

تأثیر فعالیت ورزشی قبل و بعد از ابتلاء به سرطان پستان بر میزان Bax و Bcl-2 بافت قلب در موش‌های ماده

زینب ابراهیم‌پور^۱، مقصود پیری^۲، حسن متین‌همایی^۳، پروین فرزاتگی^۴

چکیده

مقدمه: سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان در میان زنان است. خطر مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی در افراد مبتلا به سرطان پستان بیشتر است. فعالیت ورزشی هوازی در پیشگیری و درمان این بیماری‌ها مؤثر است. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات فعالیت هوازی شنا قبل و بعد از ابتلاء به سرطان پستان بر میزان Bax و Bcl-2 بافت قلبی در موش‌های ماده انجام گرفت.

روش بررسی: ۵۶ سر موش ماده نژاد بالب سی به صورت تصادفی به دو گروه فعال و غیرفعال تقسیم شدند. گروه فعال قبل از ابتلاء به سرطان پستان به مدت ۴ هفته، هفته‌ای ۳ روز و روزانه ۳۰ دقیقه در مخزن آب شنا کردند. گروه غیرفعال قبل از ابتلاء به سرطان هیچ گونه فعالیت ورزشی انجام ندادند. هر دو گروه فعال و غیرفعال پس از سرطان به طور جداگانه به چهار زیرگروه الف) ادامه دادن تمرین، ب) استراحت، ج) تزریق داکسوروبیسیسین و د) تمرین-داکسوروبیسیسین تقسیم شدند. در نهایت میزان Bax و Bcl-2 بافت قلب، به عنوان شاخص‌های آپوپتوزی مورد سنجش قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که میزان Bax و Bcl-2 بافت قلب در گروهی که قبل و بعد از ابتلاء به سرطان پستان فعالیت هوازی شنا انجام داده بودند نسبت به گروهی که هیچ گونه فعالیت ورزشی نداشتند به ترتیب افزایش و کاهش معناداری دارند.

بحث و نتیجه‌گیری: فعالیت ورزشی شنا قبل و بعد از ابتلاء به سرطان پستان بر میزان Bax و Bcl-2 بافت قلبی در موش‌های مبتلا به سرطان تأثیر مثبتی دارد. بنابراین فعالیت ورزشی هوازی شنا که به طور منظم انجام می‌شود ممکن است به افزایش بقای سلول‌های قلبی در افراد مبتلا به سرطان پستان منجر شود.

کلمات کلیدی: پروتئین Bax، ژن bcl-2، سرطان پستان، شنا، میوکارد

(سال نوزدهم، شماره سوم، پاییز ۱۳۹۶، مسلسل ۶۰)
تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۱/۱۱

فصلنامه علمی پژوهشی ابن سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهجا
تاریخ دریافت: ۹۵/۸/۲۲

۱. دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزش قلب و عروق و تنفس، تهران، ایران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی
۲. استاد، تهران، ایران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، دانشکده تربیت بدنی، گروه فیزیولوژی ورزشی (مؤلف مسئول) m.peeri@iauctb.ac.ir
۳. دانشیار، تهران، ایران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، دانشکده تربیت بدنی، گروه فیزیولوژی ورزشی
۴. دانشیار، ساری، ایران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری، دانشکده علوم انسانی

مقدمه

شایع‌ترین نوع سرطان بدخیم در میان زنان سرطان پستان است [۱] که فقط یک درصد از مبتلایان به این نوع سرطان، شانس زنده ماندن دارند [۲]. در ایران، سرطان سومین علت مرگ و میر است و ۳۲٪ از زنان ایرانی مبتلا به سرطان پستان هستند که پس از ۴۰ تا ۴۵ سالگی اولین علت مرگ و میر شناخته شده است [۳، ۴]. پس از ابتلاء زنانی که از سرطان پستان جان سالم بدر می‌برند در معرض خطر مرگ و میر بیشتر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی در مقایسه با زنانی که به سرطان پستان دچار نشده‌اند قرار دارند [۵]. عوامل خطرزای قلبی-عروقی در این افراد افزایش یافته، همچنین آسفتگی سبک زندگی مرتبط با درمان سرطان نیز سهم مهمی در این افزایش دارد [۶]. از سوی دیگر شیمی‌درمانی برای درمان سرطان پستان در یک تا دو سوم از زنان، منجر به یائسگی خواهد شد [۷]، که باز هم افزایش بیشتر خطر قلبی-عروقی را به همراه دارد.

