

## اثر یک دوره‌ی تمرینات بدنی بر مقادیر پلاسمایی و بیان ژن Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) و سطح سرمی آنتی‌ژن اختصاصی پروستات در مردان مبتلا به سرطان پروستات

مرضیه بیگم حجازیان<sup>۱</sup>، علیرضا براری<sup>۲</sup>، آسیه عباسی دلویی<sup>۳</sup>، کامبیز هسراک<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** تمرینات بدنی، از راه تعدیل آنژیوژنز در بافت تومور نقش حمایتی را در درمان سرطان پروستات ایفا می‌کنند. عامل القا شونده به وسیله‌ی هیپوکسی ۱ (Hypoxia-inducible factor-1 یا HIF-1)، نقش مهمی در روند آنژیوژنز و رشد تومور دارد. آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (Prostate-specific antigen یا PSA)، قابل دسترس‌ترین نشانگر تومور برای تشخیص سریع سرطان پروستات است. هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرینات بدنی بر مقادیر پلاسمایی و بیان ژن HIF-1 و سطح سرمی PSA مردان مبتلا به سرطان پروستات بود.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، با مراجعه به بخش پاتولوژی بیمارستان فوق تخصصی بقیه‌اله الاعظم (عج) تهران و بررسی مدارک پزشکی مردان مبتلا به سرطان پروستات در ۶ ماه اول سال ۱۳۹۵، تعداد ۲۰ مرد مبتلا به سرطان پروستات به طور تصادفی انتخاب و به دو گروه مساوی مورد (با سن  $63.7 \pm 10.4$  سال، وزن  $78.0 \pm 11.26$  کیلوگرم و شاخص توده‌ی بدنی  $27.44 \pm 2.8/27$  کیلوگرم/مترمربع) و شاهد (با سن  $61.5 \pm 4.69$  سال، وزن  $79.20 \pm 11.26$  کیلوگرم و شاخص توده‌ی بدنی  $27.93 \pm 2.83$  کیلوگرم/مترمربع) تقسیم شدند. گروه مورد، به مدت ۸ هفته و هر هفته ۳ جلسه‌ی ۶۰ دقیقه‌ای، تمرین ترکیبی مقاومتی و استقامتی در زمان برابر با شدت ۶۰-۷۵ درصد یک تکرار بیشینه و ۶۰-۷۵ درصد بیشینه‌ی ضریب قلب انجام دادند. گروه شاهد، هیچ مداخله‌ای دریافت نکردند. نمونه‌های خونی جهت بررسی PSA و HIF-1 به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) و Real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR) و با آزمون آماری Independent t و Dependent t سنجیده شد.

**یافته‌ها:** تمرین ترکیبی، سبب کاهش معنی‌دار مقادیر پلاسمایی ( $P = 0.007$ ) و بیان ژن HIF-1 ( $P = 0.005$ ) و سطح سرمی PSA ( $P = 0.005$ ) در گروه مورد شد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به اهمیت PSA در تشخیص سرطان پروستات و نقش HIF-1 در آنژیوژنز تومور، تمرین ترکیبی می‌تواند از راه تعدیل HIF-1 و PSA، نقش مؤثری در کاهش روند پیشرفت سرطان پروستات داشته باشد.

**واژگان کلیدی:** آنتی‌ژن اختصاصی پروستات، فعالیت بدنی، سرطان پروستات، عامل القا شونده به وسیله‌ی هیپوکسی-۱

**ارجاع:** حجازیان مرضیه بیگم، براری علیرضا، عباسی دلویی آسیه، هسراک کامبیز. اثر یک دوره‌ی تمرینات بدنی بر مقادیر پلاسمایی و بیان ژن Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) و سطح سرمی آنتی‌ژن اختصاصی پروستات در مردان مبتلا به سرطان پروستات. مجله

دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۰۵): ۱۴۴۳-۱۴۴۴

### مقدمه

سرطان پروستات به عنوان یکی از شایع‌ترین و عمده‌ترین علل مرگ و میر ناشی از سرطان در جهان مطرح می‌باشد و یک بیماری قابل توجه در سراسر جهان است که در آن، سلول‌های بدخیم از بافت

