



دانشکده : علوم انسانی

رساله دکتری رشته: تربیت بدنی و علوم ورزشی

گرایش: فیزیولوژی ورزش

عنوان رساله

اثر تمرین استقامتی بر بیان $miR-21$ ، $Bcl2$ و $TPM1$ بافتی در موش های ماده

مبتلا به تومور سرطان پستان

نام دانشجو

صادق امانی شلمزاری

استاد راهنما

دکتر حمید آقا علی نژاد

بهمن ۱۳۹۲

صلاة الاضلاع

باسمه تعالی



تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از رساله دکتری

دانشکده علوم انسانی

بدینوسیله گواهی می‌شود آقای صادق امانی شلمزاری در تاریخ ۱۳۹۲/۱۱/۱۳ از رساله دکتری واحدی خود با عنوان: اثر تمرین استقامتی بر بیان **Bcl2**، **miR-21** و **TPM1** بافتی در موش‌های ماده مبتلا به تومور سرطان پستان دفاع کرده است. اعضای هیات داوران نسخه نهایی این رساله را از نظر فرم و محتوا بررسی کرده و پذیرش آنرا برای دریافت درجه دکتری تخصصی (Ph.D) تأیید می‌نمایند.

امضاء	رتبه علمی	نام و نام خانوادگی	اعضای هیات داوران
	دانشیار	دکتر حمید آقا علی نژاد	۱- استاد راهنما
	استادیار	دکتر شعبان علی زاده	۲- استاد مشاور (اول)
	استادیار	دکتر شیرین شهبازی	۳- استاد مشاور (دوم)
	دانشیار	دکتر رضا قراخانلو	۴- استاد ناظر (داخلی)
	دانشیار	دکتر فاطمه رهبری زاده	۵- استاد ناظر (داخلی)
	دانشیار	دکتر محمدرضا کردی	۶- استاد ناظر (خارجی)
	دانشیار	دکتر محمد فرامرزی	۷- استاد ناظر (خارجی)
	دانشیار	دکتر رضا قراخانلو	۸- نماینده شورای تحصیلات تکمیلی

آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری 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 زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجو مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

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

ماده ۳- انتشار کتاب، نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده‌ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده‌ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته‌ها 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 معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم الاجرا است.

«اینجانب صادق امانی شلمزاری دانشجوی رشته تربیت بدنی گرایش فیزیولوژی ورزش ورودی سال تحصیلی ۱۳۸۹ مقطع دکتری تخصصی دانشکده علوم انسانی متعهد می‌شوم کلیه نکات مندرج در آئین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته‌های علمی مستخرج از رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آئین نامه فوق‌الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می‌دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هر گونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله بر اساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هر گونه اعتراض را از خود سلب نمودم»

امضاء: صادق امانی شلمزاری

تاریخ: ۹۲/۱۱/۱۳

آیین نامه چاپ پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیتهای علمی - پژوهشی دانشگاه است بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه) عبارت ذیل را چاپ کند:

«کتاب حاضر، حاصل رساله دکتری نگارنده در رشته تربیت بدنی و علوم ورزشی گرایش فیزیولوژی ورزش است که در سال ۱۳۹۲ در دانشکده علوم انسانی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی جناب آقای دکتر حمید آقا علی نژاد، مشاوره جناب آقای دکتر شعبان علی زاده و مشاوره سرکار خانم دکتر شیرین شهبازی با عنوان اثر تمرین استقامتی بر بیان **miR-21**، **Bcl2** و **TPM1** بافتی در موش های ماده مبتلا به تومور سرطان پستان از آن دفاع شده است.»