با توجه به آمارهای ذکر شده در منابع معتبر، بروز سرطان رو به افزایش است. پژوهشگران با تولید داروهای مختلف که برای درمان سرطان به کار می‌روند گامی بلند در زمینه درمان سرطان برداشته‌اند. آنها به دنبال کشف بهترین روش برای پیشگیری و درمان سرطان پستان هستند. این در حالی است که روش‌های پیشگیری از سرطان که به طور عمده به سبک زندگی صحیح مرتبط هستند بسیار مورد توجه است. درمان بیمار پس از ابتلاء به سرطان یک دستاورد مهم پزشکی محسوب می‌شود. فعالیت ورزشی یکی از روش‌هایی است که هم در پیشگیری و هم در درمان مؤثر است [۸]. چنانچه کاهش حجم تومور به دنبال فعالیت ورزشی منظم گزارش شده و همچنین فعالیت ورزشی منجر به تأخیر در رشد تومور بوده است [۹]. فعالیت ورزشی به دو بخش عمده قابل تقسیم است: یک بخش از فعالیت ورزشی که پس از ابتلاء به سرطان انجام می‌شود در واقع به درمان کمک خواهد کرد، اما بخش مهم‌تر فعالیت ورزشی که قبل از ابتلاء به سرطان انجام خواهد شد و

نقش حفاظتی در برابر سرطان را بر عهده دارد. هنوز به درستی نمیدانیم که فعالیت ورزشی قبل از ابتلاء به سرطان به چه میزان اثرات مضر سرطان را کاهش داده و چه نقشی در پیشگیری و درمان مبتلایان به سرطان پستان دارد. از سوی دیگر ثابت شده که تمرینات ورزشی هوازی در پیشگیری از بیماری‌های قلبی-عروقی و مرگ و میر ناشی از این بیماری‌ها نقش مؤثری دارند [۱۰].

بیشتر مطالعات در زمینه فعالیت ورزشی و سرطان، نقش پیشگیرانه فعالیت ورزشی از کاردیوتوکسیسیتی در چوندگان را با استفاده از داکسوروبیسیسین^۱ بررسی نموده و یک گروه تحت درمان با فعالیت ورزشی را با یک گروه تحت درمان کم تحرک مقایسه کرده‌اند [۱۱]. داروهای تجویزی برای زنان مبتلا به سرطان پستان به دو گروه داروهای هورمونی و داروهای سایتوتوکسیک طبقه‌بندی می‌شود. آنتراسایکلین‌ها زیرمجموعه داروهای سایتوتوکسیک به حساب می‌آیند که شامل داروهای داکسوروبیسیسین^۲، اپی‌روبیسیسین^۳، میتوزانترون^۴ و جمستیبین^۴ می‌شود [۱۱]. از مهمترین داروهای ضدسرطان داکسوروبیسیسین است که به طور گسترده‌ای در درمان سرطان پستان مورد استفاده قرار می‌گیرد و اخیراً به عنوان مؤثرترین دارو در درمان سرطان متاستاتیک پستان به کار رفته است. از عوارض جانبی درمان با داکسوروبیسیسین در بیماران مبتلا به سرطان، کاردیوتوکسیسیتی است [۱۲]. آسیب حاد بلافاصله پس از درمان اتفاق افتاده و شاید باعث آریتمی موقت در عملکرد بطن چپ و پریکاردیت شود. آسیب مزمن ۲۰ تا ۴۰ سال پس از مصرف داکسوروبیسیسین بروز کرده و باعث کاردیومیوپاتی می‌شود [۱۳]. داکسوروبیسیسین با تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن باعث آسیب به غشاء میتوکندری، رها شدن سیتوکروم C و در نهایت القاء آپوپتوز در

1. Doxorubicin
2. Epirubicin
3. Mitoxantrone
4. Gemcitabine

و بعد از ابتلاء به سرطان پستان بر میزان Bax و Bcl-2 بافت قلب در موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان انجام گرفت.

روش بررسی

مطالعه تجربی حاضر بر روی ۵۶ سر موش ماده نژاد بالب سی با سن ۵ هفته‌ای با میانگین وزنی ۲۰-۱۵ گرم انجام شد. شرایط نگهداری موش‌ها یکسان بود به گونه‌ای که در طی مطالعه، در قفس‌های پلی‌اتیلنی در دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت $55 \pm 5\%$ و حفظ چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شدند و آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند.

موش‌ها پس از دو هفته آشنایی با شرایط زندگی در حیوانخانه و پروتکل تمرین، به صورت تصادفی به دو گروه فعال و غیرفعال تقسیم شدند. گروه فعال به مدت ۴ هفته، هفته‌ای ۳ روز و روزانه ۳۰ دقیقه در مخزن آب، با دمای 32 ± 2 درجه سانتی‌گراد فعالیت ورزشی شنا را انجام دادند. گروه غیرفعال در این مدت هیچگونه فعالیت ورزشی انجام ندادند. پس از ۴ هفته، یک میلیون سلول توموری (که از مرکز ملی ذخایر ژنتیک ایران خریداری شده بودند) به صورت زیر جلدی به ناحیه بالای ران سمت راست تزریق شدند. برای تعیین حجم تومور، طول و عرض آن به صورت هفتگی با کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری شد و با استفاده از فرمول محاسباتی، حجم تومور تعیین شد. سپس هر دو گروه فعال و غیرفعال به طور جداگانه به چهار زیر گروه الف) ادامه دادن تمرین، ب) قطع تمرین، ج) تزریق داروی شیمی‌درمانی داکسوروبیسیسین و د) تمرین-داکسوروبیسیسین طبقه‌بندی شدند. گروه تمرین پس از سرطانی شدن، به منظور مطالعه پیگیری اثرات فعالیت ورزشی، همچنان به تمرینات خود به مدت ۶ هفته دیگر ادامه دادند. گروه ب) یا گروه استراحت، پس از سرطانی شدن هیچ گونه فعالیت ورزشی انجام ندادند و تنها به استراحت پرداختند. گروه ج) یا گروه داروی شیمی‌درمانی، پس از ابتلاء به سرطان داروی داکسوروبیسیسین را به مدت ۶ هفته به میزان ۲ میلی‌گرم به ازاء