پروستات منشأ می‌گیرند و به طور نامنظم و فزاینده تکثیر می‌یابند و در نهایت، منجر به افزایش حجم غده‌ی پروستات می‌گردند (۱). آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (Prostate-specific antigen یا PSA)، یک ماده‌ی گلیکوپروتئینی است که عملکردی شبیه به آنزیم

- ۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، واحد آیت‌اله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
- ۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، واحد آیت‌اله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
- ۳- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، واحد آیت‌اله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
- ۴- دکتری پزشکی مولکولی، گروه پاتولوژی، آزمایشگاه ژنتیک مولکولی، بیمارستان فوق تخصصی بقیه‌اله الاعظم (عج)، تهران، ایران

Email: alireza54.barari@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤول: علیرضا براری

بدخیم و جامد (Solid) مانند سرطان پروستات، دسترسی به اکسیژن و مواد غذایی توسط رقابت بین سلول‌هایی که به سرعت در حال تکثیر هستند، محدود است و انتشار متابولیت‌ها نیز به علت فشار بین بافتی بالا مهار می‌گردد (۹).

در پاسخ به هیپوکسی درون توموری، عوامل تحریک‌کننده‌ی آنژیوژنز توسط سلول‌های مبتلا به تومور، شکل‌گیری منبع خونی جدیدی را از عروق خونی موجود القا می‌کند که برای زنده ماندن و تکثیر سلول‌های مبتلا به تومور، محیطی برای رشد و تکثیر ضروری است (۹). HIF-1، به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل تحریک‌کننده‌ی آنژیوژنز در شرایط هیپوکسی فعال شده و به نواحی تنظیمی ژن‌های هدف متصل و با اتصال به کوکتیواتورهای رونویسی، باعث القای بیان ژن‌های هدف می‌شود و در تنظیم پاسخ سلول‌های مبتلا به تومور، از طریق تنظیم بیان ژن‌های درگیر در آنژیوژنز بر رشد و متاستاز تومور به بافت‌های اطراف نقش دارد. پژوهش‌های بالینی، نقش آنتی‌آنژیوژنیک‌ها را در درمان سرطان‌ها نشان داده‌اند و اکنون آنتی‌آنژیوژنیک درمانی، به عنوان روش درمانی مؤثر استفاده می‌شود و بسیاری از داروها به منظور کاهش فعالیت HIF-1 و مهار آن در سرطان‌ها و از جمله سرطان پروستات استفاده می‌شود (۱۰).

امروزه، فعالیت بدنی به عنوان یک راهبرد بالقوه در درمان ثانوی و حمایتی در هنگام تشخیص سرطان پیشنهاد شده است. علاوه بر این، مزایای استفاده از فعالیت بدنی برای مراقبت‌های سرطان به طور فزاینده‌ای به رسمیت شناخته شده است (۱۱). تحقیقات نشان داده‌اند که فعالیت بدنی جهت بهبود عوارض جانبی ناشی از درمان سرطان نظیر خستگی، ضعف عضلانی و ظرفیت عملکردی مفید می‌باشد و تمرینات بدنی منجر به کاهش سرطان پروستات در مردان در مقایسه با گروه غیر فعال شده است (۱۱)، اما عملکرد فعالیت بدنی در جلوگیری و یا کاهش مکانیسم‌های مولکولی - پاتولوژیکی در سرطان پروستات مشخص نگردید. به نظر می‌رسد فعالیت بدنی بر مراحل تنظیم رشد سلول‌های مبتلا به سرطان و ترمیم DNA که توسط گروهی از ژن‌ها انجام می‌شود، تأثیر می‌گذارد. Zielinski و همکاران نشان دادند تمرین هوازی، منجر به کاهش آنژیوژنز در تومور از طریق کاهش HIF-1 در لنفوما می‌شود (۱۲). McCullough و همکاران گزارش کردند تمرینات ورزشی می‌توانند هیپوکسی تومور را از طریق کاهش HIF-1 در سرطان کاهش دهند (۱۳).

