

اثر تمرین استقامتی پیوسته بر میزان HSPV۰ و طول عمر موشهای مبتلا به تومور سرطان سینه

تاریخ تصویب: ۸۷/۳/۲۸
تاریخ دریافت: ۸۷/۴/۸

❖ حمید آقاعلی‌نژاد؛ استادیار گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تربیت مدرس*
❖ اصغر توفیقی؛ دانشجوی دوره دکتری تربیت‌بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تربیت مدرس
❖ ❖ ❖ زهیر محمد حسن؛ استاد گروه ایمنولوژی پزشکی دانشگاه تربیت مدرس
❖ ❖ ❖ مهدی مهدوی؛ دانشجوی دوره دکتری ایمنولوژی پزشکی دانشگاه تربیت مدرس
❖ ❖ ❖ ❖ ❖ ❖ ❖ سمیه شاهرخی؛ دانشجوی دوره دکتری ایمنولوژی پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

چکیده: هدف از این پژوهش عبارت است از بررسی اثر تمرین استقامتی پیوسته بر میزان HSPV۰ در موشهای مبتلا به تومور سرطان سینه. بدین منظور تعداد ۸۰ سر موش بальسی ماده (۴ تا ۵ ماهه با میانگین وزنی ۱۷٫۶۷ گرم) خریداری و به شکل تصادفی در ۴ گروه ۲۰ تایی ورزش-تومور- ورزش (ETE)، ورزش-تومور- استراحت (ETR)، استراحت-تومور-ورزش (RTE)، استراحت-تومور-استراحت (RTR) تقسیم شد. اثر تمرین استقامتی بر میزان HSPV۰ در قبل و بعد از ایجاد تومور بررسی شد. تمرین استقامتی قبل از ایجاد تومور به مدت ۸ هفته اجرا گردید. این تمرینات در دو هفته اول با شدت ۵۰ درصد VO₂max شروع شد و در نهایت در هفته هشتم به ۷۵ درصد VO₂max رسید. تمرین استقامتی بعد از ایجاد تومور نیز با شدت نزدیک به ۶۰ درصد VO₂max و به مدت ۴ هفته اجرا شد. بعد از اتمام تمرینات و جداسازی طحال موش، با تست ال‌ایزا سنجش HSPV۰ انجام گرفت. اطلاعات با نرم‌افزار SPSS تحلیل شد. نتایج تحلیل آنالیز واریانس یک راه نشان داد میزان تولید پروتئین HSPV۰ در گروه‌هایی کاهش یافت که بعد از ابتلا به تومور ورزش را ادامه داده بودند. بدین ترتیب که میزان این پروتئین در گروه‌های ETE و RTE در مقایسه با گروه‌های RTR و ETR پایین‌تر بود ($P < 0.05$). این کاهش در اندازه حجم تومور و میزان مرگ نیز دیده شد. طبق یافته‌های پژوهش حاضر HSPV۰ در تعامل با تومور و ورزش استقامتی در نقش سیگنال تنظیمی عمل می‌کند. بدین ترتیب که میزان فعالیت این پروتئین تحت شرایط استرس و شرایط طبیعی متفاوت است. همچنین، به نظر می‌رسد ورزش منظم استقامتی و با شدت متوسط با کاهش میزان HSPV۰ در گونه‌های توموری، به عنوان مکمل و در کنار سایر روش‌های درمانی در بهبود درمان تومور مؤثر است.

واژگان کلیدی: پروتئین شوک گرمایی (HSPV۰)، تمرین استقامتی پیوسته، سرطان سینه، موش بальسی ماده

* E.mail: halinejad@modares.ac.ir

مقدمه

خانواده HSPV₀ در بطن زندگی سلولی قرار دارد و بخش مهمی از بازوی حمایتی پاسخ استرسی را تشکیل می‌دهد (۵). HSPV₀ در عملکرد ایمنی تومورهای سرطانی نیز نقش مهمی دارد؛ بدین ترتیب که کسب آنتی‌ژنهای سلولی و عرضه آنها به سلولهای مؤثر ایمنی را تسهیل می‌کند (۱۶).

HSPV₀، علاوه بر استرس گرمایی، در برابر سایر تحریکات استرس‌زایی که عموماً در واکنش با سلولهای سرطانی است از سلول محافظت می‌کند. مطالعات نشان می‌دهد کاهش سطح تظاهر HSPV₀ به شکل ویژه‌ای هم در مدل کشت سلولی و هم در مدل پیوندی تومور، باعث مرگ سلولهای سرطانی می‌شود (۱۱). افزایش بیان این پروتئین در سلولهای توموری نیز با افزایش تکثیر این سلولها، کاهش میزان تمایزپذیری، افزایش متاستاز گره لنفاوی، و کاهش بهبود سرطان سینه انسانی همراه است (۱۳). پژوهشگران بر این باورند که HSPV₀ نماد بقای سرطان است (۱۱، ۱۳).