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اهدا کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تأدیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه می تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند؛ به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتاب های عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب صادق امانی شلمزاری دانشجوی رشته تربیت بدنی و علوم ورزشی گرایش فیزیولوژی ورزش مقطع دکتری تخصصی تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی: صادق امانی شلمزاری

تاریخ و امضا: ۱۳۹۲/۱۱/۱۳



دانشکده : علوم انسانی

رساله دکتری رشته: تربیت بدنی و علوم ورزشی

گرایش: فیزیولوژی ورزش

عنوان رساله:

اثر تمرین استقامتی بر بیان $Bcl2$ ، $miR-21$ و $TPM1$ بافتی در موش‌های ماده

مبتلا به تومور سرطان پستان

نام دانشجو:

صادق امانی شلمزاری

استاد راهنما:

دکتر حمید آقا علی نژاد

استاد مشاور(اول):

دکتر شعبان علی زاده

استاد مشاور(دوم):

دکتر شیرین شهبازی

بهمن ۱۳۹۲

تقدیم به

همسر مهربان و فداکارم

«من لم يشكر المخلوق، لم يشكر الخالق»

شکر و سپاس خداوند متعال را که توفیق کسب علم و دانش را به ما ارزانی داشت.

نگارش و تدوین این رساله بدون تردید افزون بر پویش‌ها، تلاش‌ها و پرسش‌گرهای نگارنده، حاصل افکار و اندیشه‌ها و مساعدت افراد زیادی است که در اینجا بر خود می‌دانم تا از آنها تشکر و قدردانی نمایم:

در ابتدا از اساتید محترم گروه فیزیولوژی ورزش دانشگاه تربیت مدرس آقایان دکتر حمید آقا علی نژاد و دکتر رضا قراخانلو که تا به امروز جهت رشد و تعالی علمی بنده زحمات بسیاری را متحمل شده تقدیر و تشکر نمایم.

از اساتید مشاور رساله حاضر دکتر شعبان علی‌زاده و خانم دکتر شیرین شهبازی که مشاوره‌ها و راهنمایی‌های ایشان گذر از دشواری‌ها و سختی‌های راه را آسان ساخت تقدیر و تشکر می‌نمایم.

از دانشجویان محترم عبدالرضا کاظمی، زهرا میرآخوری، لیلا انوشه و محمد امین ساعی که در اجرای پروتکل پژوهش مساعدت‌های فکری و عملی زیادی داشتند تقدیر و تشکر می‌نمایم.

از همسر مهربانم که در طول دوران تحصیل و به ویژه در زمان اجرای رساله دکتری صبوری-های زیادی داشت تقدیر و تشکر می‌نمایم.

چکیده

بیش‌بیانی miR-21 در سرطان پستان با تغییر شکل سلولی، پیشرفت تومور، رگ‌زایی تومور، گسترش و متاستاز تومور پستان همراه است. از طرف دیگر تمرینات استقامتی موجب کاهش حجم تومور می‌شوند ولی تاکنون سازوکارهای دقیق آن شناسایی نشده است. لذا هدف پژوهش حاضر اثر یک دوره تمرین استقامتی بر بیان miR-21 و ژن‌های پایین‌دست بود. بدین منظور ۶۰ سر موش بال‌بسی خریداری و در ۴ گروه ورزش-تومور-ورزش (ETE)، ورزش-تومور-استراحت (ETR)، استراحت-تومور-ورزش (RTE) و استراحت-تومور-استراحت (RTR) قرار گرفتند. ۸ هفته تمرین استقامتی فزاینده با شدت ۵۰-۷۰ درصد VO₂max قبل از توموری شدن در دو گروه اجرا شد و سپس سلول‌های سرطانی MC4-L2 وابسته به گیرنده استروژن به آنها تزریق شد. پس از سرطانی شدن تمرینات به مدت ۶ هفته دیگر با شدت ۵۰-۶۳ VO₂max در گروه‌های مربوطه اجرا شد. حجم تومور به صورت هفتگی با کولیس دیجیتال اندازه‌گیری شد. پس از اتمام پروتکل تمرین، موش‌ها قربانی شدن و بافت تومور برداشته، فریز و در دمای ۷۰- سلسیوس نگهداری شد. بافت تومور در آزمایشگاه هموژن شد و با تریزول و بر اساس دستورالعمل آن استخراج RNA تام صورت گرفت. بیان ژن‌های هدف با کیت‌های مخصوص و PCR Real-Time اندازه‌گیری شد. بیان نسبی ژن‌ها با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه شد. از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون ولش برای محاسبات آماری و مقایسه گروه‌ها استفاده شد. نتایج کاهش حجم تومور در گروه‌های ETE و RTE در مقایسه با ETR و RTR را نشان داد. هم‌چنین، کاهش معنی‌دار بیان miR-21، Bcl2 و پروتئین IL-6 و همین‌طور افزایش معنی‌دار TPM1 در گروه‌های ETE و RTE در مقایسه با دو گروه دیگر (ETR و RTR) را نشان داد. تمرینات استقامتی سطوح فاکتورهای التهابی درون تومور را کاهش می‌دهد. تمرینات ورزشی موجب کاهش سطوح سایتوکاین پیش‌التهابی IL-6 در بافت تومور می‌شود. تمرینات استقامتی می‌توانند بیان NF-κB و STAT3 و اهداف زیر دستش را کاهش دهد، بنابراین، تمرینات استقامتی موجب کاهش بیان miR-21 و متعاقباً کاهش بیان Bcl2 و افزایش بیان TPM1 می‌شوند. در نتیجه حجم تومور کاهش می‌یابد. بعلاوه کاهش سطوح فاکتورهای التهابی در گروه‌هایی که پس از توموری شدن تمرینات استقامتی را انجام می‌دادند، می‌توان ادعان داشت تمرینات استقامتی علاوه بر نقش پیشگیرانه در سرطان پستان وابسته به هورمون (گیرنده استروژن) نقش کمک‌درمانی نیز دارند.

