



## بررسی تأثیر فعالیت ورزشی تناوبی بر میزان حجم تومور در موش‌های مبتلا به سرطان سینه

امید صالحیان<sup>۱\*</sup>، رحمن سوری<sup>۲</sup>، زهیر محمدحسن<sup>۳</sup>، علی اصغر رواسی<sup>۴</sup>

۱- دانشگاه تهران- پردیس البرز- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش. ۲- دانشگاه تهران- دانشکده تربیت بدنی- گروه فیزیولوژی ورزش- دانشیار. ۳- دانشگاه تربیت مدرس تهران- دانشکده پزشکی- استاد. ۴- دانشگاه تهران- دانشکده تربیت بدنی- گروه فیزیولوژی ورزش- استاد.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۸/۲، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۴/۸

### چکیده

**مقدمه:** فعالیت ورزشی نقش مؤثری در تغییر عوامل مؤثر در سرطان دارد، اما تأثیر فعالیت بدنی بر سطوح عوامل مؤثر سرطان در انسان یا حیوانات مبتلا به آن، تا به حال مورد توجه جدی قرار نگرفته است. پژوهش حاضر به بررسی تأثیر فعالیت ورزشی استقامتی پیوسته بر میزان حجم تومور در موش‌های مبتلا به سرطان سینه می‌پردازد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تعداد ۳۰ سر موش بالب سی ماده (۴ تا ۵ هفته‌ای با میانگین وزنی ۱۷/۷۶ گرم) خریداری و در ناحیه زیرجلدی شکم آنها تومور آدینوکارسینوما موشی پیوند زده شد و به‌طور تصادفی به دو گروه تومور- شاهد، تومور- تمرین تناوبی، تقسیم شدند. شدت تمرین در این پروتکل در هفته اول ۲۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی و در هفته آخر به ۷۵٪ حداکثر اکسیژن مصرفی رسید. بعد از اتمام تمرینات و جداسازی طحال موش، با تست الیزا سنجش پروتئین شوک حرارتی (HSP70)، اینترلوکین ۴ (IL4) و اینترفرون گاما (IFN $\gamma$ ) انجام گرفت.

**نتایج:** نتایج نشان داد میزان HSP70 در گروه تمرین تناوبی (مداخله) نسبت به گروه شاهد کمتر است اما این اختلاف معنادار نبود ( $P > 0.05$ ). همچنین میزان IL4 در گروه تمرین تناوبی نسبت به گروه شاهد کمتر بود، اما معنادار نبود. میزان IFN $\gamma$  در گروه تمرین تناوبی نسبت به گروه شاهد بالاتر بود اما این شاخص هم در دو گروه اختلاف معناداری نداشت. در خصوص حجم تومور، میزان آن در گروه تمرین تناوبی به‌طور معناداری نسبت به گروه شاهد کمتر بود ( $P = 0.01$ ).

**نتیجه‌گیری:** طبق یافته‌های پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که فعالیت ورزشی تناوبی با تغییر در میزان عوامل مؤثر در سرطان می‌تواند سبب کاهش حجم تومور گردد.

واژه‌های کلیدی: سرطان سینه، فعالیت تناوبی، حجم تومور، IFN $\gamma$ ، HSP70، IL4.

### Original Article

Knowledge & Health 2014;8(4): 144-149

## The Effect of Interval Training on Tumor Volume in Mice with Breast Cancer

Omid Salehian<sup>1\*</sup>, Rahman Soori<sup>2</sup>, Zahir Mohammadhassan<sup>3</sup>, Ali Asghar Ravasi<sup>4</sup>

1- Ph.D. Student of Sports Physiology, Alborz Compus, University of Tehran, Tehran, Iran. 2- Associate Professor of Sports Physiology, Faculty of Physical Education, University of Tehran, Tehran, Iran. 3. Professor, Faculty of Medicine, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. 4- Professor of Sports Physiology, Faculty of Physical Education, University of Tehran, Tehran, Iran.

### Abstract:

**Introduction:** Exercise has effects on changing cancer factors, yet the effect of exercise on the levels of cancer factors in inflicted animals or humans has not been seriously paid attention to. Thus the aim of this study is to study the effect of aerobic continuous training on tumor volume on mice with carcinoma.

