٢٥٩٩

بسم الله الرحمن الرحيم

١٠٤٨٤٥

دانشکده‌ی علوم انسانی

رساله دوره دکتری تربیت بدنی وعلوم ورزشی

اثر تمرین استقامتی پیوسته بر میزان *HSP70* درموش‌های مبتلا به تومور سرطان سینه

اصغر توفیقی

استاد راهنما
دکتر حمید آقاعلی نژاد

استاد مشاور
دکتر زهیر محمد حسن

۱۳۸۷ /۲/ ۵

آذر ۸۶

۱۰۴۸۴۵

تاییدیه اعضای هیات داوری حاضر در جلسه‌ی دفاع از رساله‌ی دکتری

اعضای هیات داوران نسخه‌ی نهایی رساله‌ی آقای اصغر توفیقی تحت عنوان «**اثر تمرین استقامتی پیوسته بر میزان HSP70 در موش‌های مبتلا به تومور سرطان سینه**»

را از نظر فرم و محتوی بررسی نموده و پذیرش آن را برای درجه‌ی دکتری پیشنهاد می‌کنند.

اعضای هیات داوران	نام و نام خانوادگی	رتبه‌ی علمی	امضا
۱ـ استاد راهنما	دکترحمید آقا علی نژاد	استادیار	
۲ـ استاد مشاور	دکتر زهیر محمد حسن	استاد	
۳ـ استاد ناظر	دکتر رضا قراخانلو	استادیار	
۴ـ استاد ناظر	دکتر عباسعلی گائینی	دانشیار	
۵ـ استاد ناظر	دکتر حمید رجبی	استادیار	
۶ـ استاد ناظر	دکتر ناصر نقدی	استاد	
۷ـ نماینده‌ی شورای تحصیلات تکمیلی: دکتر محمد احسانی		استادیار	

۱۳۸۷ /۲/ ۵

دستورالعمل حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی دانشگاه تربیت‌مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاستهای پژوهشی دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد ذیل را رعایت نمایند:

ماده ۱- حقوق مادی و معنوی پایان‌نامه‌ها/ رساله‌های مصوب دانشگاه متعلق به دانشگاه است و هرگونه بهره‌برداری از آن باید با ذکر نام دانشگاه و رعایت آیین‌نامه‌ها و دستورالعملهای مصوب دانشگاه باشد.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی می‌باید به نام دانشگاه بوده و **استاد راهنما** نویسنده **مسئول مقاله** باشند.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشرمی‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باید با مجوز کتبی صادره از طریق حوزه پژوهشی دانشگاه و براساس آئین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق حوزه پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این دستورالعمل در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۱۳۸٤/٤/۲۵ در شورای پژوهشی دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب لازم‌الاجرا است و هرگونه تخلف از مفاد این دستورالعمل از طریق مراجع قانونی قابل پیگیری خواهد بود.۱۳۸٤/٦/۱۲پ

تقدیم به :

پدر و مادر گرامیم که از هیچ کوششی در راه پیشرفت علمیم فروگذار نکرده اند

و

تقدیم به:

همسر مهربانم که در همه حال کمک و پشتیبان من بوده است.

تشکر و قدردانی

از زحمات بی‌شائبه‌ی استاد راهنمای عزیزم جناب آقای دکتر حمید آقا علی نژاد که همواره در طول دوران تحصیل یار و یاور بنده بوده اند تشکر می کنم . از استاد محترم جناب آقای دکتر حسن که زحمت مشاوره‌ی رساله‌ی بنده را بر عهده داشتند سپاس فراوان دارم. از اساتید ناظر گرامی ، سروران: دکتر قراخانلو ، دکتر رجبی و دکتر گائینی که زحمت مطالعه و تصحیح رساله را بر عهده داشتند تشکر می کنم. سپاس ویژه ای از جناب آقای دکتر نقدی دارم که علاوه بر داوری رساله در کل مراحل اجرای پروتکل در کنار بنده بوده اند . زحمات مدیر گروه محترم جناب آقای دکتر احسانی را ارج می نهم و از همه‌ی دوستان ، آشنایان و هم کلاسی‌های مهربانم که همواره مشوق بنده بوده اند تشکر می کنم.