واژگان کلیدی: سرطان پستان وابسته به گیرنده استروژن، تمرینات استقامتی، miR-21، لنفوما سلول B،

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	فصل اول مقدمه و کلیات پژوهش.....
۲	۱-۱ مقدمه.....
۳	۲-۱ تعریف مسئله.....
۱۴	۳-۱ پیشینه پژوهش.....
۱۸	۴-۱ ضرورت و اهمیت پژوهش.....
۲۰	۵-۱ سوال اصلی پژوهش.....
۲۰	۱-۵-۱ اسئالات پژوهش.....
۲۱	۶-۱ اهداف پژوهش.....
۲۱	۱-۶-۱ هدف کلی.....
۲۱	۱-۶-۲ اهداف جزئی.....
۲۲	۷-۱ فرضیه‌های پژوهش.....
۲۲	۸-۱ محدودیت‌های پژوهش.....
۲۳	۹-۱ تعریف واژگان و اصطلاحات.....
۲۵	فصل دوم مبانی نظری و پیشینه پژوهش.....
۲۶	۱-۲ مقدمه.....
۲۶	۲-۲ مبانی نظری پژوهش.....
۲۶	۱-۲-۱ بیولوژی سرطان.....
۳۱	۲-۲-۲ سطح بندی سرطان.....
۳۳	۲-۲-۳ بافت پستان و اجزاء تشکیل دهنده.....
۳۵	۲-۲-۴ سرطان پستان.....