**Methods:** In this study, 30 female balb/c mice were selected and after transplanting adenocarcinoma tumor in peritoneal area, the mice were randomly divided into a tumor-control and interval training-tumor groups. Interval training protocol was done for 7 weeks at 20% vo<sub>2max</sub> in the first week and 75% vo<sub>2max</sub> in the last week. Speleectomy where done after interval training protocol, and Eliza method used to measure Heat Shock Protein 70 (HSP70), Interleukin 4 (IL4) and Interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ).

**Results:** The results of this study showed a decrease in the amount of Hsp70 in interval training group but the difference between the two groups was not significant ( $P > 0.05$ ). The results also showed a decrease in the levels of IL4 in the interval training-tumor group but there was no significant difference between the groups ( $P > 0.05$ ). The levels of IFN in interval training-tumor group were higher than those of the control group but this difference was not significant either ( $P > 0.05$ ). However, tumor mass in interval training-tumor group significantly decreased ( $P = 0.001$ ).

**Conclusion:** Based on the results of this research, it can be concluded that doing interval training through changing the amount of effective factors on cancer can lead to a decrease in volume mass.

**Keyword:** Interval training, Tumor mass, Hsp70, IL4, IFN $\gamma$ .

Conflict of Interest: No

Received: 23 October 2012

Accepted: 29 June 2013

\*Corresponding author: O. Salehian, Email: omid.salehian@yahoo.com

## مقدمه

سرطان سینه به‌عنوان شایع‌ترین بیماری بدخیم در اغلب زنان دنیا، سالانه حدود ۱/۵ میلیون زن را مبتلا می‌کند و در ایران به‌عنوان اولین گروه سرطان‌های بدخیم و همچنین مهم‌ترین علت مرگ زنان ۴۰ تا ۴۵ محسوب می‌شود (۱). بررسی عوامل ایمنی سلولی و هومورال در تشخیص، سیر درمان و تحول بیماری و در شناسایی نوع درمان در این روند سودمند است. تغییرات اندازه اولیه تومور از نشانه‌های بالینی وخامت یا وضعیت درمان تومور به‌شمار می‌رود. در این بین از جمله عواملی که نقش مهمی در این تغییرات ایفا می‌کنند می‌توان به سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مثل IL4 و IFN $\gamma$  و نیز نشانگرهای شوک حرارتی نظیر HSP70 اشاره نمود (۲).

از میان فاکتورهای مهم دخیل در روند رشد سرطان سینه می‌توان به HSP70 اشاره کرد که به‌عنوان مهم‌ترین عضو خانواده پروتئین‌های شوک حرارتی و بخش مهمی از بازوی حمایتی ایمنی شناخته شده است (۳). وجود اعضای خانواده HSP70 هم برای عملکرد طبیعی و هم برای حفظ بقای سلول در شرایط استرس اهمیت فراوانی دارد، همچنین HSP70 نقش مهمی در تحریک تولید سایتوکین‌ها از منوسیت‌ها و همچنین افزایش سلول‌های کشنده طبیعی (Natural Killer) و بلوغ سلول‌های ایمنی دارد (۴). عوامل استرس‌زایی همچون بیش گرمایی، ایسکمی، هیپوکسی و همچنین فعالیت ورزشی استقامتی سبب افزایش، تجمع و بیان این پروتئین می‌شوند (۵). اصولاً این افزایش با تکثیر سلول‌های سرطانی و کاهش میزان تمایزپذیری و افزایش متاستاز گره متفاوتی و کاهش بهبود سرطان سینه همراه است (۴). HSP70 که از آن به‌عنوان نماد بقای سرطان یاد شده است از مرگ تدریجی سلول جلوگیری می‌کند و به همین دلیل سبب رشد توده سرطانی می‌شود. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که مرگ سلول‌های سرطانی در نتیجه کاهش میزان HSP70 می‌باشد (۶ و ۷). نفوسیت‌های T از جمله مارکرهای مهم دیگر درگیر در سرطان سینه می‌باشند که نقش مهمی در دفاع میزبان علیه تومورها و برانگیختن ایمنی اختصاصی علیه سلول‌های توموری ایفا می‌کنند. در این بین IL4 نیز به‌عنوان شاخصه سایتوکینی رده سلول‌های TH2 (ایمنی هومورال) است، که سبب مهار اثرات IFN $\gamma$  و خاصیت تکثیری سلول‌های TH1 می‌شود (۸). اینترفرون گاما نیز به‌عنوان مهم‌ترین سایتوکین رده سلولی TH1 سبب فعال‌شدن و تکثیر نفوسیت‌های TH1 (تقویت سیستم ایمنی سلولی) و مانع تکثیر سلول‌های TH2 می‌شود. در این بین نقش سیستم ایمنی سلولی در برابر تومور با اهمیت‌تر از ایمنی هومورال است که علت این امر را می‌توان در عملکرد مهم ایمنی سلولی بر علیه پاتوژن‌های داخلی جستجو کرد در حالی که نقش ایمنی هومورال بر علیه پاتوژن‌های خارجی مؤثرتر است. تحقیقات نشان داده است که تمامی این پارامترهای ایمونولوژیک تحت