چکیده

پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر تمرین استقامتی پیوسته بر میزان *HSP70* در موش های مبتلا به تومور سرطان سینه انجام شد. بدین منظور تعداد ۸۰ سر موش بالب‌سی‌ماده (۴ تا ۵ هفته با میانگین وزنی ۱۷/۶۷ گرم) خریداری و به شکل تصادفی در ۴ گروه بیست تایی ورزش-تومور-ورزش *(ETE)*، ورزش-تومور-استراحت *(ETR)*، استراحت-تومور-ورزش *(RTE)*، استراحت-تومور-استراحت *(RTR)* تقسیم شد. اثر تمرین استقامتی بر میزان *HSP70* در گونه‌های توموری بررسی شد. تمرین استقامتی قبل از ایجاد تومور به مدت هشت هفته اجرا شد. این تمرینات در دو هفته‌ی اول با شدت ۵۰ درصد *VO2max* شروع شد و در نهایت در هفته‌ی هشتم به ۷۵ درصد *VO2max* رسید. تمرین استقامتی بعد از ایجاد تومور نیز با شدت نزدیک به ۶۰ درصد *VO2max* و به مدت چهار هفته اجرا شد. بعد از اتمام تمرینات و جداسازی طحال موش، تست اِل‌آیزا جهت سنجش *HSP70* و تست فلوسایتومتری جهت سنجش میزان آنتی‌بادی $CD4^+$ و $CD8^+$ انجام شد. اطلاعات توسط نرم افزار *SPSS* تحلیل شد. نتایج تحلیل اطلاعات آماری نشان داد که: هر چند مقادیر مربوط به *HSP70* در تمامی گروه‌ها به شکل معناداری بیشتر از مقادیر استراحتی (مربوط به موش سالم طبیعی) آن بود ؛ با این حال میزان این پروتئین در گروه های ورزشی پائین‌تر از گروه‌های غیر ورزشی بود و این کاهش در گروه‌هایی که پس از ابتلا به تومور فعالیت ورزشی را ادامه داده بودند، کمتر نیز بود. نسبت $CD4^+/CD8^+$ در گروه‌هایی افزایش نسبی نشان می‌داد که به دنبال پیوند تومور، ورزش استقامتی با شدت منظم را در برنامه‌ی کاری خود داشتند؛ با این وجود برنامه‌ی ورزشی اعمال شده، نتوانست این نسبت را به حد استراحتی آن نزدیک کند. میانگین اندازه‌ی حجم تومور در گروه های *ETE* و *RTE* پائین‌تر از دو گروه بعدی بود. اما این اختلاف معنادار نبود. ورزش استقامتی منظم و با شدت متوسط، میانگین و میانه‌ی زمان بقا را در موش‌های مبتلا به تومور سرطان سینه تا حدودی افزایش داد. یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که علی رغم تاثیر ورزش استقامتی در کاهش میزان *HSP70* ؛ این برنامه در موش‌های مبتلا به تومور سرطان سینه به تنهایی قادر نیست تا تغییرات معناداری را در کاهش حجم تومور و منحنی بقا ایجاد کند. با توجه به نتایج این پژوهش و مقایسه‌ی آن با مطالعات سایر پژوهشگران به نظر می‌رسد ورزش منظم استقامتی و با شدت متوسط می‌تواند با کاهش میزان *HSP70* در گونه‌های توموری، تنها به عنوان مکمل و در کنار سایر روش‌های درمانی بیشترین تاثیر را در بهبود درمان تومور و رویکردهای ایمنی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: پروتئین شوک گرمایی ۷۰ *(HSP70)* ، سرطان سینه، تمرین استقامتی پیوسته، موش بالب‌سی ماده

فهرست مطالب

عنوان صفحه

فصل اول: مقدمه و کلیات طرح پژوهش..... ۱

۱-۱ مقدمه..... ۲

۱-۲ بیان موضوع پژوهش..... ۳

۱-۲-۱ تعادل انرژی، ورزش و تأثیر آنها بر مقادیر هورمونی که با خطر سرطان سینه همراه است..... ۴