کاردیومیوسیت‌ها می‌شود [۱۴]. رها شدن سیتوکروم C توسط خانواده پروتئین‌های Bcl-2 که در غشاء داخلی میتوکندری واقع‌اند، کنترل می‌شود [۱۵]. پروتئین‌های خانواده Bcl-2 از دو گروه آنتی‌آپوپتوتیک و پروآپوپتوتیک تشکیل شده‌اند. گروه آنتی‌آپوپتوتیک شامل Bcl-2 و Bcl-XL است که از آزاد شدن سیتوکروم C به درون سیتوزول جلوگیری می‌کند و گروه پروآپوپتوتیک از Bid، Bax و Bad تشکیل شده است که موجب آزاد شدن سیتوکروم C از میتوکندری به سیتوزول می‌شوند. سرنوشت نهایی سلول توسط نسبت Bax به Bcl-2 تعیین می‌شود. بدین صورت که افزایش نسبت Bax به Bcl-2 سبب میل سلول به سمت آپوپتوز و عکس آن مانع از پیشرفت آپوپتوز می‌شود [۱۶]. برخی نشان دادند که داکسوروبیسیسین، فیروز درون میوکارد را افزایش می‌دهد و موجب کاهش بیان ژن Bcl-2 و افزایش بیان ژن Bax می‌گردد [۱۷]. محققان از فعالیت ورزشی هوازی با شدت کم همزمان با درمان داکسوروبیسیسین برای پیشگیری از کاردیوتوکسیسیتی ناشی از داکسوروبیسیسین و همچنین بهبود اثربخشی درمانی داکسوروبیسیسین در پیشگیری از پیشرفت تومور استفاده کردند. ایشان بیان کردند که فعالیت ورزشی در مدل حیوانی اثر داکسوروبیسیسین را در مهار رشد تومور، بدون کاردیوتوکسیسیتی ناشی از داکسوروبیسیسین افزایش می‌دهد [۱۸].

ثابت شده که فعالیت ورزشی نه تنها برای مبتلایان به سرطان پستان خطری ندارد بلکه در پیشرفت آمادگی قلبی-تنفسی، قدرت، ترکیب بدن، خستگی، اضطراب، افسردگی، و کیفیت زندگی مؤثر بوده و در طول و بعد از درمان توصیه می‌شود [۱۹]. با این حال، به خوبی اثر فعالیت ورزشی هوازی بر عملکرد قلبی عروقی قبل از ابتلاء به سرطان یا پس از درمان سرطان پستان در انسان مشخص نشده است [۲۰]. بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی اثرات فعالیت ورزشی قبل

تمرین + داکسوروبیسیسین بوده است.

جدول ۱- مقادیر Bax و Bcl-2 (نانوگرم/میلی‌گرم) در گروه‌های مختلف پژوهش

گروه‌ها	زیر گروه‌ها	تعداد	Bcl-2		Bax	
			میانگین	انحراف معیار ± میانگین	میانگین	انحراف معیار ± میانگین
فعال	سرطان- استراحت	۷	۶/۷	۶/۸±۱/۹۹	۱۴/۴	۱۴/۴±۲/۴۹
	سرطان- تمرین	۷	۱۰/۴	۱۰/۱±۱/۱۶	۱۰/۶	۱۰/۷±۱/۵۱
	سرطان- دارو	۷	۱۱/۸	۱۲/۱±۱/۶۴	۹/۲	۹/۴±۱/۳۱
	سرطان- تمرین+ دارو	۷	۱۲/۹	۱۲/۷±۱/۸۲	۸/۸	۸/۵±۱/۴۹
	کل	۲۸	۱۰/۴۵	۱۰/۴±۲/۸۲	۹/۹۵	۱۰/۷±۲/۸۳
غیرفعال	سرطان- استراحت	۷	۴/۳	۴/۲±۰/۷۵	۱۷/۳	۱۹±۲/۸۹
	سرطان- تمرین	۷	۷/۸	۸±۱/۱۵	۱۲/۷	۱۲/۸±۱/۷۵
	سرطان- دارو	۷	۹/۲	۹/۶±۱/۶۷	۱۰/۸	۱۰/۹±۱/۷۴
	سرطان- تمرین+ دارو	۷	۱۰/۳	۱۰/۳±۱/۲۲	۱۰/۴	۱۰/۵±۱/۴۷
	کل	۲۸	۸/۲۵	۸/۰۲±۲/۶۴	۱۲/۱	۱۲/۳±۳/۹۵