تأثیر شدت و مدت فعالیت ورزشی قرار دارند. ولی علی‌رغم این یافته‌ها، مکانیسم تأثیرگذاری فعالیت ورزشی به‌طور واضح مشخص نیست و ارتباط مستقیم بین این عوامل و سلول‌های سرطانی، تأثیر فعالیت بدنی بر سطوح این عوامل در انسان‌ها یا حیوانات مبتلا به سرطان تا به‌حال موردتوجه جدی قرار نگرفته است و مطالعات انجام شده در این زمینه باتوجه به نوع، مدت‌زمان و شدت فعالیت بدنی مورد بررسی، نتایج ضدونقیضی در بر داشته است (۹).

به‌طوری‌که سالمان و همکاران (۲۰۰۰) در تحقیقی بر روی موش‌های آزمایشگاهی میزان افزایش یافته HSP70 بعد از اجرای برنامه تمرین استقامتی ۸ هفته‌ای با شدت متوسط بر روی تردمیل را مشاهده کردند (۱۰). درحالی‌که تحقیقات دیگری عامل افزایش معنادار میزان HSP70 را، تمرین با شدت بالا دانسته‌اند (۲۶) و تحقیقاتی نیز به رابطه مستقیمی بین افزایش مدت و شدت فعالیت و میزان HSP70 اشاره کرده‌اند (۱۱). ولی تاکنون تحقیقی مبنی بر اینکه فعالیت‌های ورزشی با تأثیر مستقیم بر سطوح HSP70 سبب تغییراتی در حجم تومور می‌گردند، انجام نشده است. همچنین نتایج مطالعه دیگری نشان می‌دهد که اجرای فعالیت ورزشی در موش‌ها به‌مدت ۹ هفته سبب تغییر نسبت TH1/TH2، به‌علت کاهش میزان IL4 نسبت به گروه شاهد گردیده است (۱۲). در مطالعه دیگری انجام فعالیت ورزشی استقامتی مداوم سبب افزایش مقدار IFN $\gamma$  و IL4 در مقایسه با گروه‌های کم‌تحرك و بی‌تحرك شده است (۱۳). تحقیق دیگری نشان داد که انجام فعالیت ورزشی متوسط سبب افزایش مقادیر IFN $\gamma$  شد اما در مقدار IL4 تغییری مشاهده نگردید (۱۴).

بر همین اساس پژوهش حاضر باتوجه به اهمیت گسترش روز افزون سرطان سینه در بین زنان جوان و وجود نتایج ضدونقیض در ارتباط با تأثیر فعالیت ورزشی تناوبی بر میزان HSP70 که از آن به‌عنوان نماد بقای سرطان یاد می‌شود و عوامل مؤثر در ایمنی سلولی و هومورال و کمبود تحقیقات در این حوزه و ذکر این نکته که تاکنون تأثیر تمرینات تناوبی بر میزان این عوامل و تغییرات حجم تومور بررسی نشده است و به‌منظور بررسی دقیق‌تر این عوامل محقق با انتخاب آزمودنی‌های حیوانی به‌دلیل امکان کنترل و نظارت بیشتر به‌دنبال یافتن پاسخ این پرسش بود که فعالیت ورزشی استقامتی تناوبی چه تأثیری بر میزان این عوامل و به تبع آن چه تغییراتی در میزان حجم تومور دارد؟

## مواد و روش‌ها

نوع مطالعه کاربردی و روش تحقیق از نوع طرح نیمه‌تجربی با دوگروه (یک گروه شاهد و یک گروه تجربی) بود. تمامی آزمایش‌ها مطابق دستورالعمل مربوط به آیین‌نامه حمایت از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد (۱۵). بدین منظور تعداد ۳۰ سر موش بلب سی ماده (۴ تا ۵ هفته‌ای با میانگین وزنی ۱۷/۷۶ گرم) از مؤسسه پاستور خریداری و به حیوانخانه دانشکده تربیت بدنی دانشگاه تهران منتقل شدند. حیوانات به

به دنبال پیوند و پیدایش تومور و تا پایان هفته هفتم (روز کشتار)، هر دو روز یک بار طول و عرض تومور توسط کولیس دیجیتالی اندازه گیری 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 (۱۷).