ورزش و فعالیت بدنی دستگاه ایمنی بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این تأثیر هم در کارکرد و هم در تعداد اجزای سیستم ایمنی مشهود است. بسیاری از این تأثیرات گذرا و منعکس‌کننده تغییرات دینامیک خون با ورزش کوتاه‌مدت است. فراخوانی جامعه لنفوتیدی از ذخایر بافتی و آثار آنی و هورمونی ورزش نظیر رهایی کاتکولامینها، گلوکوکورتیکوئیدها، و هورمونهای ضد درد (مخدرهایی مثل انفکالینها) از این جمله است (۲). همچنین، نتایج مطالعات حیوانی نشان می‌دهد فعالیت سلولهای کشته و فعال‌شده با لنفوکاین^۱ در موشهای ورزشکار در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری دارد. در این موشها کثرت تومورهای

سینه‌ای نیز کمتر است (۶).

تأثیر فعالیت بدنی بر مقادیر HSPV₀ نمونه‌های انسانی و حیوانی نیز در برخی پژوهشها گزارش شده است. این تأثیر با تغییرات سایتوکینهای گردش خونی همراه است (۱). نتایج پژوهشی نشان می‌دهد ورزش نیز به مانند سایر محرکها به تغییرات متابولیکی و تولید HSPV₀ می‌انجامد (۳، ۴، ۸، ۱۵، ۱۸، ۲۰). با وجود این، به منظور بررسی رویکرد جدیدی که این پروتئین را نماد بقای سرطان معرفی کرده، بر آن شدیم تأثیر ورزش منظم استقامتی را که به شکل پیوسته و با شدت متوسط اجرا می‌شد بر میزان HSPV₀ موشهای هم‌نژادی بررسی کنیم که با استفاده از تومور پیوندی سرطانی شده بودند. حال سؤال این است که:

۱. آیا تغییرات HSPV₀ ناشی از ورزش استقامتی بر روند رشد یا مهار سلولهای سرطانی تأثیر دارد؟
۲. آیا ورزش استقامتی بر اندازه تومور سرطان سینه تأثیر دارد؟
۳. آیا ورزش استقامتی میزان مرگ ناشی از تومور سرطان سینه را در حیوانات به حداقل می‌رساند؟

روش‌شناسی

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که به شیوه میدانی و آزمایشگاهی انجام شد. بدین منظور تعداد ۸۰ سر موش بالبی ماده^۲ (۴ تا ۵ هفته، میانگین وزنی ۱۷/۶۷ گرم) از مؤسسه پاستور خریداری و به حیوان‌خانه دانشگاه تربیت مدرس منتقل شد. حیوانات به تعداد محدود و در قفسهای جداگانه نگهداری شدند (۱۰ سر موش در هر قفس بزرگ). اتاق نگهداری در دمای ۲۳ درجه سانتی‌گراد و میزان

1. Lymphokine-activated killer cells
2. Female balb/c mice

تای بعدی تا لحظه مرگ طبیعی به حیات خود ادامه دادند.

گروه استراحت - تومور - ورزش (RTE).^۴ این گروه ۶ هفته زندگی طبیعی داشت، ولی به دلیل اینکه پس از ابتلا به تومور باید در برنامه ورزشی شرکت می کردند، در ۲ هفته چهارم و به منظور آشنایی با دستگاه نوارگردان ۱۰ دقیقه در روز، ۵ روز در هفته، و ۲ هفته روی نوارگردان با سرعت پایین پیاده روی کردند. در پایان هفته هشتم موشها سرطانی شدند و پس از ۱ هفته ریکاوری، پروتکل تمرینی ۲ هفته اول و دوم گروه ETE را ۴ هفته انجام دادند. در پایان هفته چهارم ۱۰ موش کشته شدند و ۱۰ تای بعدی تا لحظه مرگ طبیعی به حیات خود ادامه دادند.

گروه استراحت - تومور - استراحت (RTR).^۵ این گروه ۸ هفته زندگی طبیعی داشتند. در پایان هفته هشتم موشها سرطانی شدند و به دنبال ۱ هفته ریکاوری بدون انجام هیچ گونه تمرینی به زندگی طبیعی خود ادامه دادند. در پایان هفته چهارم ۱۰ موش کشته شدند و ۱۰ تای بعدی تا لحظه مرگ طبیعی به حیات خود ادامه دادند.

روش و ابزار گردآوری اطلاعات نحوه ایجاد تومور

تومور مورد مطالعه از نوع آدنوکارسینوما^۶ موشی بود که از بدن موش حامل هم نژاد جدا شد و پس از بیهوش کردن حیوانات مورد مطالعه از طریق جراحی زیرجلدی به بدن آنها پیوند زده شد.

1. Libitum
2. Exercise- Tumor- Exercise
3. Exercise- Tumor- Rest
4. Rest- Tumor- Exercise
5. Rest- Tumor- Rest
6. Adenocarcinoma

رطوبت ۴۵ درصد تنظیم شد. دوره ۱۲ ساعته روشنایی - تاریکی نیز رعایت می شد. غذای حیوانات عبارت بود از آب و غذای معمول موش که به صورت آزاد و در اختیار^۱ تا پایان پروتکل در دسترس بود. تمامی موشها به مدت ۲ هفته با شرایط زندگی در حیوانخانه سازگار شدند و سپس پروتکل پژوهشی آغاز شد.