آزمون کروسکال‌والیس نشان می‌دهد که در مجموع بین میانگین Bcl-2 و Bax در گروهی که قبل از ابتلاء به سرطان فعالیت ورزشی انجام داده بودند با گروهی که هیچ گونه فعالیت ورزشی نداشتند تفاوت معناداری وجود دارد (به ترتیب $p=0/001$ و $p=0/006$). همچنین در گروه فعال، بین میانگین Bcl-2 و Bax در هر چهار زیرگروه تفاوت معناداری وجود دارد (به ترتیب $p<0/001$ و $p=0/001$). و نیز در گروه غیرفعال، بین میانگین Bcl-2 و Bax در هر چهار زیرگروه تفاوت معناداری وجود دارد (به ترتیب $p<0/001$ و $p<0/001$). مقایسه زیرگروه‌ها به صورت دو به دو و با استفاده از آزمون من ویتنی انجام شد. مقایسه زیرگروه‌ها در گروهی که قبل از ابتلاء به سرطان فعالیت ورزشی داشتند نشان داد که میانگین Bcl-2 بافت قلب (شکل ۱) در زیرگروه‌هایی که پس از سرطانی شدن، تمرین را ادامه دادند، داکسوروبیسیسین مصرف نمودند و از ترکیب دارو به همراه تمرین بهره بردند نسبت به گروه استراحت به طور معناداری بیشتر بود (به ترتیب $p=0/004$ ، $p=0/001$ ، $p=0/001$). در گروه غیرفعال نیز میانگین Bcl-2 بافت قلب در زیرگروه تمرین، داکسوروبیسیسین و تمرین به همراه دارو نسبت به گروه استراحت به طور معناداری بیشتر بود (به ترتیب $p=0/001$ ، $p=0/001$ ، $p=0/001$).

همچنین مقایسه زیرگروه‌ها در گروه فعال نشان داد که بین

هر کیلوگرم وزن بدن در هر هفته دریافت کردند. گروه (د) یا گروه دارو و تمرین، پس از سرطانی شدن به صورت توأم هم به فعالیت ورزشی پرداختند و هم داروی داکسوروبیسیسین را به مدت ۶ هفته مصرف کردند.

۷۲ ساعت بعد از آخرین مداخلات، موش‌ها با استفاده از تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن) بیهوش و سپس قربانی شدند. بافت قلب با دقت جدا شده و در دمای 70°C - نگهداری شد. بافت فریز شده پس از پودر شدن در بافر پروتئاز (PBS, pH 7.4) هموژن شد. میزان Bcl-2 و Bax بافت قلب، به عنوان شاخص‌های آپوپتوزی و ضدآپوپتوزی، توسط کیت کازایو^۱ به ترتیب با میزان حساسیت ۰/۱۲ و ۰/۰۲۶ ng/ml تعیین شدند.

به منظور تجزیه و تحلیل آماری متغیرها از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ استفاده شد. برای مقایسه چهار زیرگروه در هر دو گروه فعال و غیرفعال مورد مطالعه از آزمون کروسکال‌والیس استفاده شد. در گام بعدی برای مقایسه تفاوت بین هر دو گروه با یکدیگر از آزمون من-ویتنی استفاده گردید. در کلیه آزمونها مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار Bcl-2 و Bax گروه‌های مختلف پژوهش در جدول ۱ ارائه شده است. نتایج نشان می‌دهد که در گروه فعال و غیرفعال بیشترین میانگین Bcl-2 مربوط به زیرگروهی است که پس از ابتلاء به سرطان به تمرین پرداخته و داکسوروبیسیسین نیز مصرف نموده و کمترین میانگین مربوط به زیر گروهی است که پس از ابتلاء به سرطان استراحت کرده بود. همچنین نتایج نشان می‌دهد که هم در گروه فعال و هم غیرفعال بیشترین میانگین Bax مربوط به زیر گروه سرطان- استراحت و کمترین میانگین مربوط به زیر گروه سرطان-

Bax بافت قلب که شاخص آپوپتوتیک است در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری کاهش یافته است. بنابراین شاید بتوان گفت که فعالیت ورزشی هوازی شنا که به طور منظم انجام می‌شود ممکن است به افزایش بقای سلول‌های قلبی منجر شود.

نکته مهم در مطالعات این است که مکان سنجش فاکتورهای آنتی‌آپوپتوتیک و پروآپوپتوتیک در میزان کاهش یا افزایش آنها بسیار مهم است. به طور واضح اگر این فاکتورها در سلول سرطانی مورد اندازه‌گیری قرار گیرند نقشی کاملاً متفاوت با بافت‌های دیگر ایفا می‌کنند. به گونه‌ای که در سلول سرطانی فاکتورهای آپوپتوتیک افزایش یافته تا منجر به مرگ سلول سرطانی شوند و برعکس. در واقع در سلول‌های در معرض خطر، انتخاب مرگ یا خودکشی برنامه‌ریزی شده سلول‌ها آخرین راه فرار از سرطانی شدن است. تخریب غشای هسته، سیتوپلاسم سلول و ارگانل‌ها منجر به قطعه قطعه شدن سلول می‌شود که سریعاً توسط فاگوسیت‌ها بلعیده و از محیط ربوده می‌شوند. در یک انسان به طور میانگین هر روز ۶۰ بیلیون سلول با آپوپتوز می‌میرند. زیاده روی در آپوپتوز، باعث تحلیل بافت‌ها شده و نبود آن موجب تولید سلول‌های سرطانی می‌شود [۲۱].