۳۸انواع سرطان پستان.....۱-۴-۲-۲
۴۳انواع سرطان پستان حیوانی و نحوه ایجاد آن.....۲-۴-۲-۲
۴۵MC4-L2 سلولی رده سلولی.....۳-۴-۲-۲
۴۶ریز RNA.....۵-۲-۲
۴۶بیوژنز MicroRNA.....۱-۵-۲-۲
۴۷عملکرد miRNAs.....۲-۵-۲-۲
۵۰نقش ریز RNA در سرطان.....۳-۵-۲-۲
۵۴۶-۲-۲ Mir-21 و سرطان پستان.....
۵۷۷-۲-۲ لنفومای سلول B و سرطان پستان.....
۵۸۱-۷-۲-۲ خانواده BCL2.....
۵۹۲-۷-۲-۲ نقش Bcl2 در سرطان پستان.....
۶۲۸-۲-۲ تروپومیوزین-۱ و سرطان پستان.....
۶۵۹-۲-۲ التهاب.....
۶۷۱۱-۹-۲-۲ التهاب در بافت تومور.....
۶۹۱۰-۲-۲ فرایند رگزایی در تومور.....
۷۲۱-۱۰-۲-۲ تنظیم رگ زایی.....
۷۳۲-۱۰-۲-۲ التهاب و رگزایی.....
۷۴۱۱-۲-۲ اینترلوکین-۶ و سرطان پستان.....
۷۵۱-۱۱-۲-۲ IL-6 و بیماری‌ها.....
۷۷۲-۱۱-۲-۲ نقش IL-6 در سرطان پستان.....
۸۱۳-۱۱-۲-۲ IL-6 و انتقال اپیتلیال-مزانشیمال.....
۸۳۴-۱۱-۲-۲ نقش IL-6 در متاستاز.....
۸۴۵-۱۱-۲-۲ IL-6 و فرایند رگزایی.....
۸۵۱۲-۲-۲ سبک زندگی و خطر سرطان.....
۹۳۱۳-۲-۲ اثرات عمومی ورزش و سرطان پستان.....
۹۴۱-۱۳-۲-۲ مزایای فیزیولوژیک تمرینات ورزشی.....
۹۹۲-۱۳-۲-۲ مزایای روانشناختی تمرینات ورزشی.....
۱۰۱۳-۱۳-۲-۲ دیگر عوامل روانشناختی.....
۱۰۲۱۴-۲-۲ اثرات مولکولی ورزش بر سرطان پستان.....
۱۰۲۱۱-۱۴-۲-۲ اثرات مولکولی سیستمی.....
۱۰۴۲-۱۴-۲-۲ اثرات تمرینات ورزشی بر ریز محیط تومور.....
۱۰۷۳-۲ پیشینه پژوهش.....

۱۱۶.....	۴-۲ جمع‌بندی.....
۱۱۸.....	فصل سوم روش‌شناسی پژوهش.....
۱۱۹.....	۱-۳ مقدمه.....
۱۲۰.....	۲-۳ روش انجام پژوهش.....
۱۲۰.....	۱-۲-۳ نمونه آماری و گروه‌های پژوهش.....
۱۲۲.....	۲-۲-۳ پروتکل ورزشی.....
۱۲۳.....	۳-۳ متغیرهای پژوهش.....
۱۲۳.....	۱-۳-۳ متغیر مستقل.....
۱۲۳.....	۲-۳-۳ متغیر وابسته.....
۱۲۵.....	۴-۳ تهیه سلول.....
۱۲۵.....	۵-۳ کشت سلول.....
۱۲۵.....	۶-۳ نحوه ایجاد تومور.....
۱۲۶.....	۷-۳ اندازه‌گیری حجم تومور.....
۱۲۷.....	۸-۳ کشتار موش‌ها.....
۱۲۷.....	۹-۳ هموژنایز بافت توموری.....
۱۲۸.....	۱۰-۳ روش کار و نحوه آماده کردن بافت توموری برای آزمون الیزا.....
۱۳۲.....	۱۱-۳ انجام تست الیزا به منظور اندازه‌گیری سایتو کاین IL-6.....
۱۳۴.....	۱۲-۳ مراحل استخراج RNA تام.....
۱۳۷.....	۱-۱۲-۳ سنتز cDNA برای mRNA و miRNA.....
۱۳۹.....	۲-۱۲-۳ سنتز cDNA برای BCL2 و TPM1.....
۱۴۰.....	۱۳-۳ ارزیابی بیان ژن.....
۱۴۲.....	۱۴-۳ روش‌های آماری.....