اطلاعات به دست آمده براساس میانگین و انحراف معیار دسته بندی و توصیف شدند. برای ارزیابی طبیعی بودن توزیع داده ها از آزمون آماری کولموگراف-اسمیرنوف و همگنی واریانس های گروه ها از آزمون آماری لوون استفاده شد. برای ارزیابی اختلاف بین گروه ها از تحلیل واریانس یک طرفه و در صورت معنادار بودن آن جهت تعیین اختلافات بین گروهی از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معناداری کمتر از ۰/۰۲ در نظر گرفته شد. برای انجام محاسبات آماری از برنامه SPSS.17 استفاده شد.

### نتایج

مقایسه میانگین شاخص اندازه گیری شده شامل اینترلوکین ۴، اینترفرون گاما، HSP70 و حجم تومور در دو گروه مداخله و شاهد در جدول ۱ ارایه شده است.

جدول ۱- مقایسه میانگین و انحراف استاندارد اینترلوکین ۴ و اینترفرون گاما، HSP70 و حجم تومور در دو گروه تحت مطالعه

متغیر	تومور- شاهد	تومور- تمرین تناوبی	P.V
IL4 (pg/ml)	۰/۲۱±۰/۰۰۹	۰/۳۰±۰/۰۱۵	۰/۱۱۲
IFN (pg/ml)	۰/۲۱±۰/۰۵۵۸	۰/۳۴±۰/۰۷۱	۰/۷۸۴
HSP70 (ng/ml)	۰/۳۱±۰/۰۹۳	۰/۲۹±۰/۰۰۲	۰/۴۵۹
حجم تومور (mm <sup>3</sup> )	۹۵/۳۵±۰/۲۳	۲۳/۷۷±۰/۴۸	۰/۰۰۱

نتایج مطالعه نشان می دهد که میزان HSP70 در گروه مداخله (تمرین تناوبی) نسبت به گروه شاهد کمتر است ولی اختلاف بین دو گروه معنادار نیست. مقایسه میانگین اینترلوکین ۴ و اینترفرون گاما در دو گروه نیز نشان می دهد که اختلاف معناداری بین دو گروه وجود ندارد (جدول ۱). نتایج جدول ۱ نشان می دهد که به دنبال تمرین تناوبی حجم تومور در گروه مداخله نسبت به گروه شاهد به طور معناداری کاهش یافته است.

### بحث

پژوهش حاضر از نخستین مطالعاتی است که در آن تأثیر فعالیت ورزشی تناوبی بر میزان حجم تومور و عوامل مرتبط با آن از جمله HSP70، اینترلوکین ۴ و اینترفرون گاما را مورد بررسی قرار داده است. سرطان سینه شایع ترین نوع بدخیمی و مهمترین عامل مرگ ناشی از سرطان در زنان سراسر دنیاست، به طوری که بعد از سرطان ریه دومین عامل مرگ زنان محسوب می شود و در ایران سالانه هفت هزار نفر زن در گروه های سنی ۴۵ تا ۵۵ سال به این سرطان مبتلا می شوند (۱).

تحقیقات اخیر نشان داده اند با توجه به اینکه درمان های رایج از جمله جراحی، شیمی درمانی، رادیوتراپی و هورمون درمانی، فقط در نیمی از

تعداد محدود و در قفس های جداگانه (۱۵ سر موش در قفس بزرگ) در اتاق مخصوص موش ها در دمای ۲۳ درجه سانتی گراد نگهداری شدند. میزان رطوبت ۴۵٪ 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 موش ها و شکافتن موضعی ناحیه زیر جلدی شکم آنها تومور آدنوکارسینوما موشی به بدن آنها پیوند زده شد. سپس نوع سرطان با آزمایشات پاتولوژیک اثبات گردید (۱۶). بعد از این مرحله موش ها به مدت ۱۰ روز با شرایط زندگی در حیوانخانه سازگار شدند و سپس پروتکل پژوهشی آغاز شد. بدین منظور موش ها به شکل تصادفی در دو گروه ۱۵ تایی به صورت گروه تومور- شاهد، گروه تومور- تمرین تناوبی تقسیم شدند. در پایان هفته هفتم موش های هر دو گروه به منظور سنجش عوامل مربوطه کشته شدند.