۱-۲-۲ مکانیسم های ایمنی به عنوان واسطه های احتمالی

ارتباط بین فعالیت بدنی و سرطان سینه..... ۵

۱-۲-۳ پروتئین‌های شوک گرمایی..... ۶

۱-۲-۳-۱ خانواده‌ی پروتئین شوک گرمایی..... ۷

۱-۲-۳-۲ خانواده‌ی *HSP70*..... ۸

۱-۲-۳-۳ نقش های کارکردی *HSP70*..... ۹

۱-۲-۳-۳-۱ تحمل گرمایی..... ۹

۱-۲-۳-۳-۲ کارکرد *HSP70* با مقاومت استرسی همراه است..... ۱۱

۱-۲-۳-۳-۳ فعالیت بدنی و *HSP70*..... ۱۲

۱-۲-۳-۳-۴ *Hsp70*، بقای ایمنی و اهدای آنتی‌ژن..... ۱۴

۱-۲-۳-۳-۵ *HSP70* و تومور..... ۱۶

۱-۳ ضرورت و اهمیت پژوهش..... ۱۷

۱-۴ سوال‌های پژوهش..... ۱۸

۱-۵ اهداف پژوهش..... ۱۸

۱-۵-۱ هدف اصلی..... ۱۸

۱-۵-۲ اهداف فرعی..... ۱۸

۱-۶ فرضیه‌های پژوهش..... ۱۹

۱-۷ تعریف واژه‌ها و اصطلاحات..... ۱۹

۱-۷-۱ *HSP70*..... ۱۹

۱-۷-۲ تمرین استقامتی پیوسته..... ۱۹

۱-۷-۳ تومور سرطان سینه..... ۱۹

۱-۷-۴ هموژن..... ۱۹

۱-۷-۵ آروماتاز..... ۱۹

۱-۷-۶ متاستاز..... ۲۰

۱-۷-۷ عرضه‌ی آنتی‌ژن..... ۲۰

۱-۸ پیوست..... ۲۱

فصل دوم: مبانی نظری و پیشینه‌ی پژوهش..... ۲۸

۲-۱ مقدمه..... ۲۹

۲-۲ مبانی نظری پژوهش ۳۰
۲-۲-۱ *HSP70* و عرضه‌ی آنتی‌ژن ۳۰
۲-۲-۱-۱ نقش اعضای خانواده *Hsp70* در به دام انداختن و پردازش آنتی ژن های پپتیدی ۳۰
۲-۲-۱-۲ گریز پروتئین *Hsp70* از سیتوپلاسم، ورود آن به غشای سلولی و رهایی آن به محیط خارج سلولی ۳۴
۲-۲-۱-۳ اتصال مجموعه *HPC* به سطح سلول های *APC* ۳۶
۲-۲-۱-۴ روند درون سازی مجموعه *Hsp70-PC* توسط سلول های *APC*، فعال سازی آبشارهای سیگنالینگ غشایی و عرضه پپتیدها به مولکول *MHC* سطح سلولی ۳۸
۲-۲-۱-۴-۱ *Hsp70*، بلوغ *APC* و سیگنال پیش التهابی را القاء می کند ۳۸
۲-۲-۱-۴-۲ درون سازی مجموعه *HPC* توسط *APC* و همراهی پپتیدها به سمت مولکول‌های *MHC* سطح سلولی ۴۰
۲-۲-۲ لنفوسیت های *T* ۴۲
۲-۲-۲-۱ نسبت سلول های *T* (CD_4/CD_8) و رابطه‌ی آن با پیشرفت تومور ۴۳
۲-۲-۳ *HSP70* و تومور ۴۴
۲-۳ پیشینه‌ی پژوهش ۴۹
۲-۳-۱ مروری بر مطالعات انجام شده در زمینه‌ی بررسی تاثیر ورزش بر برخی از جنبه های مختلف زندگی مبتلایان به سرطان تحت درمان ۵۰
۲-۳-۱-۱ ورزش ، سرطان و خستگی ۵۰
۲-۳-۱-۲ ورزش ، سرطان و ایمنی ۵۲
۲-۳-۱-۳ ورزش ، تومور و *HSP70* ۵۵
۲-۴ پیوست ۵۶
فصل سوم: روش‌شناسی پژوهش ۷۰
۳-۱ مقدمه ۷۱
۳-۲ روش انجام پژوهش ۷۲
۳-۲-۱ نمونه‌ی آماری و گروه‌های پژوهشی ۷۲
۳-۲-۱-۱ گروه ورزش ـ تومور ـ ورزش *(ETE)* ۷۲
۳-۲-۱-۲ گروه ورزش ـ تومور ـ استراحت *(ETR)* ۷۳
۳-۲-۱-۳ گروه استراحت ـ تومور ـ ورزش *(RTE)* ۷۳
۳-۲-۱-۴ گروه استراحت ـ تومور ـ استراحت *(RTR)* ۷۳
۳-۳ متغیرهای پژوهش ۷۵
۳-۳-۱ متغیرهای مستقل ۷۵
۳-۳-۲ متغیرهای وابسته ۷۵
۳-۴ روش و ابزار گردآوری اطلاعات ۷۵
۳-۴-۱ نحوه‌ی ایجاد تومور ۷۵
۳-۴-۲ اندازه‌گیری *HSP70* ۷۶
۳-۴-۲-۱ استخراج لنفوسیت‌های طحالی و آماده سازی سوپ طحالی محتوی *Hsp70* ۷۶