۱۴۴	فصل چهارم تجزیه و تحلیل داده‌ها
۱۴۵	۴-۱ مقدمه
۱۴۶	۴-۲ توصیف داده‌ها
۱۴۶	۴-۲-۱ حجم تومور
۱۴۷	۴-۲-۲ حجم تومور در هفته اول
۱۴۸	۴-۲-۳ وزن موش‌ها و اینترلوکین-۶
۱۴۹	۴-۲-۴ تعداد سیکل‌های ژن‌های پژوهش
۱۵۱	۴-۳ آزمون فرضیه‌ها
۱۶۲	فصل پنجم بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادات
۱۶۳	۵-۱ مقدمه
۱۶۳	۵-۲ خلاصه پژوهش
۱۶۴	۵-۳ بحث و نتیجه‌گیری
۱۶۵	۵-۳-۱ اثرات پیشگیرانه تمرینات استقامتی
۱۶۶	۵-۳-۲ تاثیر تمرینات استقامتی بر حجم تومور
۱۶۹	۵-۳-۳ تاثیر تمرینات استقامتی بر miR-21, Bcl2, TPM1 و IL-6
۱۶۹	۵-۳-۳-۱ عوامل بالا دست IL-6, miR-21
۱۷۱	۵-۳-۳-۲ miR-21 و اهداف زیر دست Bcl2 و TPM1
۱۷۵	۵-۴ نتیجه‌گیری
۱۷۶	۵-۵ پیشنهادات پژوهش
۱۷۶	۵-۵-۱ پیشنهادات کاربردی
۱۷۷	۵-۵-۲ پیشنهادات پژوهشی
۱۷۸	منابع و مأخذ

پیوست

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۳۰	جدول ۱-۲: مراحل بروز سرطان
۳۲	جدول ۲-۲: سطح بندی سرطان
۳۵	جدول ۳-۲: بافت‌های پستان و نوع سرطان‌های مربوط به بافت پستانی
۴۳	جدول ۴-۲: انواع سرطان و ویژگی‌های آنها
۵۱	جدول ۵-۲: انواع سرطان و عدم تعادل در بیان MIRها
۵۶	جدول ۶-۲: بیان MIRNAS در سرطان پستان و ژن‌های هدف آنها
۹۲	جدول ۷-۲: سازوکارهای بیولوژیک افزایش خطر سرطان در افراد اضافه وزن و چاق
۱۰۴	جدول ۸-۲: سازوکارهای بیولوژیک کاهش خطر سرطان در افراد فعال
۱۲۴	جدول ۱-۳: برنامه تمرینی گروه‌های پژوهشی
۱۲۹	جدول ۲-۳: مواد مورد نیاز برای بافر لیز کننده
۱۳۱	جدول ۳-۳: منحنی استاندارد
۱۳۸	جدول ۴-۳: مقادیر مواد لازم برای تهیه مخلوط اولیه جهت واکنش پلی آدنیلایسیون
۱۳۹	جدول ۵-۳: مقادیر مواد لازم برای تهیه مخلوط کلی واکنش سنتز MIRNA CDNA
۱۴۱	جدول ۶-۳: توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش
۱۴۱	جدول ۷-۳: مقادیر مواد لازم برای تهیه REAL TIME PCR MASTER MIX
۱۴۲	جدول ۸-۳: چرخه دمایی PCR REAL-TIME
۱۴۶	جدول ۱-۴: میانگین حجم تومور در گروه‌های مختلف
۱۴۸	جدول ۲-۴: میانگین وزن اولیه و نهایی و غلظت IL-6
۱۴۹	جدول ۳-۴: میانگین تعداد سیکل (CT) در گروه‌های پژوهش
۱۵۱	جدول ۴-۴: نتایج آزمون کلوموگراف-اسمیرنوف
۱۵۲	جدول ۵-۴: نتایج آزمون آنوا و ولش MIR-21
۱۵۲	جدول ۶-۴: نتایج آزمون تعقیبی توکی برای MIR-21
۱۵۴	جدول ۷-۴: نتایج آزمون آنوا و ولش BCL2
۱۵۴	جدول ۸-۴: نتایج آزمون تعقیبی توکی برای BCL2
۱۵۶	جدول ۹-۴: نتایج آزمون آنوا و ولش برای TPM1
۱۵۶	جدول ۱۰-۴: نتایج آزمون تعقیبی توکی برای TPM1
۱۵۸	جدول ۱۱-۴: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای IL-6 بافتی
۱۵۸	جدول ۱۲-۴: نتایج آزمون تعقیبی توکی برای IL-6
۱۶۰	جدول ۱۳-۴: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای نسبت رشد حجم تومور