آزمودنی ها بر روی نوارگردان ۱۰ کاناله به مدت ۷ هفته به تمرین پرداختند. آزمودنی ها هر هفته ۵ جلسه، بین ساعت ۸ تا ۱۲ ظهر تمرین می کردند. 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 این امر حاصل شد. برنامه تمرینی تناوبی با سرعت ۵ متر بر دقیقه و با یک تکرار یک دقیقه ای و با شیب ۵٪ در هفته اول شروع و در پایان هفته ۷ به سرعت ۲۰ متر بر دقیقه و ۱۰ تکرار یک دقیقه ای و با شیب ۲۵٪ خاتمه یافت. شدت تمرین در این پروتکل در هفته اول ۲۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی و براساس اصل اضافه بار در هفته آخر به ۷۵٪ حداکثر اکسیژن مصرفی رسید. فواصل استراحتی نیز به صورت نسبت های یک به یک چهارم (۱:۱/۴) در نظر گرفته شده بود. پروتکل تمرینی براساس هزینه انرژی طراحی شده بود (۲۰). برای گرم کردن حیوانات نیز در ابتدای هر جلسه تمرینی، به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۵ متر بر دقیقه می دویدند. برای سرد کردن نیز در انتهای جلسه تمرینی، سرعت نوارگردان به طور معکوس کاهش می یافت تا به سرعت اولیه برسد.

پس از پایان پروتکل تمرینی و به منظور از بین بردن تأثیر کوتاه مدت فعالیت ورزشی، ۲۴ ساعت پس از آخرین تمرین موش ها کشته شدند. طحال حیوانات مربوطه به منظور سنجش HSP70 جدا شد و از سلول ها طحال لایزت به دست آمد. با استفاده از هاون شیشه ای بافت طحال له شد و در محیط کشت PRMI واجد آنتی پروتئاز سانتی پروفوژ شد. سپس با استفاده از بافر لیزکننده چندین بار سلول ها شستشو داده شد و در نهایت مایع رویی در حجم های کوچک ۲۰۰ میکرولیتر فریز شد. بعد از جمع آوری همه نمونه ها با کیت های اینترلوکین چهار و اینترفرون گاما و HSP70 و دستگاه الیزا ریدر، تست الیزا جهت سنجش سایتوکین ها و پروتئین شوک حرارتی انجام شد.

نتایج این تحقیقات با یافته‌های پژوهش حاضر ناهمسو بود محققان دلیل آن را اینگونه بیان کرده‌اند که فعالیت ورزشی استقامتی طولانی‌مدت موجب ایجاد استرس اکسایشی می‌شود که آن نیز سبب تحریک تولید پروتئین‌های شوک حرارتی به‌عنوان بخش مهم پاسخ حفاظت سلولی در جلوگیری از بروز آسیب، می‌شود (۲۱).

همسو با تحقیق حاضر آقا علی‌نژاد و همکاران (۱۳۸۶) در تحقیقی تحت عنوان تأثیر تمرینات استقامتی بر میزان HSP70 دریافتند که فعالیت ورزشی استقامتی با شدت متوسط سبب کاهش میزان این پروتئین می‌گردد (۲۳) همچنین از طرف دیگر، کارایان و همکاران (۲۰۰۱) نیز در تحقیقی بر روی میزان بیان پروتئین‌های شوک حرارتی در محیط‌های مختلف به این نتیجه رسیدند که انجام فعالیت ورزشی کوتاه مدت سبب افزایش بیان پروتئین‌های شوک حرارتی نمی‌گردد (۱۰). به‌دنبال این تحقیقات فرناخ و همکاران (۲۰۰۵) در تحقیقات خود بیان کردند که میزان بیان پروتئین‌های شوک حرارتی در نقاط مختلف بدن باتوجه به نوع، شدت و مدت فعالیت‌های ورزشی متفاوت است و اذعان داشتند که هر چه شدت و مدت فعالیت کمتر باشد، میزان بیان این پروتئین‌ها نیز در سطح پایین‌تری است (۲۲). نکته قابل توجه این‌که در بین تحقیقات متعدد، به تحقیقی که در آن به بررسی تمرینات تناوبی بر میزان این پروتئین بپردازد برخوردیم و از این حیث تحقیق حاضر تاکنون، تنها تحقیقی است که این عامل را مورد بررسی قرار داده است.