بدین منظور موشها به شکل تصادفی در چهار گروه ۲۰ تایی تقسیم شدند. در پایان پروتکل اجرایی از هر گروه تعداد ۱۰ موش برای سنجش متغیرهای پژوهشی کشته شد و ۱۰ تای بعدی به منظور بررسی میزان مرگ مطالعه شدند. ساعت اجرای تمرین در تمامی گروهها ثابت بود و روزهای شنبه، یکشنبه، سه شنبه، چهارشنبه، و پنجشنبه از ساعت ۸ صبح تا ۱ بعدازظهر انجام می شد.

گروه ورزش - تومور - ورزش (ETE).^۲ این گروه بر اساس پروتکل تمرینی کیو. لو و همکاران ۸ هفته تمرین استقامتی پیوسته انجام دادند. تمرینات در ۲ هفته اول با شدت ۵۰ درصد VO_{2max} شروع شد و در نهایت در هفته هشتم به ۷۵ درصد VO_{2max} رسید (۱۹). پس از ۸ هفته تمرین استقامتی پیوسته، حیوانات سرطانی شدند و به دنبال ۱ هفته ریکاوری، پروتکل تمرینی ۲ هفته اول و دوم را دوباره از ابتدا و به مدت ۴ هفته دیگر انجام دادند. در پایان هفته چهارم ۱۰ موش کشته شد و ۱۰ تای بعدی تا لحظه مرگ طبیعی به حیات خود ادامه دادند.

گروه ورزش - تومور - استراحت (ETR).^۳ برنامه تمرین ۸ هفته ای این گروه نیز مشابه گروه ETE بود. پس از ۸ هفته تمرین استقامتی پیوسته، موشها سرطانی شدند و به دنبال ۱ هفته ریکاوری بدون انجام هیچ گونه تمرینی به زندگی طبیعی خود ادامه دادند. در پایان هفته چهارم ۱۰ موش کشته شد و ۱۰

جدول ۱. برنامه تمرینی گروههای پژوهشی

شدت (VO ₂ max)	تکرار (روز در هفته)	زمان (دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)	متغیرهای تمرین	دوره تمرین
قبل از پیوند تومور					
-	-	-	استراحت	RTR	۲ هفته اول
-	-	-	استراحت	RTE	
۵۰	۵	۲۰	۱۵	ETR	
۵۰	۵	۲۰	۱۵	ETE	
-	-	-	استراحت	RTR	۲ هفته دوم
-	-	-	استراحت	RTE	
۶۱	۵	۳۰	۱۸	ETR	
۶۱	۵	۳۰	۱۸	ETE	
-	-	-	استراحت	RTR	۲ هفته سوم
-	-	-	استراحت	RTE	
۶۸	۵	۴۰	۲۰	ETR	
۶۸	۵	۴۰	۲۰	ETE	
-	-	-	استراحت	RTR	۲ هفته چهارم
-	۵	۱۰	پیاده روی	RTE	
۷۵	۵	۶۰	۲۲	ETR	
۷۵	۵	۶۰	۲۲	ETE	
بعد از پیوند تومور					
-	-	-	استراحت	RTR	۲ هفته اول
۵۰	۵	۲۰	۱۵	RTE	
-	-	-	استراحت	ETR	
۵۰	۵	۲۰	۱۵	ETE	
-	-	-	استراحت	RTR	۲ هفته دوم
۶۱	۵	۳۰	۱۸	RTE	
-	-	-	استراحت	ETR	
۶۱	۵	۳۰	۱۸	ETE	

اندازه گیری HSPV₀

بردن تأثیر کوتاه مدت فعالیت ورزشی، ۲۴ ساعت پس از پایان پروتکل تمرینی و به منظور از بین پس از آخرین تمرین، موشها کشته شدند. طحال

به منظور بررسی تأثیر برنامه ورزشی بر میزان HSPV⁰، برای توصیف حجم تومور در گروه‌های مختلف از روش آماری آنالیز واریانس یک راه^۱، و برای ارزیابی میزان مرگ از روش آماری کاپلان‌مایر^۲ استفاده شد.