فعالسازی آپوپتوز از طریق عوامل شیمی درمانی انجام می‌شود که این عوامل در فعالسازی رسپتورهای آپوپتوز، اختلال در عملکرد میتوکندری و پردازش آنزیم‌های پروتئولیتیک کاسپازها درگیر می‌شوند [۲۲]. تنظیم کننده‌های آپوپتوز با انواع سرطان در انسان مرتبط هستند. برای مثال، مطالعات روی تومورهای انسانی نشان داده‌اند که بین افزایش بیان BCL-x1 و کاهش بیان Bax با رشد غیر قابل کنترل تومور همبستگی مثبت وجود دارد [۲۳]. بنابراین، اعتقاد بر این است که عدم تعادل بین بیان ژن Bcl-2 و Bax که در طول درمان با دوکسوروبیسین اتفاق می‌افتد در آپوپتوز ناشی از دوکسوروبیسین نقش مهمی بازی می‌کند [۲۴، ۲۵]. بدین ترتیب، مسیر آپوپتوز ممکن است در مکان‌های مختلف رخ

میانگین Bax بافت قلب در زیرگروه تمرین، داکسوروبیسین و تمرین به همراه دارو نسبت به گروه استراحت کاهش معناداری وجود دارد (به ترتیب $p=0/007$ ، $p=0/002$ ، $p=0/001$). در عین حال در گروه غیرفعال نیز میانگین Bax در زیرگروه تمرین، دارو و تمرین به همراه دارو نسبت به گروه استراحت کاهش معناداری مشاهده شد (به ترتیب $p=0/001$ ، $p=0/001$ ، $p=0/001$).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که در کل میانگین میزان Bcl-2 بافت قلب در گروهی که قبل از ابتلاء به سرطان فعالیت هوازی شنا انجام داده بودند نسبت به گروهی که هیچ گونه فعالیت ورزشی نداشتند افزایش معناداری دارد و همچنین کاهش معنادار میانگین Bax بافت قلب در گروهی که قبل از ابتلاء به سرطان فعالیت هوازی شنا انجام داده بودند نسبت به گروهی که هیچ گونه فعالیت ورزشی نداشتند مشاهده شد. در عین حال نتایج نشان می‌دهد که در گروه فعال و غیرفعال بیشترین میانگین Bcl-2 مربوط به زیرگروهی است که پس از ابتلاء به سرطان به تمرین پرداخته و داکسوروبیسین نیز مصرف نموده و کمترین میانگین مربوط به زیر گروهی است که پس از ابتلاء به سرطان استراحت کرده بود. همچنین در هر دو گروه بیشترین میانگین Bax مربوط به زیرگروهی بود که پس از ابتلاء به سرطان، استراحت کردند و کمترین میانگین مربوط به زیرگروهی است که به همراه فعالیت ورزشی شنا دوکسوروبیسین هم مصرف کرده بودند.

مطالعه حاضر شواهد مربوط به نقش مفید فعالیت ورزشی بر آپوپتوز در میوسیت بافت قلب را فراهم می‌کند. ما نشان دادیم گروهی که قبل از ابتلاء به سرطان فعالیت هوازی شنا انجام می‌دادند و همچنین گروهی که پس از مبتلا شدن به سرطان همچنان به فعالیت خود ادامه دادند، میزان Bcl-2 بافت قلب که شاخص آنتی‌آپوپتوتیک است در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری افزایش یافته است. همچنین میزان

دهد، با این حال سازوکارهای مولکولی دقیق برای هر داروی خاص و سلول هدف خاص به طور کامل تعیین شده‌اند. Bcl-2 و Bax، به عنوان پروتئین‌های کلیدی که در تشکیل کانال‌های آپوپتوزی میتوکندریایی و همچنین در تنظیم نفوذپذیری میتوکندری و سیگنال‌دهی آپوپتوزی مربوط به میتوکندری درگیر هستند شناسایی شده‌اند [۲۶]. نسبت پروآپوپتوتیک به آنتی‌آپوپتوتیک پروتئین‌های خانواده Bcl-2 (به عنوان مثال نسبت Bcl-2 / Bax) یکپارچگی هسته و بقای سلول را با کنترل نفوذپذیری غشاء میتوکندری و فعال شدن کاسپازها تنظیم می‌کند [۲۷]. برخی افزایش ۶۸ درصدی Bcl-2 در حیواناتی که پنج روز در هفته به مدت هشت هفته تمرین کرده بودند را نشان دادند. آنها نتیجه گرفتند که مقدار فعالیت ورزشی بر عواملی از این خانواده مؤثر است که آپوپتوز را سرکوب می‌کنند [۲۸]. همچنین سانگ^۱ و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که نسبت Bax به Bcl-2 بطن چپ به طور معنی‌داری با افزایش سن تنظیم افزایشی و به طور قابل توجهی با فعالیت ورزشی کاهش می‌یابد [۲۹]. به نظر می‌رسد که میتوکندری نقش مهمی در تنظیم آپوپتوز در سلول‌های عضله قلب بازی می‌کند. در واقع پروتئین‌های پروآپوپتوتیک مثل Bax به غشا میتوکندری حرکت کرده و در نتیجه باعث رهاش سیتوکروم C به سیتوزول و شروع سیگنال‌دهی آپوپتوز پایین دست می‌شوند [۳۰].

