷(۲):۳۷۹-۸۶.
- Garaude J, Kent A, van Rooijen N, Blander JM. Simultaneous targeting of toll- and nod-like receptors induces effective tumor-specific immune responses. *Sci Transl Med.* ۲۰۱۲ Feb ۸; ۴(۱۲۰):۱۲۰ra۱۶.
- Georgopoulos C, Welch WJ. Role of the major heat shock proteins as molecular chaperones. *Annu Rev Cell Biol.* ۱۹۹۳; ۹:۶۰۱-۳۴.
- Hightower LE, Hendershot LM. Molecular chaperones and the heat shock response at Cold Spring Harbor. *Cell Stress Chaperones.* ۱۹۹۷ Mar; ۲(۱):۱-۱۱.
- Kregel KC. Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J Appl Physiol.* ۲۰۰۲ May; ۹۲(۵):۲۱۷۷-۸۶.
- Rohde M, Daugaard M, Jensen MH, Helin K, Nylandsted J, Jaattela M. Members of the heat-shock protein ۷۰ family promote cancer cell growth by distinct mechanisms. *Genes Dev.* ۲۰۰۵ Mar ۱; ۱۹(۵):۵۷۰-۸۲.
- Daugaard M, Jaattela M, Rohde M. Hsp۷۰-۲ is required for tumor cell growth and survival. *Cell Cycle.* ۲۰۰۵ Jul; ۴(۷):۸۷۷-۸۰.
- Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *J Appl Physiol.* ۲۰۰۴ Jun; ۹۶(۶):۲۲۴۹-۵۶.
- Banfi G, Dolci A, Verna R, Corsi MM. Exercise raises serum heat-shock protein ۷۰ (Hsp۷۰) levels. *Clin Chem Lab Med.* ۲۰۰۴; ۴۲(۱۲):۱۴۴۵-۶.
- Samelman TR. Heat shock protein expression is increased in cardiac and skeletal muscles of Fischer ۳۴۴ rats

- after endurance training. *Exp Physiol*. ۲۰۰۰ Jan;۸۵(۱):۹۲-۱۰۲.
۱۱. Ogata T, Oishi Y, Higashida K, Higuchi M, Muraoka I. Prolonged exercise training induces long-term enhancement of HSP $\gamma$  expression in rat plantaris muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. ۲۰۰۹ May;۲۹۶(۵):R۱۵۵۷-۶۳.
  ۱۲. Ru W, Peijie C. Modulation of NKT cells and Th $\gamma$ /Th $\delta$  imbalance after alpha-GalCer treatment in progressive load-trained rats. *Int J Biol Sci*. ۲۰۰۹;۵(۴):۳۳۸-۴۳.
  ۱۳. Mastro AM, Schlosser DA, Grove DS, Lincoski C, Pishak SA, Gordon S, et al. Lymphocyte subpopulations in lymphoid organs of rats after acute resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc*. ۱۹۹۹ Jan;۳۱(۱):۷۴-۸۱.
  ۱۴. Shimizu K, Kimura F, Akimoto T, Akama T, Tanabe K, Nishijima T, et al. Effect of moderate exercise training on T-helper cell subpopulations in elderly people. *Exerc Immunol Rev*. ۲۰۰۸;۱۴:۲۴-۳۷.
  ۱۵. Ernest D, Olfert DV MB, Cross M, Ann A. Guide to the care and use of experimental animals—edited. McWilliams. ۱۹۹۳.
  ۱۶. Feyzi R, Hassan ZM, Mostafaie A. Modulation of CD(ξ)(+) and CD(λ)(+) tumor infiltrating lymphocytes by a fraction isolated from shark cartilage: shark cartilage modulates anti-tumor immunity. *Int Immunopharmacol*. ۲۰۰۳ Jul;۳(۷):۹۲۱-۶.
  ۱۷. Lawler JM, Powers SK, Hammeren J, Martin AD. Oxygen cost of treadmill running in ۲۴-month-old Fischer-۳۴۴ rats. *Med Sci Sports Exerc*. ۱۹۹۳ Nov;۲۵(۱۱):۱۲۵۹-۶۴.
  ۱۸. Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi CV. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *J Appl Physiol*. ۱۹۷۹ Dec;۴۷(۶):۱۲۷۸-۸۳.
  ۱۹. Noori S, Hassan ZM. Tehranolide inhibits proliferation of MCF-۷ human breast cancer cells by inducing G $\gamma$ /G $\delta$  arrest and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. ۲۰۱۲ May ۱;۵۲(۹):۱۹۸۷-۹۹.