یافته‌ها

پژوهش حاضر به منظور بررسی اثر تمرین استقامتی پیوسته بر میزان HSPV⁰ در موش‌های مبتلا به تومور سرطان سینه انجام شد. خلاصه یافته‌های این پژوهش در جدول ۲ نمایش داده شده است. طبق نتایج آماری میزان HSPV⁰ در گروه‌های ورزشی پایین‌تر از گروه‌های استراحتی بود و این کاهش در گروه‌هایی که پس از ابتلا به تومور فعالیت ورزشی را ادامه داده بودند کمتر نیز بود. نتایج آزمون تحلیل واریانس که در جدول ۳ آمده نشان می‌دهد بین گروه‌های RTE و ETE و RTR در میانگین توزیع این پروتئین اختلاف معناداری وجود دارد. طبق یافته‌های پژوهش حاضر میانگین اندازه حجم تومور در گروه‌های ETE و RTE پایین‌تر از دو گروه بعدی بود. هرچند این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود، اثر بخشی فعالیت ورزشی استقامتی و با شدت متوسط در کاهش پیشرفت رشد تومور را نشان داد. نتایج پژوهشی نشان داد ورزش استقامتی منظم و با شدت متوسط میانگین و میانه زمان بقا را در موش‌های مبتلا به تومور سرطان سینه افزایش می‌دهد (شکل ۱). بیشترین مقدار این متغیر به گروه ETE تعلق داشت که اختلاف نزدیک به معناداری را با گروه‌های استراحتی نشان می‌داد (جدول ۴).

حیوانات جدا شد و از سلول‌های طحال لایزت به دست آمد. با استفاده از هاون شیشه‌ای بافت طحال له شد و در محیط کشت RPMI واجد آنتی‌پروتناز سانتریفوژ شد. سپس با استفاده از بافر لیزکننده چندین بار سلول‌ها شستشو داده شد و در نهایت مایع رویی در حجم‌های کوچک ۲۰۰ میکرولیتر فریز شد. بعد از جمع‌آوری همه نمونه‌ها تست ال‌آیزا جهت سنجش HSPV⁰ انجام شد.

اندازه‌گیری حجم تومور

به دنبال پیوند و پیدایش تومور و تا پایان هفته چهارم (روز کشتار)، هر دو روز یکبار طول و عرض تومور با کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری و میزان آن با استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور $[Tumor\ Volume = (length * (width)^2) / 2]$ تعیین شد. عدد محاسباتی روز آخر به عدد محاسباتی روز اول تقسیم شد و مقدار نهایی حجم تومور برای هر موش به دست آمد (۶).

بررسی میزان مرگ

پس از ایجاد تومور از هر گروه تعداد ۱۰ موش انتخاب و موش‌های پیوندی مربوط به هر گروه پژوهشی به طور جداگانه داخل قفس مجزا نگهداری شد. با نگهداری هر موش در یک قفس، تمامی متغیرهای مزاحم نظیر خورده شدن تومور کنترل می‌شد و مرگ حیوان طبیعی جلوه می‌نمود. فاصله زمانی بین پیوند تومور تا روز مرگ طبیعی ثبت شد. سپس، از طریق روش آماری میانگین و میانه زمان بقا به دست آمد و بین گروه‌ها مقایسه شد.

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات

برای توصیف داده‌ها از روش‌های آمار توصیفی

1. One-Way ANOVA
2. Kaplan Meier

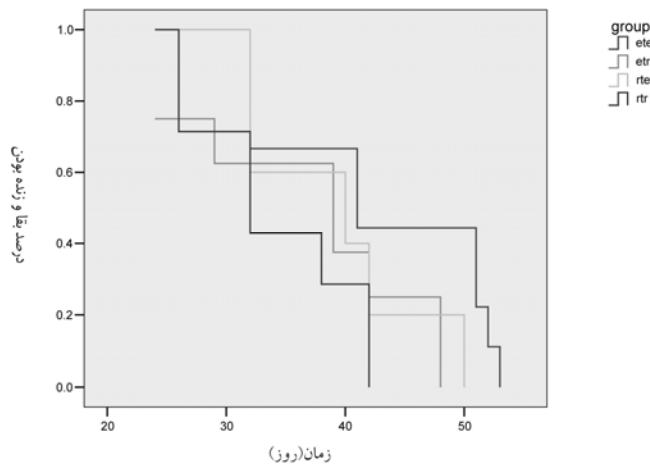
جدول ۲. خلاصه یافته‌های پژوهشی

میانگین زمان بقا (روز)	میانة زمان بقا (روز)	حجم تومور (میلی متر مکعب)	HSPV۰ (نانوگرم در میلی لیتر خون)	متغیر / گروه
۳۴	۳۲	۸,۱۳	۳,۹۸	RTR
۳۹,۲	۴۰	۶,۰۲	۳,۰۲	RTE
۳۶,۶	۳۹	۱۰,۱۳	۳,۴۹	ETR
۴۲,۷	۴۱	۶,۵۷	۳,۱۷	ETE

جدول ۳. نتایج آزمون آنالیز واریانس برای مقایسه میانگین توزیع HSPV۰ در گروه‌های مختلف پژوهشی