عوامل بسیاری مانند کمبود اکسیژن، توکسین‌ها، فقر غذایی، هورمون‌ها، عفونت ویروسی، سایتوکین‌ها، حرارت، اشعه، نیتریک اکسیدها و افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی باعث آپوپتوز می‌شوند. عوامل سایتوتوکسیک شروع کننده مرگ در مسیرهای سیگنال‌دهی سلول‌های هدف هستند و باعث القای آپوپتوز می‌شوند [۳۱]. اعضای خانواده Bcl-2 تنظیم کننده‌های اصلی آپوپتوز یا بقای سلول هستند. در تولید آپوپتوز، ژن‌هایی که نقش مهمی را ایفا می‌کنند عبارتند از: Mcl-1،

2. inhibitor of apoptosis

3. kappa-B kinase subunit alpha

1. Song

Bax می‌گردد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی نداشت، شاید جنسیت و همچنین اینکه گروه مورد ارزیابی را حیوانات سالم تشکیل می‌دادند علت اختلاف باشد [۴۳].

در مجموع، با توجه به اثرات ضد آپوپتوزی Bcl-2 و افزایش میزان آن با فعالیت‌های ورزشی استقامتی، می‌توان گفت که این تمرینات به احتمال قوی دارای اثرات تعدیل‌کنندگی آپوپتوزی در سلول هستند که از این طریق در کاهش رشد تومور ایفای نقش می‌کند. بنابراین، شاید بتوان در کنار دیگر روش‌های درمانی از فعالیت‌های ورزشی استقامتی برای بهبود سرطان پستان به عنوان راهکار کمکی استفاده نمود.

بنابراین، جدای از اثر تمرین ورزشی بر بهبود بیماران، پس از ابتلا به سرطان [۴۴]، شاید افزایش Bcl-2 و کاهش Bax بتواند از طریق تعدیل آپوپتوز در درمان سرطان پستان، راهکار درمانی قلمداد شود. برخی پژوهش‌ها از نقش فعالیت بدنی در کاهش آپوپتوز سلول‌های قلبی، حمایت کرده‌اند و فعالیت بدنی را به عنوان یک مداخله مناسب جهت کاهش آپوپتوز می‌دانند [۳۸]، در پژوهش حاضر نیز مشاهده شد، تمرینات ورزشی شنای استقامتی قبل از ابتلاء به سرطان پستان، میزان Bax را کاهش و Bcl-2 را افزایش می‌دهد. شاید بتوان گفت فعالیت ورزشی جدای از سازوکار درمانی، رویکردی پیشگیرانه در جهت کنترل سرطان پستان دارد. در این پژوهش تلاش گردید تا این رویکرد جدید فعالیت ورزشی واضح تر شود. بنابراین مطالعه حاضر نشان داد که فعالیت ورزشی شنا ممکن است قبل و بعد از ابتلاء به سرطان پستان بر میزان Bax و Bcl-2 بافت قلبی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان تأثیر مثبتی داشته باشد و شاید نقش بارزی در محافظت میوسیت‌های قلبی ایفاء کند.

مقابله کند [۳۷]. علیرغم اینکه سازوکار دقیق تأثیر فعالیت ورزشی منظم در بهبود وضعیت آپوپتوزی در افراد مبتلا به سرطان پستان کاملاً مشخص نیست، ولی چندین سازوکار احتمالی گزارش شده است. لذا تأکید بر نقش ورزش درمانی برای بهبود سیگنال‌دهی آنتی‌اکسیدانی به عنوان ابزاری برای جلوگیری از آپوپتوز در پاسخ به سرطان مهم است. از سوی دیگر فعالیت ورزشی ممکن است پروتئین‌های بقای سلول از جمله NFkB، MnSOD، رسپتور کیناز خارج سلولی (ERK)، مسیر Akt/ IGF1 و پروتئین‌های شوک حرارتی (HSPs) قلب، که ممکن است به طور بالقوه تنظیم‌کننده‌های بالادست آپوپتوز باشند را تقویت می‌کند [۳۸، ۳۹].

در عین حال گزارش شده است که فعالیت ورزشی با کاهش Bax در عضله قلبی باعث کاهش آپوپتوز شده است. یافته‌های مطالعه آنها نشان می‌دهد که اتخاذ تمرین ورزشی به عنوان بخشی از یک رژیم مادام‌العمر ممکن است یک محیط مساعد برای کاهش یا به تأخیر انداختن آپوپتوز در عضله قلب را فراهم کند [۴۰]. مطالعه شریفی و همکاران بیان نمود که دوکسوروبیسین بیان پروتئین ژن Bcl-XL را کاهش داده که نشان دهنده اهمیت پروتئین‌های خانواده Bcl-2 در بقای سلول سرطان پستان است [۲۵].