۳-۴-۲-۲ روش انجام آزمایش *ELISA* برای سنجش *Hsp70* ۷۸
۳-۴-۲-۳ روش گذاشتن الایزای آزمایشی به منظور به دست آوردن تیتر آنتی‌بادی در سرم جهت اجرای تست *ELISA* ۸۱
۳-۴-۳ آزمون فلوسایتومتری و اندازه‌گیری $CD4^+$ و $CD8^+$ ۸۳
۳-۴-۴ اندازه گیری حجم تومور ۸۵
۳-۴-۵ بررسی میزان مرگ و میر ۸۵
۳-۵ روش تجزیه و تحلیل اطلاعات ۸۶
۳-۶ پیوست ۸۶
فصل چهارم: تجزیه و تحلیل یافته‌های پژوهش ۸۷
۴-۱ مقدمه ۸۸
۴-۲ توصیف یافته‌های پژوهشی ۸۹
۴-۳ تحلیل آماری یافته‌های پژوهش ۹۲
فصل پنجم: خلاصه، بحث و بررسی، نتیجه‌گیری و پیشنهادات ۹۵
۵-۱ مقدمه ۹۶
۵-۲ خلاصه‌ی پژوهش ۹۷
۵-۳ بحث و بررسی ۹۸
۵-۳-۱ *HSP70* ۹۸
۵-۳-۲ *CD4+/CD8+* ۱۰۰
۵-۳-۳ اندازه‌ی حجم تومور ۱۰۲
۵-۳-۴ میانگین و میانه‌ی زمان بقا ۱۰۳
۵-۴ نتیجه گیری ۱۰۳
۵-۵ پیشنهادات پژوهشی ۱۰۴
۵-۵-۱ پیشنهادات برگرفته از یافته‌های پژوهش ۱۰۴
۵-۵-۲ پیشنهادات پژوهشی ۱۰۴
۵-۶ پیوست ۱۰۵
فهرست منابع و مآخذ ۱۰۷
چکیده‌ی انگلیسی ۱۲۸

فهرست جداول

عنوان **صفحه**

جدول۳ـ۱ برنامه‌ی تمرینی گروه‌های پژوهشی ۷۴
جدول ۳ـ۲ الگوی پلیت الایزای مربوط به الایزای آزمایشی ۸۲
جدول ۴ـ۱ نتایج مربوط به *HSP70*، حجم تومور، میانه‌ی زمان بقا و میانگین زمان بقا ۸۹
جدول ۴ـ۲ نتایج مربوط به *CD4* و *CD8* و نسبت این دو ۹۱
جدول ۴ـ۳ نتایج آزمون آنالیز تحلیل واریانس برای مقایسه‌ی میانگین توزیع *HSP70*
در گروه‌های مختلف پژوهشی ۹۳
جدول ۴ـ۴ نتایج آزمون آنالیز واریانس برای مقایسه‌ی میانگین اندازه‌ی حجم تومور
و نسبت *CD4/CD8* بین گروه‌ها ۹۳
جدول ۴ـ۵ نتایج آزمون کاپلان مایر و لوگ‌رنک برای مقایسه‌ی
میانگین زمان بقا در گروه‌های مختلف پژوهشی ۹۴

فهرست اشکال

عنوان **صفحه**

شکل۲ـ۱ انتقال پروتئین های تخریب شده از سیتوزول به سمت ER
که توسط HSP70 تسهیل می شود..... ۲۹
شکل۲ـ۲ عرضه ی آنتی ژنهای خارج سلولی (بالا) و داخل سلولی(پایین)
به کمپلکس سازگاری نسجی ماژور و لنفوسیتهای T..... ۳۳
شکل۲ـ۳ اتصال مجموعه ی HPC به APC و رویداد پاسخ پیش التهابی..... ۳۸
شکل۲ـ۴ روند درون سازی HPC ، پردازش پروتئین ها در APC و انتقال آنها به لنفوسیتهای T..... ۴۰
شکل ۳ـ۱ مراحل پیوند تومور در گروه‌های پژوهشی..... ۷۶
شکل ۳ ـ۲ مراحل استخراج طحال و تهیه‌ی سوسپانسیون سلولی..... ۸۱
شکل ۳ـ۳ اندازه‌گیری حجم تومور توسط کولیس دیجیتالی..... ۸۶
شکل ۴ـ۱ نمودار مربوط به توزیع *HSP70* در گروه‌های مختلف پژوهشی ۸۹
شکل ۴ـ۲ نمودار مربوط به اندازه‌ی حجم تومور در گروه‌های مختلف پژوهشی..... ۹۰
شکل ۴ـ۳ نمودار مربوط به میانگین و میانه‌ی زمان بقا در گروه‌های مختلف پژوهشی ۹۰
شکل ۴ـ۴ بافت‌نگار مربوط به منحنی بقا..... ۹۱
شکل ۴ـ۵ نمودار مربوط به نسبت *CD4/CD8* در گروه‌های مختلف پژوهشی..... ۹۲

فصل اول

مقدمه و کلیات

طرح پژوهش

۱-۱ مقدمه

سرطان ترسناک ترین بیماری در بین همه بیماری ها بوده و اغلب واژه سرطان مترادف با مرگ ، درد ، بدشکلی و وابستگی در نظر گرفته می شود . سرطان مشکلی است جهانی که افراد را بدون توجه به نژاد ، جنس ، سن ، وضعیت اجتماعی ـ اقتصادی و یا فرهنگی متاثر می سازد[۱]. با پیشرفت تدریجی سرطان ، تخمین زده می شود که تا سال ۲۰۲۰ میلادی حدود ۱۵ میلیون مورد جدید سرطان در جهان شناسایی شده و ۱۰ میلیون مرگ بر اثر سرطان رخ دهد[۲]. سرطان گروه وسیعی از بیماریها بالغ بر ۲۰۰ بیماری را شامل می شود[۱] که سرطان سینه یکی از این موارد است . امروزه سرطان سینه مهمترین عامل نگران کننده سلامتی در زنان است زیرا شایع ترین نوع سرطان در میان زنان بوده و در کشور های غربی حدود یک سوم از کل سرطانهای زنان را تشکیل می دهد[۳]. در حقیقت ۲ تا ۳ میلیون از ۹ میلیون جمعیت سرطانی در ایالات متحده را زنان با تاریخچه ای از سرطان سینه تشکیل می دهند [۴].