جدول ۴-۱۴: نتایج آزمون تعقیبی توکی برای نسبت رشد حجم تومور ۱۶۱

فهرست اشکال

صفحه	عنوان
۲۷	شکل ۱-۲: روند شکل‌گیری سرطان.....
۳۴	شکل ۲-۲: نمای شماتیک لبول‌ها و مجاری پستان.....
۴۸	شکل ۳-۲: بیوژنز MICRORNA.....
۴۹	شکل ۴-۲: مکانیزم عمل MICRORNAs.....
۵۳	شکل ۵-۲: مسیر سیگنالینگ MIRNAs در رشد سلول‌های سرطانی.....
۵۹	شکل ۶-۲: اعضاء خانواده BCL2.....
۶۰	شکل ۷-۲: مسیرهای سیگنالینگ مرگ سلولی و نقش BCL2.....
۶۸	شکل ۸-۲: نقش التهاب در شروع و پیشرفت تومور.....
۷۱	شکل ۹-۲: چگونگی تشکیل عروق جدید.....
۷۶	شکل ۱۰-۲: دیسپوزوم بی‌حرکی جسمانی.....
۸۲	شکل ۱۱-۲: مسیرهای سیگنالینگ IL-6 در پاتوژنز بیماری‌های انسان.....
۸۶	شکل ۱۲-۲: عوامل خطرزای سرطان و مسیرهای مولکولی بروز سرطان.....
۸۹	شکل ۱۳-۲: عوامل مربوط به چاقی و پیشرفت سرطان.....
۱۰۳	شکل ۱۴-۲: تاثیر فعالیت بدنی بر عوامل خطرزای سرطان پستان.....
۱۰۷	شکل ۱۵-۲: خلاصه سازوکارهای فرضی اثرات ورزش بر ریز محیط تومور.....
۱۱۷	شکل ۱۶-۲: مسیر سیگنالینگ پیشرفت سرطان.....
۱۲۲	شکل ۱-۳: تقسیم بندی و نگهداری موش‌ها در قفسه.....
۱۲۳	شکل ۲-۳: دويدن موش‌ها روی تردمیل.....
۱۲۶	شکل ۳-۳: اندازه‌گیری حجم تومور با کولیس دیجیتال.....

- شکل ۳-۴: قربانی نمودن موش‌ها و برداشتن بافت ۱۲۷
- شکل ۳-۵: برداشتن بافت تومور ۱۲۸
- شکل ۳-۶: تأیید بیان RNAها با استفاده از ژل آگاروز ۱۳۷
- شکل ۵-۱: مسیر سیگنالینگ رشد تومور وابسته به گیرنده استروژن و تأثیرات تمرینات استقامتی ۱۷۲

فهرست نمودارها

عنوان	صفحه
نمودار ۲-۱: درصد سرطان‌های مختلف مربوطه به اضافه وزن و چاقی.....	۸۹
نمودار ۳-۱: نمودار غلظت استاندارد IL-6.....	۱۳۱
نمودار ۴-۱: روند تغییرات حجم تومور در گروه‌های مختلف پژوهش.....	۱۴۷
نمودار ۴-۲: حجم تومور در هفته اول.....	۱۴۸
نمودار ۴-۳: وزن اولیه و نهایی موش‌ها در گروه‌های پژوهش.....	۱۴۹
نمودار ۴-۴: آزمون سریال غلظت برای تأیید ژن‌ها.....	۱۵۰
نمودار ۴-۵: منحنی ذوب دو ژن U6 و MIR-21.....	۱۵۰
نمودار ۴-۶: منحنی ذوب دو ژن برای سه ژن GAPDH، BCL2 و TPM1.....	۱۵۰
نمودار ۴-۷: بیان ژن‌های ژن GAPDH، BCL2 و TPM1.....	۱۵۱
نمودار ۴-۸: سطح نسبی بیان MIR-21 در گروه‌های پژوهش.....	۱۵۳
نمودار ۴-۹: سطح نسبی بیان BCL2 در گروه‌های پژوهش.....	۱۵۵
نمودار ۴-۱۰: سطح نسبی بیان TPM1 در گروه‌های پژوهش.....	۱۵۷
نمودار ۴-۱۱: مقادیر غلظت پروتئین IL-6 در گروه‌های پژوهش.....	۱۵۹