مطالعات بالینی نشان داده است که افزایش سطح ژن Bcl-XL است مربوط به یک پاسخ ضعیف به شیمی درمانی در سرطان پستان است [۴۱، ۴۲]. در مطالعه‌ای اثر داروی دوکسوروبیسین بر بیان ژن‌های آپوپتوز Bcl-2 و Bax قلب موش صحرایی مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که دوکسوروبیسین فیبروز درون میوکارد را افزایش می‌دهد و موجب کاهش بیان ژن Bcl-2 و افزایش بیان ژن

References

- Haddou Rahou B, El Rhazi K, Ouasmani F, Nejari C, Bekkali R, Montazeri A, et al. Quality of life in Arab women with breast cancer: a review of the literature. *Health and quality of life outcomes*. 2016; 14:1-13.
- Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. *Canadian cancer statistics*. Toronto: Canadian Cancer Society; May 2015.
- Ebrahimi M, Vahdaninia M, Montazeri A. Risk factors for breast cancer in Iran: a case-control study. *Breast cancer research*. 2002; 4(5):1-4.
- Harirchi I, Ebrahimi M, Zamani N, Jarvandi S, Montazeri A. Breast cancer in Iran: a review of 903 case records. *Public health*. 2000; 114(2):143-145.
- Riihimäki M, Thomsen H, Brandt A, Sundquist J, Hemminki K. Death causes in breast cancer patients. *Annals of oncology*. 2012; 23(3):604-610.
- Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 50(15):1435-1441.
- Minton SE, Munster PN. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer control*. 2002; 9(6):466-472.
- Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *Canadian Medical Association journal*. 2006; 174(6):801-809.
- Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology*. 2007; 18(1):137-157.
- Langsenlehner U, Krippel P, Renner W, Yazdani-Biuki B, Eder T, Köppel H, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism is associated with decreased breast cancer risk. *Breast cancer research and treatment*. 2005; 90(2):113-115.
- Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *Journal of applied physiology*. 2004; 96(6):2249-2256.
- Gewirtz DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochemical pharmacology*. 1999; 57(7):727-741.
- Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Seminars in cancer biology*. 2012; 22(1):33-40.
- Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain, behavior, and immunity*. 2011; 25(5):811-816.
- Kirkham AA, Davis MK. Exercise prevention of cardiovascular disease in breast cancer survivors. *Journal of oncology*. 2015; 2015:1-13.
- Warner E. Breast-cancer screening. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365(11):1025-1032.
- Frias MA, Lang U, Gerber-Wicht C, James RW. Native and reconstituted HDL protect cardiomyocytes from doxorubicin-induced apoptosis. *Cardiovascular research*. 2010; 85(1):118-126.
- Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Progress in cardiovascular diseases*. 2007; 49(5):330-352.
- Chandran K, Aggarwal D, Migrino RQ, Joseph J, McAllister D, Konorev EA, et al. Doxorubicin inactivates myocardial cytochrome c oxidase in rats: cardioprotection by Mito-Q. *Biophysical Journal*. 2009; 96(4):1388-1398.
- Susin SA, Zamzami N, Kroemer G. Mitochondria as regulators of apoptosis: doubt no more. *Biochimica et biophysica acta*. 1998; 1366(1-2):151-165.
- Fesik SW, Shi Y. Structural biology. Controlling the caspases. *Science*. 2001; 294(5546):1477-1478.
- Debatin KM. Cytotoxic drugs, programmed cell death, and the immune system: defining new roles in an old play. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997; 89(11):750-751.
- Leung LK, Wang TT. Differential effects of chemotherapeutic agents on the Bcl-2/Bax apoptosis pathway in human breast cancer cell line MCF-7. *Breast cancer research and treatment*. 1999; 55(1):73-83.
- Huynh H. Induction of apoptosis in rat ventral prostate by finasteride is associated with alteration in MAP kinase pathways and Bcl-2 related family of proteins. *International journal of oncology*. 2002; 20(6):1297-1303.
- Sharifi S, Barar J, Hejazi MS, Samadi N. Doxorubicin changes Bax /Bcl-xL ratio, caspase-8 and 9 in breast cancer cells. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2015; 5(3):351-359.