۹۵ درصد فاصله اطمینان		سطح معناداری (P value)	تفاوت میانگینها	گروه
حد بالا	حد پایین			
۰,۲۸۵	۱,۶۵۹	۰,۰۰۷°	۰,۹۷۲۱۶۷	RTR RTE
-۰,۱۵۸	۱,۱۴۴	۰,۱۳۳	۰,۴۹۲۹۳۰	ETR
۰,۱۵	۱,۴۸۵	۰,۰۱۸°	۰,۸۱۷۸۹۸	ETE
-۱,۶۵۹	-۰,۲۸۵	۰,۰۰۷°	۰,۹۷۲۱۶۷	RTE RTR
-۱,۱۳	۰,۱۷۲	۰,۱۴۴	۰,۴۷۹۲۳۷	ETR
-۰,۸۲۱	۰,۵۱۳	۰,۶۴۱	۰,۱۵۴۲۶۸	ETE
-۱,۱۴۴	۰,۱۵۸	۰,۱۳۳	۰,۴۹۲۹۳۰	ETR RTR
-۰,۱۷۲	۱,۱۳۰	۰,۱۴۴	۰,۴۷۹۲۳۷۵	RTE
-۰,۳۰۶	۰,۹۵۶	۰,۳۰۲	۰,۳۲۴۹۶۸	ETE
-۱,۴۸۵	-۰,۱۵	۰,۰۱۸°	۰,۸۱۷۸۹۸	ETE RTR
-۰,۵۱۳	۰,۸۲۱	۰,۶۴۱	۰,۱۵۴۲۶۸	RTE
-۰,۹۵۶	۰,۳۰۶	۰,۳۰۲	۰,۳۲۴۹۶۸	ETR

* معناداری در سطح خطای آلفای ۵ درصد ($\alpha = 0,05$)



شکل ۱. بافت‌نگار منحنی بقا

جدول ۴. نتایج آزمون کاپلان مایر و لوگ‌رنک برای مقایسه میانگین زمان بقا در گروه‌های مختلف پژوهشی

RTR		RTE		ETR		ETE		گروه
مجذور خی	سطح معناداری	مجذور خی	سطح معناداری	مجذور خی	سطح معناداری	مجذور خی	سطح معناداری	
		۱,۱۱۱	۰,۲۹۲	۰,۷۵۸	۰,۳۸۴	۳,۷۴۴	۰,۰۶۳	RTR
۱,۱۱۱	۰,۲۹۲			۰,۳۷۵	۰,۵۴۰	۱,۹۸۴	۰,۱۵۹	RTE
۰,۷۵۸	۰,۳۸۴	۰,۳۷۵	۰,۵۴۰			۳,۱۲۱	۰,۰۷۷	ETR
۳,۷۴۴	۰,۰۶۳	۱,۹۸۴	۰,۱۵۹	۳,۱۲۱	۰,۰۷۷			ETE

پرسی معناداری در سطح خطای آلفای ۵ درصد ($\alpha=0.05$)

متفاوتی را در شرایط طبیعی و شرایط ایجاد تومور نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد این پروتئین نیز در تعامل با شرایط استرس همچون سیگنال تنظیمی عمل می‌کند. تغییرات ناشی از اجرای برنامه ورزشی این پروتئین نشان داد افزایش احتمالی آن قبل از ایجاد تومور و کاهش قطعی آن بعد از ایجاد تومور در تعامل با عناصر سیستم ایمنی است. به عبارت دیگر، در شرایط طبیعی و قبل از پیوند تومور، ورزش استقامتی همچون محرک فیزیولوژیکی - اگر موجب القای این پروتئین شده باشد - افزایش این

بحث

HSPV۰ در سطح سلول سرطانی حضور دارد و شناساننده مولکولها در سلولهای کشنده طبیعی است. HSPV۰ حضور آنتی ژن، فعال سازی سلولهای لنفوسیتی، تولید سایتوکاین، و کشتار سلولهای کشنده طبیعی را تنظیم می‌کند. همچنین، این پروتئین مجموعه فوق را در موقعیت منحصر به فردی قرار می‌دهد تا در برابر استرس فیزیولوژیکی پاسخهای درون و برون سلولی حاصل شود (۲۲). طبق یافته‌های این پژوهش HSPV۰ رویکردهای

ورزش استقامتی سطح سیستمیک این پروتئین کاهش یافت. سازوکار دقیق کاهش این پروتئین که به دنبال فعالیت ورزشی روی داد هنوز واضح نیست. اهمیت اجرای ورزش منظم استقامتی و با شدت متوسط پس از ایجاد تومور موضوع دیگری است که در این پژوهش دیده شد. با فرض افزایش نسبی این پروتئین در گروه‌های پژوهشی ETE و ETR که به دنبال اجرای ۸ هفته‌ای ورزش استقامتی روی داده است، اجرای مجدد فعالیت ورزشی با رویکردی متفاوت و به عنوان مکمل درمانی موجب کاهش این پروتئین در گروه ETE شده است. ولی، در گروه ETR، به دلیل توقف برنامه ورزشی، تغییر محسوسی ایجاد نشده است. این یافته همان فرایندی است که امروزه متخصصان بالینی سعی دارند تا در درمان سرطانهای مختلف به آن دست یابند.