بررسی اثرات تمرین ورزشی در مردان مبتلا به سرطان پروستات، از موضوعات جدید مورد مطالعه در آنکولوژی و فیزیولوژی ورزشی بالینی است. در حالی که مطالعات اندکی مزایای فعالیت بدنی را در بیماران مبتلا به سرطان پروستات، ارزیابی کرده بودند؛ به طور تقریبی، هیچ کدام از مطالعات اثرات تمرین ترکیبی مقاومتی و استقامتی را

دارد و توسط سلول‌های غده‌ی پروستات ترشح می‌شود. PSA، قابل استفاده‌ترین نشانگر تومور در دسترس برای تشخیص و پیش‌گیری از سرطان پروستات است. میزان تشخیص سرطان پروستات با استفاده از مقادیر سرمی PSA طی دو دهه‌ی اخیر افزایش یافته و مرگ ناشی از آن نیز کاهش یافته است (۲). محدوده‌ی طبیعی PSA بین ۰-۴ نانوگرم/میلی‌لیتر تعیین شده است و استفاده از مقادیر طبیعی PSA برای هر گروه سنی، آن را به عنوان یک نشانگر تومور برای سرطان پروستات مطرح ساخته است (۲). با این حال، PSA برای سرطان پروستات اختصاصی نیست؛ چرا که سطح PSA توسط عوامل متعددی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. از جمله‌ی این موارد، شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI)، عفونت و احتباس ادرار، عفونت و التهاب پروستات، معاینه‌ی انگشتی پروستات (Digital rectal exam یا DRE)، اندازه‌ی پروستات و هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات می‌باشد (۳).

در مطالعات متعددی، ارتباط مستقیمی بین سطح سرمی PSA، سن بیمار و حجم پروستات گزارش شده است و نیز افزایش کاذب PSA در عفونت‌های ادراری، التهاب پروستات و معاینات انگشتی پروستات مشاهده شده است (۲). در برخی از مطالعات نیز رابطه‌ی معکوسی بین BMI و PSA گزارش شده است. همچنین، در پژوهشی که توسط Hutterer و همکاران در بیماران مبتلا به سرطان پروستات انجام شد، هیچ رابطه‌ای میان PSA با BMI گزارش نشد (۴). برخی از محققان نیز به اثر تمرینات بدنی بر سطوح سرمی PSA پرداختند. فتح‌اللهی و همکاران، گزارش کردند تمرینات مقاومتی سبب کاهش PSA در مردان مبتلا به سرطان پروستات می‌شود (۵). Oremek و Seiffert نیز در مطالعه‌ی گزارش کردند که ۱۵ مایل تمرین با دوچرخه‌ی کارسنج در افراد مسن، سبب افزایش PSA شده است (۶). در حالی که Luboldt و همکاران نشان دادند تمرینات دوچرخه سواری طولانی مدت در مردان فعال سالمند، تأثیری بر مقادیر PSA ندارد (۷).

علت ابتلا به سرطان پروستات هنوز شناخته نشده است، اما پیشرفت‌های اخیر در زمینه‌ی تکنیک‌های مولکولی و ایجاد ابزارهای جدید، منجر به شناسایی ژن‌هایی شده است که به طور بارز در سرطان پروستات بیان می‌شوند و در رشد و پیشرفت آن نقش دارند (۱). یکی از این ژن‌ها، عامل القا شونده به وسیله‌ی هیپوکسی - Hypoxia-inducible factor-1 (یا HIF-1) است که در تنظیم فرایند آنژیوژنز در شرایط پاتولوژیک نقش دارد و افزایش بیان آن، یک رویداد اولیه در ایجاد سرطان‌ها از جمله سرطان پروستات است. این عامل، یک پروتئین هتروداایمر است که به طور دایم در سلول بیان می‌شود و نقش مهمی در هموستاز اکسیژن دارد (۸). در تومورهای

معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل هر گونه مشکلی از قبیل پرفشاری خون غیر قابل کنترل، عود بیماری و مناساز کردن و سایر اختلالات جسمی و روحی بودند که شرکت آزمودنی‌ها در برنامه‌ی تمرینی را مختل می‌نمود. سپس، افراد شرکت کننده به طور تصادفی به دو گروه ۱۰ نفره‌ی مورد و شاهد تقسیم شدند. قد آزمودنی‌ها با قدسنج Seca با دقت ۰/۰۱ متر (ساخت آلمان) و وزن آن‌ها با ترازوی دیجیتال مدل پند الکترونیک با دقت ۰/۱ کیلوگرم (ساخت ایران) اندازه‌گیری شد. پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، BMI شرکت کنندگان از تقسیم وزن (کیلوگرم) به مجذور قد (متر) به دست آمد (۱۵). برای برآورد بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی از طریق آزمون Bruce اصلاح شده (Modified Bruce test) و بر اساس معادله‌ی [اکسیژن مصرفی بیشینه (VO<sub>2</sub> peak) معادل ۸/۵۴۵ + (زمان انجام آزمون × ۲/۲۸۲)] روی دستگاه تردمیل قبل و پس از ۸ هفته تمرین بر روی آزمودنی‌ها اجرا شد (۱۶).