فصل اول

مقدمه و کلیات پژوهش

۱-۱ مقدمه

سرطان یکی از مشکلات اصلی بهداشتی در سراسر جهان است و یکی از مهم‌ترین علت مرگ و میر و بیماری در کودکان و بزرگسالان به شمار می‌رود. سرطان‌ها بر اثر تکثیر کنترل نشده و انتشار کلونی‌های سلولی که تغییر شکل یافته‌اند، به وجود می‌آیند. سرطان در انواع مختلفی بروز می‌کند و بالغ بر ۲۰۰ بیماری را شامل می‌شود که سرطان پستان یکی از مهم‌ترین موارد است. امروزه سرطان پستان مهم‌ترین عامل نگران‌کننده سلامتی در زنان است، زیرا شایع‌ترین نوع سرطان در زنان است و در کشورهای غربی در حدود یک سوم از کل سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد (۱). در سال ۲۰۰۹، انجمن سرطان آمریکا برآورد کرد ۱۹۲۳۷۰ مورد سرطان پستان جدید و ۴۰۱۷۰ مرگ بر اثر سرطان پستان رخ داده است (۲). این آمار سرطان پستان را در رده نخست موارد سرطان در زنان و دومین علت مرگ و میر بر اثر سرطان معرفی می‌کند. بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیکی که در بین جوامع مختلف انجام شده است سن، موقعیت‌های جغرافیایی، وضعیت اجتماعی-اقتصادی، رویدادهای ویژه (شروع قاعدگی، حاملگی، تغذیه نوزاد از پستان مادر) مصرف هورمون‌ها با منشاء بیرونی (هورمون درمانی و مصرف داروهای ضد بارداری)، عوامل خطرزای شیوه زندگی (مصرف الکل، چاقی، عدم فعالیت بدنی) چگالی استخوان، سطوح پرولاکتین و فاکتور رشدی شبه انسولین به عنوان برخی از عوامل شناخته شده و خطرزای سرطان پستان معرفی شده‌اند (۳-۵). پنج مرحله اصلی در توسعه

سرطان وجود دارد: شروع، پیشرفت و تکثیر، تبدیل به وضعیت بدخیم، گسترش و متاستاز^۱ (گسترش سرطان).

۲-۱ تعریف مسئله

یکی از عوامل خطرزای بروز سرطان شیوه زندگی می‌باشد. با رشد روزافزون زندگی شهرنشینی، کاهش سطح فعالیت بدنی و افزایش وزن بدن (چربی)، سلامت جسمانی و روانی افراد جامعه نیز تحت تاثیر قرار می‌گیرد. شیوع بیماری‌های مزمن یکی از پیامدهای عدم تحرک و فعالیت بدنی می‌باشد. سازمان جهانی بهداشت بی‌تحرکی جسمانی را از عوامل خطرزای بروز بیماری‌های التهابی معرفی کرده است. امروزه مشخص شده بی‌تحرکی جسمانی با التهاب مزمن با درجه پایین همبستگی دارد. همچنین مشخص شده التهاب از عوامل خطرزای بروز سرطان می‌باشد. آژانس بین المللی سرطان (IARC) برآورد کرد ۲۵ درصد موارد سرطان در جهان به علت اضافه وزن یا چاقی و سبک زندگی بی‌تحرکانه رخ می‌دهد (۶، ۷). فعالیت جسمانی استراتژی پیشگیرانه سرطان است، زیرا ورزش مزایای سلامتی زیادی دارد و همچنین خطر سرطان‌های خاصی را کاهش می‌دهد. بیماران سرطانی به دلایل متعدد در خطر افزوده بی‌تحرک شدن قرار دارند. پژوهش‌ها نشان دادند شیمی درمانی و پرتودرمانی منجر به خستگی، افت آمادگی جسمانی، افت ظرفیت عملکردی و کیفیت زندگی می‌شود (۴). حجم زیادی از پژوهش‌ها بهبودهای بارزی را در عملکردهای فیزیولوژیکی و روانی بیماران سرطانی با اجرای فعالیت‌های ورزشی گزارش کرده‌اند. بهبود کیفیت زندگی، خستگی مربوط به سرطان، عملکرد جسمانی، ترکیب بدنی و توده بدن، قدرت و استقامت عضلانی، عملکرد ایمنی و آمادگی قلبی عروقی مزایای ورزش در بیماران سرطانی می‌باشند. همچنین، ورزش خطر وقوع سرطان و بیماری‌های ثانویه مربوط به سرطان را کاهش و شانس زنده ماندن را افزایش می‌دهد (۸).