پژوهشگران به کمک روشهای مختلف درمانی در تلاش‌اند تعادل بین توزیع پروتئینهای شوک گرمایی را حفظ کنند، بدین شکل که بیشتر روشهای درمانی در صدد کاهش میزان HSPV۰ در سلولهای توموری است (۱۰).

طبق یافته‌های پژوهشی حاضر و با مقایسه گروه‌های RTR با RTE و ETE با ETR مشاهده می‌شود برنامه ورزشی بعد از ایجاد تومور اثربخشی خود را در کاهش میزان این پروتئین نشان می‌دهد. همچنان که در نتایج پژوهشی دیده می‌شود، در موشهای گروه RTE علی‌رغم نداشتن سابقه قبلی فعالیت ورزشی (قبل از ایجاد تومور) با وارد کردن ورزش به عنوان متغیر مستقل میزان HSPV۰ کاهش یافت. در حالی که، در گروه ETR عکس این مطلب اتفاق افتاد و دوره استراحتی بعد از ایجاد تومور به

پروتئین در نقش سیگنال تنظیمی، حساسیت و هوشیاری عناصر سیستم ایمنی نسبت به سایر استرسهای فیزیولوژیکی را بالا برده است (۲۱) و به دنبال ایجاد تومور و با اجرای مجدد فعالیت ورزشی با شدت متوسط، میزان این پروتئین در جهت انهدام تومور و به نفع بدن کاهش یافته است.

یافته‌های پژوهشی اخیر نشان داد فرایند جلوگیری از مرگ سازمان‌یافته سلول^۱ که با پروتئین HSPV۰ تسهیل می‌شود فقط مختص سلولهای طبیعی نیست، بلکه این فرایند در سلولهای توموری نیز دیده می‌شود (۱۷، ۱۱). هم‌زمانی و چندبعدی بودن فعالیت این پروتئین که هم در نقش سیگنال خطر برای سلولهای ایمنی ظاهر شده و جامعه لنفوسیتی را به منطقه آسیب‌دیده فرامی‌خواند و هم با مشارکت در تاب خوردن پلی‌پپتیدهای نوسنتز، تشکیل مجموعه‌های پروتئینی، انتقال پروتئینها از عرض غشای سلولی و انتقال آنها به سیستم پروتوزوم - لیزوزوم قابلیت سلولهای توموری در چیره شدن به پروتئینهای تخریب‌شده را افزایش می‌دهد و بازتوانی این سلولها را تسریع می‌بخشد (۱۳، ۱۶).

طبق یافته‌های پژوهشی حاضر، به نظر می‌رسد بین تظاهر HSPV۰ و فعالیت سلولهای ایمنی تنظیم منفی وجود دارد. بدین شکل که با شروع استرس، این پروتئین موجب فراخوانی جامعه لنفوسیتی می‌شود و میزان تظاهر سایتوکاینهای ایمنی را بالا می‌برد. در مرحله بعدی و به دنبال افزایش فعالیت سلولهای ایمنی از مقدار و میزان فعالیت این پروتئینها کاسته می‌شود. این کاهش حداقل در مورد رویکرد دوم فعالیت این پروتئینها، یعنی کمک به بازتوانی سلولهای توموری، در پژوهش حاضر دیده شد. بدین ترتیب که در پایان پروتکل و بعد از اجرای

1. Antiapoptotic function

منظم استقامتی چگالی ماکروفاژها و نوتروفیل‌های داخل توموری به‌ویژه در مرحله اول رشد تومور کاهش می‌یابد. وجود عوامل التهابی نظیر ماکروفاژها و نوتروفیلها در داخل تومور دو نقش متفاوت را بازی می‌کند. از یک سو، این عناصر توانایی انهدام سلولهای توموری را دارد. از سوی دیگر، با تولید فاکتورهای رشدی و مویرگ‌زایی موجب تسریع رشد و تکثیر تومور می‌شود. بر این اساس، اگر چه کاهش این عوامل التهابی اندازه نهایی تومور را تغییر نمی‌داد، رشد و از همه مهم‌تر رگرسیون رشد تومور را به تأخیر می‌انداخت (۱۲).

این موضوع در پژوهش حاضر نیز دیده شد. نتایج پژوهشی حاضر نشان داد به دنبال ایجاد تومور، اجرای برنامه منظم ورزش استقامتی و با شدت متوسط که در گروه‌های ورزشی دنبال می‌شد حجم تومور را در مقایسه با موشهای گروه استراحت کاهش داد. هر چند این کاهش، اختلاف معناداری را با گروه‌های دیگر نشان نمی‌داد، اثر ورزش در کاهش میزان رشد تومور و افزایش زمان بقا را نشان داد. به نظر می‌رسد کاهش حجم تومور در گروه‌های RTE و ETE با کاهش میزان HSPV₀ نیز ارتباط داشته باشد. این پروتئین به عنوان نماد بقای سرطان به رشد و نمو سلولهای توموری کمک می‌کند. طبق یافته‌های این پژوهش به نظر می‌رسد ورزش استقامتی بعد از ایجاد تومور با کاهش میزان HSPV₀ موجب تخریب درون سلولی و مهار تکثیر سلولهای توموری می‌شود و از میزان رشد آن می‌کاهد.