با این وجود شواهد آشکاری وجود دارد که این پروتئین‌ها به‌عنوان سیگنال‌های تنظیمی پاسخ‌های التهابی و ایمنی عمل می‌کنند (۹). از طرفی دیگر یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که میزان اینترلوکین چهار در گروه تمرین تناوبی نسبت به شاهد کاهش یافته است همچنین میزان اینترفرون گاما در این گروه نسبت به گروه شاهد افزایش یافته بود اما در هر دو حالت معنادار نبود ( $P > 0.05$ ).

مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که برخی فعالیت‌های ورزشی سبب کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF, CRP, IL6 و برخی دیگر سبب افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL4, IL10, TGf می‌گردند (۲۳). تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که انواع تمرینات ورزشی با شدت‌های متوسط و زیاد میزان IFN $\gamma$  را افزایش می‌دهند و از طرفی دیگر صرفاً فعالیت‌های ورزشی با شدت متوسط سبب افزایش IL4 بعد از فعالیت می‌گردند و هر گونه فعالیت با شدت زیاد سبب کاهش و سرکوب آن می‌شود (۲۴). در تحقیقی نشان داده شد با انجام فعالیت ورزشی در موش‌ها به مدت ۹ هفته نسبت TH1/TH2 به‌علت کاهش میزان IL4 نسبت به گروه شاهد تغییر یافته است (۱۲). تحقیقی دیگری نشان داد که انجام فعالیت ورزشی متوسط سبب افزایش مقادیر IFN $\gamma$ -gama شد اما در مقدار IL-4 تغییری مشاهده نشد (۱۴).

سرطان‌ها مؤثر بوده است شاید بتوان فعالیت ورزشی را به‌عنوان یک درمان مکمل و عامل مهم و اساسی جهت بازتوانی بسیاری از بیماری‌های مزمن از جمله سرطان به‌شمار آورد (۲۷). مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی با شدت متوسط سبب کاهش میزان مرگ‌ومیر ناشی از انواع سرطان از جمله سرطان سینه می‌شود (۹). این مطالعات بیان کرده‌اند که زنانی که به‌طور منظم به فعالیت می‌پردازند حدود ۳۰٪ کمتر از گروه همسالان خود مبتلا به سرطان سینه می‌شوند که این امر بیشتر به‌علت تأثیرگذاری فعالیت ورزشی بر تعدیل هورمون‌ها و کاهش وزن بدن و عوارض ناشی از آن تا حدود ۵۰٪ می‌گردد (۱۷).

ازجمله بررسی‌های ساده جهت تشخیص زود هنگام و پیش‌آگهی بیماران مطرح شده، می‌توان به برخی بیومارکرها اشاره داشت که در ایجاد سرطان، شدت و پاسخ به درمان نقش اساسی و متفاوتی ایفاء می‌کنند. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که فعالیت ورزشی تناوبی سبب کاهش سطح پروتئین شوک حرارتی (HSP70) در مقایسه با گروه شاهد شده است ولی اختلاف مشاهده شده معنادار نیست، که این یافته‌ها با نتایج برخی تحقیقات همسو و با برخی دیگر مغایر است. تحقیقات مختلفی افزایش میزان HSP70 به‌دنبال انواع فعالیت ورزشی را تأیید می‌کنند (۲۰ و ۲۱)

لوک و همکاران (۱۹۹۰) 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 و طحال نیز بیشتر می‌شود (۱۸). 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 به‌علت افزایش دمای بافت‌ها و بدن همانند یک عامل استرسی عمل می‌کند و پروتئین‌های شوک حرارتی مخصوصاً HSP70 به‌منظور 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) در تحقیقات مشابهی به‌منظور بررسی پاسخ HSP70 به فعالیت‌های ورزشی استقامتی دراز مدت با شدت متوسط به این نیز اذعان داشتند که اینگونه تمرینات سطوح این پروتئین را نسبت به سایر اعضای خانواده پروتئین‌های شوک حرارتی بیشتر افزایش می‌دهد (۱۱) و (۱۹). همچنین میلین و همکاران (۲۰۱۲) در تحقیقی بر روی رت‌ها با عارضه قلبی دریافتند که تمرینات استقامتی طولانی‌مدت با افزایش بیان پروتئین‌های شوک حرارتی ۷۰ سبب بهبود و بازتوانی عضله قلب می‌گردد (۲۰).