  ۲۰. Locke M, Noble EG, Atkinson BG. Exercising mammals synthesize stress proteins. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. ۱۹۹۰ April ۱, ۱۹۹۰;۲۵۸(۴):C۷۲۳-C۹.
  ۲۱. Khassaf M, Child RB, McArdle A, Brodie DA, Esanu C, Jackson MJ. Time course of responses of human skeletal muscle to oxidative stress induced by nondamaging exercise. *J Appl Physiol*. ۲۰۰۱ Mar;۹۰(۳):۱۰۳۱-۵.
  ۲۲. Niess AM, Simon P. Response and adaptation of skeletal muscle to exercise—the role of reactive oxygen species. *Front Biosci*. ۲۰۰۷;۱۲:۴۸۲۶-۳۸.
  ۲۳. AGha Alinejad H TA, Saraf ZM, Mahdavi M, Shahrokhi S. Effect of continues training on Hsp $\gamma$  levels in balb/c mice sufferd tumor breast cancer olympic journal. ۱۳۸۷;۱۷:۷۳-۸۲.
  ۲۴. Woods JA, Davis JM, Kohut ML, Ghaffar A, Mayer EP, Pate RR. Effects of exercise on the immune response to cancer. *Med Sci Sports Exerc*. ۱۹۹۴ Sep;۲۶(۹):۱۱۰۹-۱۵.
  ۲۵. Engwerda CR, Fox BS, Handwerker BS. Cytokine production by T lymphocytes from young and aged mice. *J Immunol*. ۱۹۹۶ May ۱۵;۱۵۶(۱۰):۳۶۲۱-۳۰.
  ۲۶. Drela N, Kozdron E, Szczypiorski P. Moderate exercise may attenuate some

- aspects of immunosenescence. *BMC Geriatr.* ۲۰۰۴ Sep ۲۹;۴:۸.
۲۷. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics. Exerc Immunol Rev.* ۲۰۰۲;۸:۶-۴۸
۲۸. Giraldo E, Garcia JJ, Hinchado MD, Ortega E. Exercise intensity-dependent changes in the inflammatory response in sedentary women: role of neuroendocrine parameters in the neutrophil phagocytic process and the pro-/anti-inflammatory cytokine balance. *Neuroimmunomodulation.* ۲۰۰۹;۱۶(۴):۲۳۷-۴۴.
۲۹. Nicolini A, Carpi A. Immune manipulation of advanced breast cancer: an interpretative model of the relationship between immune system and tumor cell biology. *Med Res Rev.* ۲۰۰۹ May;۲۹(۳):۴۳۶-۷۱.
۳۰. Parker DC. T cell-dependent B cell activation. *Annu Rev Immunol.* ۱۹۹۳;۱۱:۳۳۱-۶۰.
۳۱. Kacha AK, Fallarino F, Markiewicz MA, Gajewski TF. Cutting edge: spontaneous rejection of poorly immunogenic P<sup>1</sup>.HTR tumors by Stat<sup>1</sup>-deficient mice. *J Immunol.* ۲۰۰۰ Dec ۱;۱۶۵(۱۱):۶۰۲۴-۸.
۳۲. Agarraberes FA, Terlecky SR, Dice JF. An intralysosomal hsp<sup>۷۰</sup> is required for a selective pathway of lysosomal protein degradation. *J Cell Biol.* ۱۹۹۷ May ۱۹;۱۳۷(۴):۸۲۵-۳۴.
۳۳. Pockley AG. Heat shock proteins as regulators of the immune response. *Lancet.* ۲۰۰۳ Aug ۹;۳۶۲(۹۳۸۲):۴۶۹-۷۶.
۳۴. Barlow C, Liyanage M, Moens PB, Deng CX, Ried T, Wynshaw-Boris A. Partial rescue of the prophase I defects of *Atm*-deficient mice by p<sup>۵۳</sup> and p<sup>۲۱</sup> null alleles. *Nat Genet.* ۱۹۹۷ Dec;۱۷(۴):۴۶۲-۶.
۳۵. Verma VK, Singh V, Singh MP, Singh SM. Effect of physical exercise on tumor growth regulating factors of tumor microenvironment: implications in exercise-dependent tumor growth retardation. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* ۲۰۰۹ Jun;۳۱(۲):۲۷۴-۸۲.
۳۶. Jones LW, Eves ND, Courneya KS, Chiu BK, Baracos VE, Hanson J, et al. Effects of exercise training on antitumor efficacy of doxorubicin in MDA-MB-۲۳۱ breast cancer xenografts. *Clin Cancer Res.* ۲۰۰۵ Sep ۱۵;۱۱(۱۸):۶۶۹۵-۸.