طبق یافته‌های پژوهش حاضر، ورزش منظم استقامتی و با شدت متوسط میانگین و میانه زمان بقا را در گروه‌های ورزشی بالا برد. هر چند این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود، اهمیت اجرای برنامه

ماندگاری این پروتئین کمک کرد. لذا، به نظر می‌رسد بعد از ایجاد تومور فعالیت ورزشی چه در گروه ورزشی و چه در گروه غیر ورزشی اهمیت بیشتری پیدامی‌کند. با وجود این، سابقه ورزشی نیز در پیشرفت درمان تومور اهمیت دارد، چرا که در گروه ETR در مقایسه با گروه RTR میزان HSPV₀ پایین‌تر بود.

هر چند این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود، آمادگی عناصر سیستم ایمنی و مقاومت بدن در برابر نفوذ عامل بیگانه را نشان داد. بر پایه یافته‌های پژوهشی، برنامه منظم ورزشی در بیماران مبتلا به سرطانهای پیشرفته به افزایش سطوح فعالیت افراد بدون افزایش در سطح خستگی انجامید. کاهش اضطراب، افزایش کیفیت زندگی، و حس رضایت به دلیل افزایش سطح فعالیت در بیماران از جمله نتایج دیگر این برنامه بود. پژوهشگران بر این باورند ورزش نه تنها ممکن است در بیماران سرطانی تحت درمان مؤثر باشد، بلکه در مبتلایان به سرطان پیشرفته که تحت مراقبت تسکینی هستند نیز ممکن است مؤثر واقع شود (۱۸). پژوهشگران با بررسی تأثیر ورزش استقامتی منظم بر عملکرد زنان مبتلا به سرطان سینه به این نتیجه رسیدند که برنامه طراحی شده ایمن، کارا، و قابل تحمل می‌تواند رژیم درمانی مکمل و جامع در درمان سرطان سینه استفاده شود (۹). نتایج پژوهش حاضر نیز نشان داد ورزش منظم استقامتی که با شدت متوسط اجرا می‌شود در به تأخیر انداختن متاستاز و مرگ ناشی از تکثیر سلولهای توموری مؤثر است.

کاهش میزان حجم تومور به دنبال فعالیت منظم ورزشی که در پژوهش حاضر دیده شد در مطالعات دیگر پژوهشگران نیز مشاهده شده است (۶، ۱۰، ۱۲). پژوهشگران بر این باورند که با اجرای ورزش

برنامه خود داشت و حتی اجرای ورزش استقامتی نیز به تنهایی نتوانست اختلاف معناداری ایجاد کند (۱۰).

نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد، علی‌رغم تأثیر ورزش استقامتی در کاهش میزان HSPV₀ و کاهش حجم تومور در موشهای مبتلا به تومور سرطان سینه، این برنامه به تنهایی قادر نیست تغییرات معناداری در منحنی بقا ایجاد کند. با توجه به نتایج این پژوهش و مقایسه آن با مطالعات سایر پژوهشگران، به نظر می‌رسد ورزش منظم استقامتی و با شدت متوسط با کاهش میزان HSPV₀ در گونه‌های توموری نقش مکمل و در کنار سایر روشهای درمانی بیشترین تأثیر را در بهبود درمان تومور و رویکردهای ایمنی دارد.

ورزشی را در بیماران مبتلا به تومور نشان می‌داد. بر پایه نظر پژوهشگران ترکیبی از مصرف داروهای ضد تومور و اجرای ورزش استقامتی منظم قادر به ایجاد تغییرات معنادار در این فاکتور است.

پژوهشگران در بررسی این فرضیه، تأثیر داروی ضد توموری^۱ به تنهایی، تأثیر ورزش استقامتی به تنهایی، و تأثیر ترکیبی از برنامه ورزش استقامتی با داروی ضد توموری را بر میزان رشد تومور، منحنی بقا، و فعالیت لنفوسیت‌های سایتوتوکسی موشهای بالب‌سی بررسی کردند. نتایج پژوهشی نشان داد تأخیر در رشد تومور تا رسیدن به حد تعیین شده در گروهی که دارو مصرف می‌کرد و نیز در گروه ترکیبی ورزش با دارو بیشتر از گروهی بود که تنها ورزش استقامتی انجام می‌داد. منحنی بقا نیز فقط در گروهی معنادار بود که ترکیب ورزش با دارو را در

1. Doxorubicin

آنتی‌بیوتیکی با آثار ضد بدخیمی که به DNA متصل می‌شود و ساخت اسید نوکلئیک را مهار می‌کند.