سرطان‌های مختلف به آن دست یابند و از سوی دیگر پژوهشگران بر این باورند که فعالیت ورزشی تناوبی جدا از عوامل ایمنی سلولی و هومورال با تعدیل فاکتورهای رشدی و مویرگ‌زایی موجب کاهش رشد و تکثیر تومور می‌شوند (۳۰ و ۳۱). از طرفی محققان در پژوهشی با ترکیب داروی ضدتومور و فعالیت ورزشی توانستند در رشد تومور نسبت به گروه دارو به‌تنهایی تأخیر ایجاد نمایند (۳۲).

طبق یافته‌های پژوهش حاضر می‌توان گفت علی‌رغم آنکه از فعالیت ورزشی به‌عنوان یک روش درمانی مکمل یاد می‌شود اما در برخی بیماری‌ها مانند سرطان سینه به‌دلیل وجود بیومارکرهای حساس به‌علت افزایش اینترفرون گاما و کاهش اینترلوکین چهار و افزایش پروتئین شوک حرارتی حجم تومور افزایش معناداری یافته است. بنابراین باید در روش‌های پروتکل‌های ورزشی درمانی نباید از تمریناتی پیوسته یا با شدت زیاد استفاده گردد. در این تحقیق به‌علت استفاده از فعالیت ورزشی استقامتی تناوبی پس از هفته هفتم موش‌ها به‌علت کاهش حجم تومور بر خلاف گروه دیگر به‌راحتی قادر به حرکت بودند.

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

## References

- 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* 2008;17(2):379-86.
- 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* 2012;4(120):120ra16.
- Georgopoulos C, Welch WJ. Role of the major heat shock proteins as molecular chaperones. *Annu Rev Cell Biol* 1993;9:601-34.
- Hightower LE, Hendershot LM. Molecular chaperones and the heat shock response at cold spring harbor. *Cell Stress Chaperones* 1997;2(1):1-11.
- Niess AM, Simon P. Response and adaptation of skeletal muscle to exercise--the role of reactive oxygen species. *Front Biosci* 2007;12:4826-38.
- Milne KJ, Wolff S, Noble EG. Myocardial accumulation and localization of the inducible 70-kDa heat shock protein, Hsp70, following exercise. *J Appl Physiol* 2012;113(6):853-60.
- 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* 2001;90(3):1031-5.

از آنجایی که اینترفرون گاما به‌علت دارا بودن اثرات ضدتکثیر سبب تشدید آپوپتوز سلول‌های توموری شده و به‌همین دلیل 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 $\gamma$  به‌تنهایی یا به‌صورت ترکیبی در درمان سرطان سینه به‌کار می‌رود (۲۵).

در مقابل سلول‌های TH2 با تولید سایتوکین IL4 باعث القای انرژی در سلول‌های T می‌شوند (۲۶). روی هم رفته عملکرد TH1 بنفع پاسخ‌های ضدتومور بوده و این در حالی است که پاسخ‌های TH2 پاسخ‌های ضدتوموری را کاهش و پاسخ‌های هومورالی را تقویت می‌کنند (۲۷).

برطبق یافته‌های پژوهشی حاضر HSP70 در مواجهه با شرایط مختلف محیطی مانند شرایط طبیعی، شرایط بعد از ایجاد تومور و انجام انواع فعالیت ورزشی پاسخ‌های متفاوتی را نشان می‌دهد. به‌طور کلی هرگونه تغییر در بیان این پروتئین بعد از ایجاد تومور در تعامل مستقیم با عناصر سیستم ایمنی است (۲۸). از آنجایی که HSP70 در شرایط آپوپتوزیس نقش بسیار مهمی بازی می‌کند و اینکه این پروتئین از یک سو با مسدود کردن و یا کاهش مسیر کاسپازها که از عوامل مهم در آپوپتوزیس هستند از مرگ سلول‌ها جلوگیری می‌کند و از سوی دیگر به بازسازی سلول‌های توموری آسیب دیده می‌پردازند (۲۹). همچنین ذکر این عامل که سطوح این پروتئین در پاسخ به هرگونه استرس درون و برون سلولی دچار تغییر می‌شود. در این پژوهش اگرچه عامل تومور به‌عنوان یک استرس برون سلولی سبب افزایش بیان این پروتئین می‌شود اما اجرای فعالیت ورزشی تناوبی به‌دلیل ماهیت متفاوت خود یعنی وجود وهله‌های استراحتی بین مراحل تمرینی بر خلاف تمرین استقامتی پیوسته، از افزایش مداوم و مضاعف گرما و جریان خون به ناحیه توموری جلوگیری کرده و به‌همین دلیل در این نوع فعالیت برخلاف فعالیت استقامتی پیوسته استرس کمتری در ناحیه تومور ایجاد می‌شود و بنابراین ما شاهد کاهش حجم این پروتئین بودیم و می‌توان نتیجه گرفت که یکی از دلایل اصلی کاهش حجم تومور کاهش بیان این پروتئین بوده است.