**برنامه‌ی تمرین ترکیبی (مقاومتی و استقامتی):** برنامه‌ی تمرینی شامل یک دوره‌ی تمرین ترکیبی (مقاومتی - هوازی) طراحی شده توسط پژوهشگر (بر اساس راهنمای کالج آمریکایی پزشکی - ورزشی) (۱۵) زیر نظر مربی و با حضور یک کادر متخصص درمانی اجرا شد. این برنامه، شامل برنامه‌ی تمرینی هم‌زمان مقاومتی و استقامتی در دو مرحله‌ی زمانی برابر اجرا گردید که شامل ۵۵ دقیقه تمرین در هفته‌های اول و دوم و تا ۷۰ دقیقه در هفته‌های هفتم و هشتم متغیر بود. برنامه‌ی تمرین مقاومتی در مدت ۸ هفته، ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۲۰ دقیقه و شامل ۴ حرکت گروه‌های عضلانی بزرگ فوقانی و تحتانی بدن شامل زیر بغل سیم‌کش، پرس سینه، جلو ران و پشت ران بود. این تمرینات با شدت ۷۵-۶۰ درصد یک تکرار بیشینه و برای دو نوبت با ۱۰ تکرار و استراحت ۳ دقیقه‌ای بین نوبت‌ها انجام شد. برنامه‌ی تمرین مقاومتی به صورت پیش‌رونده بود که شروع دوره با ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه (Repetition-Max-One یا IRM) انجام شد و هر دو هفته، ۵ درصد به این میزان افزوده شد. برای تعیین یک تکرار بیشینه، از فرمول  $IRM = 0.278 \times \text{تعداد تکرار تا خستگی}$  [۱/۰۲۷۸ - ÷ وزنه‌ی جابه‌جا شده = IRM محاسبه شد (۱۷-۱۸، ۱۵). برنامه‌ی تمرین هوازی دوچرخه‌ی کارسنج با ۱۵ دقیقه رکاب زدن با شدت ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه بر اساس معادله‌ی  $10 \pm (\text{سن} - 220) = \text{بیشینه‌ی ضربان قلب}$ ، پس از تمرین مقاومتی در یک جلسه انجام شد. شروع دوره با شدت ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه بود که هر ۲ هفته ۵ درصد به این میزان و ۵ دقیقه به زمان فعالیت افزوده شد (۱۵). در شروع هر جلسه تمرین به مدت ۱۰ دقیقه تمرینات کششی جهت گرم کردن و در پایان همان جلسه، ۱۰ دقیقه سرد کردن به منظور بازگشت بدن به حالت اولیه با راه رفتن

روی HIF-1 و PSA در مردان مبتلا به سرطان پروستات مورد بررسی قرار نداده بود. بدین منظور، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر یک دوره‌ی تمرینات بدنی بر مقادیر پلاسمایی و بیان ژن HIF-1 و سطح سرمی PSA در مردان مبتلا به سرطان پروستات بود.

## روش‌ها

این پژوهش از نوع کارآزمایی بالینی بود که به شیوه‌ی میدانی و تصادفی ساده با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون انجام شد. آزمودنی‌های پژوهش حاضر را مردان ۷۵-۵۱ ساله‌ی مبتلا به سرطان پروستات تشکیل می‌دادند که در ۶ ماه اول سال ۱۳۹۵ به مرکز بیمارستان تخصصی بقیه‌اله (عج) شهر تهران مراجعه و دارای پرونده‌ی پزشکی در بخش پاتولوژی این مرکز بودند. سپس، با هماهنگی مسئولین و پزشکان متخصص با توجه به اسناد و مدارک پزشکی بیماران، تعداد ۲۵ نفر که دارای شرایط مشابه بودند، به صورت تصادفی انتخاب شدند. از این تعداد، با توجه به وضعیت جسمی بیماران و تمایل آن‌ها به شرکت در پژوهش و با توجه به بررسی نمونه‌های مورد مطالعه‌ی سایر مقالات و نمونه‌های در دسترس، تعداد ۲۰ نفر با توجه به شرایط ورودی پژوهش اعلام همکاری نمودند.