بدین ترتیب شایع ترین سرطانی که در میان زنان وجود دارد سرطان سینه است (۲۲٪ کل سرطان های سال ۲۰۰۰)[۵] و دومین عامل مرگ سرطانی این قشر نیز محسوب می شود (۱۵٪ مرگ سرطانی) [۶]. شیوع سالانه و تخمین سرطان سینه در جهان حدود یک میلیون مورد، در ایالات متحده حدود دویست هزار مورد (۲۷٪ از کل سرطان های موجود در زنان) و در اروپا حدود سیصد و بیست هزار مورد (۳۱٪ از کل سرطان های موجود در زنان) است[۷]. در دو دهه اخیر میزان شیوع سالانه این سرطان در ایالات متحده به شکل یکنواختی افزایش نشان داده است. با این حال در ۱۰ تا ۱۵ سال اخیر به دلیل عوامل

متعددی نظیر بهبود کنترل سرطان و برنامه های درمانی موثر میزان مرگ و میر ناشی از این سرطان ۲/۳٪ کاهش نشان می دهد[۸].

بر پایه مطالعات اپیدمیولوژیکی که در بین جوامع مختلف انجام شد سن، موقعیت جغرافیایی و وضعیت اجتماعی ـ اقتصادی، رویدادهای تولید مثلی (شروع قاعدگی، حاملگی، تغذیه نوزاد از پستان مادر)، مصرف هورمون‌های با منشأ بیرونی (هورمون درمانی و خوردن داروهای ضد بارداری)، عوامل خطر زای شیوه‌ی زندگی (مصرف الکل، سوء تغذیه، چاقی و عدم فعالیت بدنی)، تراکم رادیو گرافی غدد پستانی[1]، تاریخچه ای از بیماری خوش خیم سرطان سینه، اشعه الکترومغناطیسی[2] یا کورپوسکولار که به هنگام عبور از مواد، به صورت مستقیم یا غیر مستقیم قادر به یون سازی باشد، چگالی استخوان، قد، سطوح پرولاکتین و فاکتور رشدی شبه انسولینی[3] ، شیمی درمانی و نیز عوامل ژنتیکی (درصد بالا و پایین آن دسته از ژن هایی که قابلیت ایجاد سرطان سینه را دارد) به عنوان عوامل شناخته شده و خطر زای این سرطان معرفی شد [۹].

۱-۲ بیان موضوع پژوهش

در ایران، سرطان سومین علت مرگ محسوب می‌گردد. در این میان سرطان سینه ۳۲ ٪ از موارد سرطان های زنان و اولین علت مرگ زنان ۴۰ تا ۴۵ ساله را تشکیل می دهد [۱۰]. سرطان سینه یکی از مشکلات مهم سلامتی زنان ایرانی است که در حال افزایش است. میزان بروز خالص این بیماری تقریبا ۲۰ مورد جدید به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال تخمین زده شده است و از آنجا که حدود ۳۰ میلیون زن در کشور وجود دارد ، بنابراین احتمالاً سالانه حدود ۶۰۰۰ مورد جدید سرطان سینه در زنان شناسایی می شود و تقریبا از هر ۱۰ زن ایرانی یک نفر احتمال ابتلا به این بیماری را خواهد داشت[۱۱]. بررسی ها نشان می دهد که مبتلایان به سرطان سینه در ایران جوانتر از مبتلایان به این بیماری در کشورهای غربی هستند ، به طوری که در آمریکا تنها ۵ ٪ از زنان زیر ۴۰ سال در معرض خطر ابتلا به سرطان سینه می باشند [۹] اما در ایران بر خلاف کشورهای غربی زنان در سنین پایین تر ، در معرض خطر بیشتری

[1] - Mammographic density
[2] - Ionizing Radiation
[3] - Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1)

برای ابتلا به این بیماری هستند و این مساله اهمیت تشخیص ، بررسی و کنترل این بیماری را در کشور ایران نشان می دهد[۱۲].