26. Kwak H-B. Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart. *Journal of exercise rehabilitation*. 2013; 9(2):212-219.
27. Vainshtein A, Kazak L, Hood DA. Effects of endurance training on apoptotic susceptibility in striated muscle. *Journal of applied physiology*. 2011; 110(6):1638-1645.
28. Siu PM, Bryner RW, Martyn JK, Alway SE. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. *The Official Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2004; 18(10):1150-1152.
29. Song W, Kwak H-B, Lawler JM. Exercise training attenuates age-induced changes in apoptotic signaling in rat skeletal muscle. *Antioxidants & redox signaling*. 2006; 8(3-4):517-528.
30. Peterson JM, Bryner RW, Sindler A, Frisbee JC, Alway SE. Mitochondrial apoptotic signaling is elevated in cardiac but not skeletal muscle in the obese Zucker rat and is reduced with aerobic exercise. *Journal of applied physiology*. 2008; 105(6):1934-1943.
31. Fisher DE. Apoptosis in cancer therapy: crossing the threshold. *Cell*. 1994; 78(4):539-542.
32. Murphy KM, Ranganathan V, Farnsworth ML, Kavallaris M, Lock RB. Bcl-2 inhibits Bax translocation from cytosol to mitochondria during drug-induced apoptosis of human tumor cells. *Cell death and differentiation*. 2000; 7(1):102-111.
33. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science*. 1998; 281(5381):1309-1312.
34. Rao L, White E. Bcl-2 and the ICE family of apoptotic regulators: making a connection. *Current opinion in genetics & development*. 1997; 7(1):52-58.
35. Susin SA, Dugas E, Ravagnan L, Samejima K, Zamzami N, Loeffler M, et al. Two distinct pathways leading to nuclear apoptosis. *The journal of experimental medicine*. 2000; 192(4):571-580.
36. Childs AC, Phaneuf SL, Dirks AJ, Phillips T, Leeuwenburgh C. Doxorubicin treatment in vivo causes cytochrome C release and cardiomyocyte apoptosis, as well as increased mitochondrial efficiency, superoxide dismutase activity, and Bcl-2:Bax ratio. *Cancer research*. 2002; 62(16):4592-4598.
37. French JP, Hamilton KL, Quindry JC, Lee Y, Upchurch PA, Powers SK. Exercise-induced protection against myocardial apoptosis and necrosis: MnSOD, calcium-handling proteins, and calpain. *The Official Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2008; 22(8):2862-2871.
38. Soufi FG, Farajnia S, Aslanabadi N, Ahmadiasl N, Alipour M, Alipour M, et al. Long-term exercise training affects age-induced changes in HSP70 and apoptosis in rat heart. *General physiology and biophysics*. 2008; 27(4):263-270.
39. Higashi Y, Sukhanov S, Anwar A, Shai S-Y, Delafontaine P. Aging, atherosclerosis, and IGF-1. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2012; 67(6):626-639.
40. Jafari A, Pourrazi H, Nikookheslat S, Baradaran B. Effect of exercise training on Bcl-2 and Bax gene expression in the rat heart. *Gene, cell and tissue*. 2015; 2(4):1-6.
41. Olopade OI, Adeyanju MO, Safa AR, Hagos F, Mick R, Thompson CB, et al. Overexpression of BCL-x protein in primary breast cancer is associated with high tumor grade and nodal metastases. *The cancer journal from Scientific American*. 1997; 3(4):230-237.
42. Campos L, Rouault JP, Sabido O, Oriol P, Roubi N, Vasselon C, et al. High expression of bcl-2 protein in acute myeloid leukemia cells is associated with poor response to chemotherapy. *Blood*. 1993; 81(11):3091-3096.
43. Mohammadi Gorji S, Karimpour Malekshah AA. Effect of doxorubicin on Bcl2 and Bax expression in Rat heart. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 2013; 15(1):19-24. [Persian]
44. Macciò A, Madeddu C. Obesity, inflammation, and postmenopausal breast cancer: therapeutic implications. *The scientific world journal*. 2011; 11:2020-2036.

The effect of exercise training before and after exposure to breast cancer on Bax and Bcl-2 levels on myocardial tissue in female mice

Ebrahimpur Z¹, *Peeri M², Matin Homaei H³, Farzanegi P⁴

Abstract

Background: Breast cancer is the most common type of cancer among women. Also, the risk of mortality from cardiovascular diseases in these patients is more than other people. Aerobic exercise is effective in the prevention and treatment of cardiovascular diseases and breast cancer. This study was performed to investigate the effects of swimming exercise before and after of cancer on levels of Bax and Bcl-2 in female mice of myocardium.

Materials and methods: In this study, 56 BALB/c mice were randomly divided into two active and passive groups. The active group swam in the water pool before breast cancer for four weeks, three days per week and 30 minutes daily. Passive group did no exercise before cancer cell inoculation. Then, both groups were separately divided into four subgroups: a) continue to exercise, b) rest, c) doxorubicin, and d) exercise/doxorubicin. Finally, Bax and Bcl-2 levels (as apoptotic markers) in myocardial tissue were measured.

Results: The Results showed that level of Bcl-2 and Bax in myocardial tissue respectively increased and decreased significantly in the group that had aerobic swimming exercise before and after breast cancer in comparison to the group that did not exercise, .

Conclusion: Aerobic swimming exercises before and after the breast cancer is effective on the level of Bax and Bcl-2 in myocardial tissue in mice with breast cancer. Therefore, regular swimming aerobic exercise may increase myocardial cell survival in breast cancer patients.

Keywords: Bax protein mouse, bcl-2 Gene, Breast Cancer, Swimming, Myocardium

1. PhD student, Exercise Physiology (Cardiovascular and Pulmonary Sciences), Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2. Professor, Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (*Corresponding Author) hasanimehr57@yahoo.com

3. Associate professor, Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

4. Associate professor, Faculty of Humanities, Sari branch, Islamic Azad University, Sari, Iran