در مرحله‌ی اول، پس از توضیح اهداف و مراحل انجام پژوهش به افراد، پرسش‌نامه‌ی آمادگی در فعالیت ورزشی (Physical activity readiness-questionnaire یا PAR-Q) و فرم رضایت شرکت در پژوهش توسط افراد تکمیل گردید. سلامت بدنی افراد نیز بر اساس پرسش‌نامه‌ی تندرستی و معاینه‌ی قلبی - عروقی توسط پزشک متخصص به همراه ثبت نوار قلبی و کنترل فشار خون انجام شد. قابل ذکر است این پژوهش با رعایت کامل اصول اخلاق در پژوهش با شماره‌ی IRCT20171128037667N1 در سایت مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ثبت شد و مجوز کمیته‌ی اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی را با شماره‌ی IR.SBMU.RETECH.REC1396.819 اخذ نموده است.

معیارهای ورود به مطالعه شامل سلامت بدنی بر اساس فرم پیشینه‌ی پزشکی که هیچ‌گونه سابقه‌ی بیماری‌های قلبی و عروقی، فشار خون بالا، دیابت و بیماری‌های کلیوی نداشته باشد و نیز عدم استعمال دخانیات و مشروبات الکلی، سطح PSA بیشتر از ۷ نانogram/لیتر و ابتلا به سرطان پروستات که از طریق (MRI)، سونوگرافی از ناحیه‌ی رکتوم و بیوپسی توسط پزشک معالج تأیید شده باشد و در مراحل T<sub>1</sub> و T<sub>2</sub> بیماری باشد (۱۴)، عدم انجام پرتودرمانی، شیمی‌درمانی، آندروژن درمانی و جراحی، نداشتن مشکل جسمانی جهت شرکت در فعالیت ورزشی و شرکت نکردن در هیچ برنامه‌ی تمرینی حداقل ۲ ماه پیش از شرکت در برنامه‌ی تمرینات این پژوهش بود.

و حرکات کششی انجام شد (۱۵).

زمان انجام شیوه‌نامه‌ی تمرینی توسط بیماران از مهرماه ۱۳۹۵ آغاز شد. مکان انجام فعالیت‌های تمرینی منتخب در تهران و در باشگاه بدن‌سازی مجموعه ورزشی غدیر تهران بود. از گروه شاهد، در این مدت خواسته شد در هیچ‌گونه فعالیت ورزشی شرکت نکنند و فقط تحت مراقبت‌های معمول مشابه با گروه مورد قرار داشتند.

**خون‌گیری و اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی:** نمونه‌های خونی در دو مرحله‌ی ۲۴ ساعت قبل از اولین جلسه‌ی تمرینی و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه‌ی تمرین متعاقب ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه انجام شد. به منظور تعیین PSA، از کیت ADALTI PSA (ساخت کشور ایتالیا) و برای اندازه‌گیری کمی مقادیر پلاسمایی HIF-1 از کیت Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) مدل انسسانی HIF-1E0422Hu (ساخت Shanghai crystal day biotech CO.,LTD, China) بر اساس دستورالعمل آن استفاده شد. برای این عامل، یک استاندارد در غلظت‌های مختلف قرار داده شد تا با کمک شدت رنگ هر نمونه، فرمول کمی HIF-1 به دست آید و مقادیر کمی به واحد پیکوگرم/میلی لیتر محاسبه شد. این آزمون، به منظور افزایش درجه‌ی اطمینان کار به روش دو بار تکرار انجام گردید. کار مولکولی جهت بررسی میزان تغییرات بیان ژن HIF-1 به ترتیب شامل سه مرحله‌ی زیر بود:

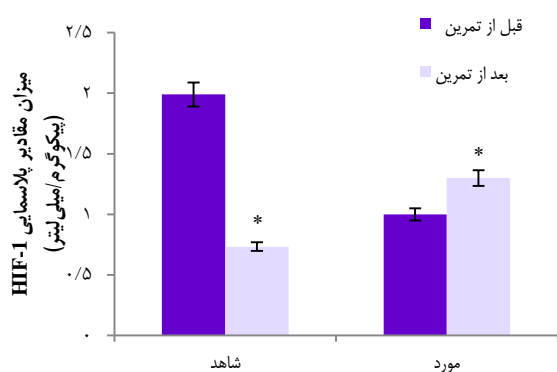
۱- استخراج RNA به روش ستونی با استفاده از کیت Hybrid-R Blood RNA 50 perps با Cat.No: 315-150 شرکت Gene All ساخت کشور کره طبق دستورالعمل آن استفاده شد که شامل ۹ مرحله بود. مرحله اول، ۳۰ میلی گرم بافت هموژنیزه شد. مرحله دوم ۳۵۰ ماکرولیتر بافر RA1 به اضافه ۳/۵ ماکرولیتر B-ME اضافه گردید و تکان داده (Shake) و چرخانده (Spin) شد. در مرحله سوم، با شتاب  $11000 \times g$  به مدت ۱ دقیقه سانتریفیوژ شد. در مرحله چهارم، ۳۵۰ ماکرولیتر اتانول ۷۰ درصد اضافه گردید. در مرحله پنجم، Nucleo Spin RNA Column (فیلتر RNA) اضافه گردید و سپس، به مدت ۳۰ ثانیه سانتریفیوژ انجام شد. در مرحله ششم، ۳۵۰ ماکرولیتر بافر RAW2 Membrane desalting buffer (MDB) اضافه و سانتریفیوژ  $11000 \times g$  به مدت ۱ دقیقه به همراه تعویض میکروتیوب زیر فیلتر موجود انجام شد. مرحله هفتم، ۹۵ ماکرولیتر DNase به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق قرار گرفت. سپس، در مرحله هشتم، به ترتیب ۲۰۰ ماکرولیتر RAW2 اضافه و سانتریفیوژ  $11000 \times g$  به مدت ۳۰ ثانیه، سپس ۶۰۰ ماکرولیتر RA3 به مدت ۳۰ ثانیه با سرعت  $11000 \times g$  سانتریفیوژ شد و در آخر، ۲۵۰ ماکرولیتر RA3 و به مدت ۲ دقیقه سانتریفیوژ  $11000 \times g$  انجام گردید. در مرحله نهم، ۶۰ ماکرولیتر RNase free H<sub>2</sub>O به مدت ۱ دقیقه سانتریفیوژ  $11000 \times g$  انجام شد.

۲- ساخت complementary DNA (cDNA) با روش Revers transcription با استفاده از کیت High-capacity cDNA revers transcription (Cat.No: 4368813) شرکت Appliedbiosystems، ساخت کشور لیتوانی) طبق دستورالعمل آن انجام شد. در این روش، ۲ ماکرولیتر بافر Reverse transcriptase (RT)  $10 \times$ ، ۰/۸ ماکرولیتر MixdNTP  $25 \times$ ، ۲ ماکرولیتر RT primers  $10 \times$ ، ۱ ماکرولیتر Multiscriberevers transcriptase، ۱ ماکرولیتر RNase inhibitor، ۳/۲ ماکرو لیتر Nuclease-free H<sub>2</sub>O و ۱۰ ماکرولیتر Total per reaction طی ۴ مرحله شامل مرحله ۱ در ۲۵ درجه‌ی سانتی گراد به مدت ۱۰ دقیقه، مرحله ۲ در ۳۷ درجه‌ی سانتی گراد به مدت ۱۲۰ دقیقه، مرحله ۳ در ۸۵ درجه‌ی سانتی گراد به مدت ۵ دقیقه و مرحله ۴ در ۴ درجه‌ی سانتی گراد به مدت بی‌نهایت (∞) تنظیم شد.