۱-۲-۱ تعادل انرژی، ورزش و تأثیر آنها بر مقادیر هورمونی که با خطر سرطان سینه همراه است

تعادل انرژی موقعیتی است که در آن جذب انرژی با هزینه کرد انرژی متعادل است و تغییری در ذخایر انرژی بدن اتفاق نمی افتد. جذب انرژی[1] همان انرژی قابل متابولیزه‌ای است که به منظور هضم و جذب پروتئین، کربوهیدرات، چربی و الکل توسط بدن جذب می شود. هزینه کرد انرژی[2] سه جزء اصلی دارد. بیشترین آن میزان متابولیک دوره استراحتی است یعنی همان انرژی که صرف حفظ کارکرد فیزیولوژیکی بدن می شود (مثلاً کارکرد قلب،عضله و تنفس). انرژی متابولیک استراحتی تحت تأثیر توده بدون چربی، توده چربی، سن، جنسیت و فعالیت بدنی است. افزایش در نرخ متابولیکی که به دنبال دریافت وعده‌ی غذایی روی می دهد (اثر گرمازایی وعده غذایی[3]) همان انرژی است که به منظور هضم، متابولیزه سازی و ذخیره ماکروتغذیه های هضم شده صرف می شود. جزء سوم هزینه کرد انرژی نیز افزایش در نرخ متابولیکی است که در لحظه حرکت بدن (ورزش و اشکال کلی فعالیت بدنی) اتفاق می افتد. این نرخ متابولیکی همان انرژی است که برای انقباض عضلانی صرف می شود و جزء قابل تغییر هزینه کرد انرژی است [۱۳]. در بیشتر شرایط، عناصر تنظیم هموستاز بدن رقابت بین جذب و هزینه کرد انرژی را کنترل می کند. تجمع بیش از حد چربی در بدن باعث چاقی می شود و از نظر بالینی شاخص توده بدنی[4] این افراد بیشتر از ۲۷ می شود. بافت چربی هموژن[5] نیست، چرا که چربی نیم تنه بالایی و به ویژه چربی احشایی خطر بیماری زایی بیشتری دارد [۴]. جنبه هایی از معادله‌ی تعادل انرژی که به علت یابی سرطان سینه مربوط می شود کاهش فعالیت بدنی و افزایش وزن بدنی (چربی) است. ارتباط بین این دو عامل خطرزا پیچیده است و مکانیسم ارتباط دهنده‌ی آنها به افزایش خطر سرطان سینه ناشناخته است. بعلاوه به نظر می رسد بین چاقی، تغییر وزن مرحله ای از سیکل زندگی، سطوح هورمونی و خطر سرطان سینه تعامل مهمی وجود دارد. به عنوان مثال شاخص توده بدنی بالا تا سن ۱۸ سال خطر سرطان سینه را کاهش

---

[1] - Energy Intake
[2] - Energy Expenditure
[3] - Thermal effect
[4] - Body Mass Index
[5] - Homogenous

می دهد. افزایش وزن (بیشتر از۲۰ کیلوگرم) پس از این سن تا قبل از یائسگی با خطر سرطان سینه ارتباطی ندارد اما به شکل معنی داری پس از یائسگی خطر ابتلا به این سرطان را به‌ویژه در زنانی که هورمون درمانی ندارند افزایش می دهد [۹]. مطالعه روی مدل های حیوانی و انسانی نشان می دهد که افزایش جذب انرژی با خطر سرطان زایی سینه و نیز سایر سرطان ها همبستگی بسیار زیادی دارد ، به علاوه شواهدی موجود است که نشان می دهد این تعادل مثبت انرژی یا به شکل مستقیم یا از طریق افزایش تجمع بافت چربی باعث پیامدهای زیر می شود ۱- مقاومت انسولینی و پیامدهای آن نظیر افزایش غیر طبیعی انسولین و قند خون ۲- افزایش سطوح عوامل رشدی نظیر فاکتور رشدی شبه انسولینی۳- افزایش تعداد سیکل های تخمک گذاری زندگی چرا که افزایش وزن بدن با قاعدگی زودرس و یائسگی دیررس توام است ۴- افزایش سطوح استروژن های فعال (بافت چربی آروماتاز[1] را مخفی می کند که این خود تولید استرادیول را زیاد می کند) ۵- افزایش سطوح استرادیول غیرباندی (استرادیول گردش خونی اغلب به شکل باند شده به پروتئین کم فعال وجود دارد؛ چاقی سطوح گلوبولین متصل به هورمون جنسی را کاهش داده و در واقع باعث ایجاد مقادیر زیادی از استرادیول آزاد و فعال می شود) ۶- افزایش سطوح پروژسترون ۷- سرکوب ایمنی [۱۴].