(رشد سلول به شکل غیر طبیعی در مکانی دور از ضایعه اولیه) 1 Metastasis

در سال‌های اخیر، در کشورهای پیشرفته حوزه‌های جدیدی در رابطه با ورزش شکل گرفته است که با رویکرد درمانی به ورزش نگاه می‌کنند. در این زمینه مراکز پژوهشی به وجود آمده‌اند که برای مثال نشان داده‌اند در دوره‌های بازتوانی پس از امراض قلبی-عروقی، ورزش به عنوان یک راه کار مفید و موثر باید مد نظر قرار گیرد. در ارتباط با بیماری‌های مزمنی مانند دیابت و سرطان نتایج پژوهش‌ها در مطالعات حیوانی و انسانی نیز نشان می‌دهند ورزش اثرات مثبت روانی و ایمنولوژیک در درمان مبتلایان به این بیماری‌ها دارد. شواهد زیادی پیشنهاد می‌کنند فعالیت جسمانی خطر انواع متفاوت سرطان‌های بدخیم مانند سرطان روده، پستان، پروستات، رحم و ریه را کاهش می‌دهد (۹، ۱۰). فریدنریچ (۲۰۰۲) با بررسی ۲۵۰ مطالعه اپیدمیولوژیکی بر تعامل بین فعالیت جسمانی و پیشگیری از سرطان نشان داد. فعالیت جسمانی شدید منظم به عنوان داروی پیشگیرانه قوی علیه سرطان می‌باشد و شیوع آن را تا ۴۰ درصد کاهش می‌دهد (۱۱). هولمز و همکاران^۱ (۲۰۰۵) نشان دادند ارتباط حفاظتی مثبت معناداری بین فعالیت بدنی بعد از تشخیص سرطان پستان و بازگشت دوباره تومور، مرگ و میرهای مرتبط با بیماری و مرگ میر کلی ۲۹۸۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان سطوح ۱ تا ۳ وجود دارد (۱۲). فعالیت جسمانی برای سلامتی انسان‌ها ضروری است. در مورد سرطان، فعالیت جسمانی منظم اثر حمایتی با قویترین اثر برای سرطان پستان و کولون دارد. تمرینات ورزشی درمان ادجوان مهم برای کاهش تجربه علائم، تضعیف اثرات جانبی پرتودرمانی و درمان‌های دارویی، بهبود سلامت روانی، احساس خوبی و افزایش شانس زنده ماندن در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌باشد (۱۳). در بیماران سرطانی که زندگی بی‌تحرک، تغذیه ضعیف و افسردگی دارند کاهش آمادگی جسمانی، کاهش توده عضلانی و استخوانی و افزایش چربی دیده شده است. درمان‌های هورمونی برای سرطان پستان و پروستات می‌تواند باعث هشدار افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی، چاقی، دیابت نوع ۲، پوکی استخوان و سارکوپنیا شود (۱۴). ورزش می‌تواند بیماری‌های ثانویه در بیماران سرطانی را کاهش دهد. اضطراب، افسردگی، تغذیه ضعیف و استراتژی غلط استراحتی این بیماری‌ها را تسریع

¹ Holmes et al 2005