به‌طور کلی با استناد به موارد فوق شاید بتوان نتیجه گرفت که کاهش معنادار پروتئین شوک حرارتی همچنین افزایش اینترفرون گاما و کاهش اینترلوکین چهار عوامل اصلی کاهش حجم تومور در موش‌های مبتلا به سرطان سینه هستند به‌طوری که این گروه پس از اجرای هفت هفته پروتکل تمرینی تناوبی به‌علت کاهش حجم تومور قادر به حرکت بودند درحالی‌که گروه شاهد به‌دلیل رشد طبیعی عوامل توموری قادر به تحرک کمتری بودند. افزایش میزان اینترفرون گاما و کاهش میزان اینترلوکین چهار رویکردی است که امروزه متخصصات بالینی سعی دارند تا در درمان

5. Kregel KC. Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J Appl Physiol* 2002;92(5):2177-86.
6. Rohde M, Daugaard M, Jensen MH, Helin K, Nylandsted J, Jaattela M. Members of the heat-shock protein 70 family promote cancer cell growth by distinct mechanisms. *Genes Dev* 2005;19(5):570-82.
7. Daugaard M, Jaattela M, Rohde M. Hsp70-2 is required for tumor cell growth and survival. *Cell Cycle* 2005;4(7):877-80.
8. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *J Appl Physiol* 2004;96(6): 2249-56.
9. Banfi G, Dolci A, Verna R, Corsi MM. Exercise raises serum heat-shock protein 70 (Hsp70) levels. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(12):1445-6.
10. Samelman TR. Heat shock protein expression is increased in cardiac and skeletal muscles of Fischer 344 rats after endurance training. *Exp Physiol* 2000;85(1):92-102.
11. Ogata T, Oishi Y, Higashida K, Higuchi M, Muraoka I. Prolonged exercise training induces long-term enhancement of HSP70 expression in rat plantaris muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;296(5):R1557-63.
12. Ru W, Peijie C. Modulation of NKT cells and Th1/Th2 imbalance after alpha-GalCer treatment in progressive load-trained rats. *Int J Biol Sci* 2009;5(4):338-43.
13. 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* 1999;31(1):74-81.
14. 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* 2008;14:24-37.
15. Ernest D, Olfert DV MB, Cross M, Ann A. Guide to the care and use of experimental animals-edited. McWilliams. 1993
16. Feyzi R, Hassan ZM, Mostafaie A. Modulation of CD(4)(+) and CD(8)(+) tumor infiltrating lymphocytes by a fraction isolated from shark cartilage: shark cartilage modulates anti-tumor immunity. *Int Immunopharmacol* 2003;3(7):921-6.
17. Noori S, Hassan ZM. Tehranolide inhibits proliferation of MCF-7 human breast cancer cells by inducing G0/G1 arrest and apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2012;52(9):1987-99.
18. Locke M, Noble EG, Atkinson BG. Exercising mammals synthesize stress proteins. *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 1990;258(4):C723-C9.
22. Fehrenbach E, Niess AM, Voelker K, Northoff H, Mooren FC. Exercise intensity and duration affect blood soluble HSP72. *Int J Sports Med* 2005;26(7):552-7.
23. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics. *Exerc Immunol Rev* 2002;8:6-48.
24. 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* 2009;16(4):237-44.
25. 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* 2009;29(3):436-71.
26. Parker DC. T cell-dependent B cell activation. *Annu Rev Immunol* 1993;11:331-60.
27. Kacha AK, Fallarino F, Markiewicz MA, Gajewski TF. Cutting edge: spontaneous rejection of poorly immunogenic P1.HTR tumors by Stat6-deficient mice. *J Immunol* 2000;165(11):6024-8.
28. Agarraberes FA, Terlecky SR, Dice JF. An intralysosomal hsp70 is required for a selective pathway of lysosomal protein degradation. *J Cell Biol* 1997;137(4):825-34.
29. Pockley AG. Heat shock proteins as regulators of the immune response. *Lancet* 2003;362(9382):469-76.
30. 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 p53 and p21 null alleles. *Nat Genet* 1997;17(4):462-6.
31. 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* 2009;31(2):274-82.
32. 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-231 breast cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 2005;11(18):6695-8.