۱-۲-۲ مکانیسم های ایمنی به عنوان واسطه های احتمالی ارتباط بین فعالیت بدنی و سرطان سینه

بر پایه‌ی مطالعات پژوهشگران سرطان های انسانی مستعد کنترل سازوکارهای مادرزادی ایمنی (مثل سلول های کشنده‌ی طبیعی فعال[2]، ماکروفاژهای تصفیه کننده‌ی تومور[3]، سلول های کشنده‌ی فعال شده با لنفوکاین[4]) و تولیدات ترشحی این سلول ها (مثل سایتوکین ها و ایکوسانوئیدها) است. این واکنش مادرزادی ایمنی به سلول های سرطانی، جنبه مهمی از دفاع میزبان است و با نقش ایمونولوژیک آنها در حفظ حالت خاموشی سرطان در دوره بهبودی مشهود می شود [۱۵]. دخالت سلول های کشنده‌ی طبیعی[5] و ماکروفاژها در نظارتی که بر علیه رشد تومور صورت می گیرد در تنظیم رشد اولیه تومور و در

---

[1] - Aromatase
[2] - Activated Natural Killer Cells
[3] - Tumor Infiltrating Macrophages
[4] - Lymphokine-Activated Killer Cells
[5] - Natural killer Cells

کنترل متاستاز[1] به احتمال زیاد پیچیده است. نتایج پژوهش ها نشان می دهد که ورزش و فعالیت بدنی پارامترهای متعدد سیستم ایمنی را تحت تأثیر قرار می دهد. این تأثیر هم در کارکرد و هم در تعداد اجزای سیستم ایمنی مشهود است. بسیاری از این تأثیرات گذرا است و منعکس کننده‌ی تغییرات دینامیک خون با ورزش کوتاه مدت است. فراخوانی جامعه‌ی لنفوئیدی از ذخایر بافتی و اثرات آنی و هورمونی ورزش نظیر زهایی کاتکولامین ها، گلوکورتیکوئیدها و هورمون های ضد درد (مخدر مثل انفکالین ها) از این جمله است[۱۶]. نتایج مطالعات پژوهشی نشان می دهد که در ورزشکاران زبده شمار سلول های کشنده‌ی طبیعی و فعالیت تومور تخریبی[2] این سلول ها زیاد است. همچنین نتایج مطالعات حیوانی نیز نشان می دهد که فعالیت سلول های کشنده‌ی فعال شده با لنفوکاین در موشهای ورزشکار در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری دارد، در این موش ها کثرت تومورهای سینه ای نیز کمتر است [۱۷].

۱-۲-۳ پروتئین‌های شوک گرمایی

ساز وکارهای سلولی که توسط ارگانیسم جهت مقابله با یک بی نظمی مورد استفاده قرار می گیرد ذهن پژوهشگران را به خود مشغول کرده است. پژوهش های اخیر روی چندین سطح متمرکز شده است؛ دامنه‌ی تحقیقات از اساس رویکردهای زیست مولکولی تا کاربردهای درمانی کشیده شده است. دلیل این علاقه و پیچیدگی موضوع شواهدی است که نشان می دهد گونه های پستانداران در مقابله با استرس به شیوه های متفاوتی رشد کرده اند. در سطح سلولی دستکاری های موقت تظاهر ژنی به منظور حیات در برابر محیط های تغییر یافته و نیز تغییر ساختار و عملکرد سلولی برای مقابله با شرایط مختلف دیده می شود. یکی از حیطه های بسیار داغ پژوهش های اخیر به خانواده‌ی پروتئین های استرسی مربوط می شود که پروتئین های شوک گرمایی[3] نامیده می شود. این پروتئین ها فراگیر[4] بوده و در تمامی ارگانیسم ها از باکتری و یاخته گرفته تا انسان وجود دارد. پروتئین‌های شوک گرمایی در اشکال متفاوتی دیده می شود و بر اساس وزن مولکولی خود در خانواده های جداگانه ای طبقه بندی شده است. شواهد معتبری موجود است که این پروتئین ها در شرایط طبیعی و موقعیت هایی که در برگیرنده‌ی استرس های سلولی و درون تنی است نقش های فیزیولوژیکی مهمی را بازی می کند.

---

[1] - Metastasis
[2] - Tumor Cytolytic Activity
[3] - Heat Shock Proteins
[4] - Ubiquitous

پروتئین شوک گرمایی برای اولین بار درسال۱۹۶۲ کشف شد و به عنوان مجموعه پروتئین هایی توصیف شد که تظاهر آنها توسط شوک گرمایی و مجموعه ای از سایر استرس ها موجب می شد [۱۸]. پژوهش های بعدی نشان داد که بیشتر این پروتئین ها اثرات قوی حفظ سلولی داشته و با دخالت در مسیرهای تنظیمی به عنوان همراه[1] مولکولی سایر پروتئین های سلولی رفتار می کند [۱۹] بسیاری از نقش های کارکردی این پروتئین‌ها شناخته شده است ولی سازوکارهای این کارکردهای چند گانه کاملاً درک نشده است . این گونه فرض شده که تعیین این سازوکارها می تواند به طرح روش های بسیار دقیق جهت مقابله با استرس سلولی در انواع تنظیمات بالینی(بیماری های ایمنی ، سرطان، بیماری های قلبی عروقی، پیری) کمک کند[۱۹] .