منابع

1. Bautmans, I.; R. Njemini; S. Vasseur; H. Chabert, L. Moens, C. Demanet, T. Mets (2005). "Biochemical changes in response to intensive resistance exercise training in the elderly". *Gerontology*. 51(4):253-65.
2. Brines, R.; L. Hoffman-Goetz, B.K. Pedersen (1996). "Can you exercise to make your immune system fitter?". *Immunol Today*. 17:252-3.
3. Febbraio, M.A. and I. Koukoulas (2000). "HSP72 gene expression progressively increases in human skeletal muscle during prolonged, exhaustive exercise". *J Appl Physiol*. 89: 1055-1060.
4. Fehrenbach, E.; F. Passek, A.M. Niess, H. Pohla, C. Weinstock, H. Dickhuth and H. Northoff (2000). "HSP expression in human leukocytes is modulated by endurance exercise". *Med Sci Sports Exerc*. 32: 592-600.
5. Georgopolis, C.; and W.J. Welch (1993). "Role of the major heat shock proteins as molecular chaperones". *Annu. Rev. Cell Biol*. 9: 601-634.
6. Hoffman-Goetz, L.; K.M. May, Y. Arumugam (1994). "Exercise training and mouse mammary tumor metastasis". *Anticancer Res*. 14:2627-32.
7. Hutnick, N.A.; N.I. Williams, W.J. Kraemer, E. Orsega-Smith, R.H. Dixon, A.D. Bleznak, A.M. Mastro (2005). "Exercise and lymphocyte activation following chemotherapy for breast cancer". *Med Sci Sports Exerc*. 37(11):1827-35.
8. Kevin, C. Kregel (2002). "Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance". *J Appl Physiol*. 92: 2177-2186.
9. Kolden, G., et al. (2002). "A pilot study of group exercise training (GET) for women with primary breast cancer". *Feasibility and Health Benefits, Psycho - Oncology*. 11: 447 - 456.
10. Lee, W. Jones; D. Eves Neil and R. Mackey John (2005). "Effects on exercise training on antitumor efficacy of Doxorubicin in MDA-MB-231 breast cancer Xenografts". *American Association for Cancer Research. Clin cancer Res*. 11(18):221-30.
11. Mads Daugaard, Marja Jaattela (2005). "Hsp 70-2 is required for tumor cell growth and survival". *Cell Cycle*. 4(7):877-880.
12. Mark R. Zielinski, Melissa Muenchow, Matthew A. Wallig, Peggy L. Horn and Jeffrey A. Woods. (2004). "Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization". *J Appl Physiol*. 96:2249-2256.
13. Mikkel Rohde, Mads Daugaard, Mette Hartvig Jensen, Kristian Helin, Jesper Nylandsted and Marja Jäättelä. (2005). "Members of the heat-shock protein 70 family promote cancer cell growth by distinct mechanisms". *Genes & Dev*. 19: 570-582.
14. Moseley, P.L. (2000). "Exercise, stress, and the immune conversation". *Exerc Sport Sci Rev*. 28: 128-132.
15. Nieman, D.C.; V.D. Cook, D.A. Henson, J. Suttles, W.J. Rejeski, P.M. Ribisl, O.R. Fagoaga, S.L. Nehlsen-Cannarella (1995). "Moderate exercise training and natural killer cell cytotoxic activity in breast cancer patients". *Int J Sports Med*. 16(5):334-7.
16. Noessner, E.; R. Gastpar, V. Milani, A. Brandl, P.J. Hutzler, M.C. Kuppner, M. Roos and et al. (2002). "Tumor-derived heat shock protein 70 peptide complexes are cross-presented by human dendritic cells". *J. Immunol*. 169: 5424-5432.
17. Nylandsted, J and et al. (2004). "Heat shock protein 70 promotes cell survival by inhibiting lysosomal membrane permeabilization". *J Exp Med*. 2000:425-35.
18. Porock, D. and et al. (2000). "An Exercise Intervention for Advanced Cancer Patients Experiencing Fatigue". a Pilot Study. *Journal of Palliative Care*. 16(3): 30 - 36.
19. Q. Lu; M.A. Ceddia, E.A. Price, S.M. Ye, and J.A. Woods (1999). "Chronic exercise increases macrophage-mediated tumor cytolysis in young and old mice". *Am. J. Physiol*. 276 (Regulatory

- Integrative Comp. Physiol.* 45): R482–R489.
20. Samelman, T.R. (2000). "Heat shock protein expression is increased in cardiac and skeletal muscles of Fischer 344 rats after endurance training". *Exp Physiol.* 85: 92–102.
 21. Shahrokhi, Somayeh; F. Shabkhiz; Mohammad Taghikhani; Zuhair M. Hassan; Shahram Shahabi (2006). "The Effect of Continuous and Interval Exercise on the Expression of Heat Shock Proteins In Animal Model. Department of Immunology". School of Medical Sciences, University of Tarbiat Modarres, Tehran, Iran.
 22. Todryk, S.; A. Melcher; N. Hardwick; E. Linardakis; A. Bateman; M. Colombo; A. Stoppacciaro and R. Vile (1999). "Heat shock protein 70 induced during tumor cell killing induces Th1 cytokines and targets immature dendritic cell precursors to enhance antigen uptake". *J Immunol*, 163: 1398–1408.