۱-۲-۳-۱ خانواده‌ی پروتئین شوک گرمایی

پروتئین‌های شوک گرمایی به شکل انحصاری در ارتباط با عملکردها، تنظیمات و موقعیت سلولی مطالعه شده است [۱۳]. این پروتئین ها در هر دوی سلول های هسته دار و فاقد هسته وجود دارد و شاخص محافظتی بالای آنها نشان می‌دهد که در فرایندهای اساسی سلول نقش مهمی را بازی می کند. این پروتئین‌ها در سلولهایی *(Drosophila Melanogaster Larvae)*[2] کشف شد که در معرض شوک گرمایی قرار گرفته بود [۲۰]. مطالعات بعدی زیر واحدهای چندی از این پروتئین ها در دامنه‌ی هفتاد کیلو دالتونی را تعیین کرد [۲۱]. در طی ۳۰ سال گذشته شمار زیادی از پروتئین های دیگر این خانواده کشف شده است و به مجموعه‌ی این پروتئین ها در کل پروتئین شوک گرمایی گفته می شود. پروتئین های اصلی این خانواده در توده‌ی مولکولی و از ۱۵ تا ۱۱۰ کیلو دالتون تغییر می کند و بر اساس اندازه و عملکرد خود به گروه هایی تقسیم می شود [۲۲]. این پروتئین‌ها در سیتوزول ، میتوکندری ، رتیکولوم آندوپلاسمیک و هسته ها تظاهر می یابد؛ هر چند که این موقعیت ها بسته به پروتئین خاص فرق می کند. آن دسته از پروتئین‌های شوک گرمایی که در پستانداران به خوبی مطالعه و درک شده است پروتئین هایی است که وزن مولکولی آنها ۶۰، ۷۰، ۹۰ و۱۱۰ کیلو دالتون می باشد؛ این پروتئین ها در دمای ۳۷ درجه‌ی

---

[1] - Chaperone

۲ ـ نوعی مگس که اغلب در اطراف میوه های پوسیده دیده شده و در مطالعات ژنتیکی آزمایشگاهی از آن استفاده می شود.

بدن[1] و درشرایط استرس(مثل شوک گرمایی)تظاهر یافته و موقعیت ها و ویژگی های کارکردی متمایزی دارد [۲۲].

۱-۲-۳-۲ خانواده‌ی *HSP70*

پروتئین‌های شوک گرمایی ۷۰، پروتئین های متصل به *ATP* بوده و در بین سلول های هسته دار از ۶۰ تا۸۰ درصد همانندی نشان می دهد [۲۳]. حداقل هشت پروتئین متمایز این گروه شناخته شده است. پروتئین های موجود در این خانواده توالی پروتئینی مشترکی دارد اما در پاسخ به تحریکات متفاوت ساخته می شود. در این بین؛ هم پروتئین‌های شوک گرمایی سازنده و بنیادی[2] (نظیر *HSP73*) و هم اعضای خانواده پروتئین‌هایی که تحت شرایط استرس تولید می شود *(HSP70,HSP72)* دیده می شود [۲۴].

ژن *HSP70* از ۲۴۴۰ جفت اصلی تشکیل شده که از این مجموع ۲۱۲ جفت توالی رهبر[3] و۲۴۲ جفت نواحی پایین دست[4] را شامل می شود [۲۵] . حداقل دو عنصر تنظیمی در ناحیه پنج[5] وجود دارد که با عوامل نسخه برداری شوک گرمایی[6] وارد واکنش می شود . در زمان استرس *HSFs* به عنصر شناسانگر[7] متصل می شود و این کمپلکس به منظور القا نسخه برداری *HSP70* کافی به نظر می رسد. بعلاوه در شرایط بیش دمایی[8] شماری از محرک ها شناخته شده است که می تواند نسخه برداری *HSP70* را موجب شود از این جمله می توان به تخلیه‌ی انرژی ، کمبود اکسیژن ، اسیدوز ، ایسکمی، گونه های واکنشی اکسیژن[9] ،گونه های واکنشی نیتروژن مثل *NO* و التهاب ویروسی اشاره کرد. شواهد پژوهشی وجود تفاوت در تولید *HSP70* به دنبال تغییرات سلولی نظیر استرس اکسایشی یا گرمایی را به رویدادهای پایین دست و فعال سازی شناساگر نسبت می دهد که ساز وکارهای تنظیمی پس ترجمه ای را شامل می شود [۲۶ و ۲۷].

---

[1] - Euthermic
[2] - Constitutive
[3] - Leader sequence
[4] - 3` - untranslated region
[5] - 5`-region
[6] - HSFs
[7] - Promoter
[8] - Hyperthermia
[9] - ROS