۳- بررسی سطح بیان ژن بیهوش روش Real time polymerase chain reaction (Real time PCR) با استفاده از کیت Taq Man universal PCR master mix (Cat.No: 434437) شرکت Appliedbiosystems، ساخت کشور انگلستان) توسط دستگاه Step one plus real-time PCR system (ABI Applied Biosystems, USA) با استفاده از پرایمرهای پیش‌رو (5'-CATAAAGTCTGCAACATGGAAGGT-3') و معکوس (5'-ATTTGATGGGTGAGGAATGGGTT-3') با شیوه‌نامه‌ی برنامه‌ی اول شامل جداسازی دو رشته‌ی cDNA (Denaturation) در دمای ۹۴ درجه‌ی سانتی گراد به مدت ۳ دقیقه شروع شد. برنامه‌ی دوم شامل مراحل ۱- جداسازی دو رشته‌ی cDNA در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی گراد به مدت ۱۰ دقیقه، ۲- چسبیدن آغازگر (Annealing) در دمای ۶۴ درجه‌ی سانتی گراد به مدت ۳ دقیقه ۳- گسترش رشته‌ی DNA (Extention) یا پلیمریزاسیون (Polymerization) در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی گراد به مدت ۳ دقیقه به ترتیب به تعداد ۳۲ چرخه تکرار شد. در پایان منحنی ذوب (Melting curve) توسط دستگاه Real time PCR رسم شد. از آن جایی که یکی از مسایل مهم در آزمایش‌های بیولوژیکی، اصل تکرار آزمایش می‌باشد، هر نمونه در یک واکنش Real time PCR ۳ بار مورد بررسی قرار گرفت. تمام فرایندهای پیش‌گفته در بخش پاتولوژی بیمارستان فوق تخصصی بقیه‌اله (عج) تهران انجام شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شد. به منظور تعیین طبیعی بودن داده‌ها، از آزمون Shapiro-Wilk استفاده شد. برای مقایسه‌ی تغییرات بین گروهی، از

داده های پژوهش حاضر نشان داد که تمرین ترکیبی، موجب کاهش معنی دار مقادیر پلاسمایی HIF-1 در گروه مورد در قبل و پس از ۸ هفته تمرینات ترکیبی شده است ( $P < 0/007$ ). در حالی که میزان سطح پلاسمایی HIF-1 در گروه شاهد افزایش معنی داری داشت ( $P < 0/020$ ). همچنین، نتایج نشان داد که اختلاف میزان مقادیر پلاسمایی HIF-1 طی ۸ هفته تمرین ترکیبی بین دو گروه مورد و شاهد از لحاظ آماری معنی دار بود ( $P < 0/001$ ) (شکل ۱ و جدول ۲).



شکل ۱. مقادیر پلاسمایی Hypoxia-inducible factor-1

(HIF-1) (پیکوگرم/میلی لیتر) در دو گروه مورد و شاهد

\*نشانه‌ی معنی داری اختلاف

آزمون آماری Independent t و برای تعیین تغییرات درون گروهی، از آزمون آماری Dependent t در سطح معنی داری  $P < 0/05$  استفاده گردید. مقادیر متغیرهای سنجیده شده، به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد گزارش گردید.

#### یافته‌ها

قبل از انجام مداخله و به منظور همگن سازی، ویژگی های ساختاری و فیزیولوژیکی آزمودنی های دو گروه بر اساس سن ( $P = 0/538$ )، وزن ( $P = 0/081$ ) و BMI ( $P = 0/534$ ) با یکدیگر مقایسه شدند و مقدار P بر پایه‌ی آزمون Independent t. بین گروه‌های مورد و شاهد قبل از آزمون، تفاوتی مشاهده نشد ( $P < 0/050$ ) (جدول ۱).

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار ویژگی های ساختاری و فیزیولوژیکی

آزمودنی‌ها ( $n = 10$ ) در هر دو گروه

متغیر	گروه مورد	گروه شاهد	مقدار *P
سن (سال)	$63/7 \pm 10/04$	$61/5 \pm 4/69$	0/380
وزن بدن (کیلوگرم)	$78/00 \pm 11/26$	$79/2 \pm 10/40$	0/081
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)	$28/27 \pm 2/44$	$27/93 \pm 2/83$	0/534

\*مقدار P بر پایه‌ی آزمون Independent t جهت مقایسه‌ی بین گروه مورد و گروه شاهد قبل از آزمون، تفاوتی مشاهده نشد. داده‌ها بر اساس میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده است.

جدول ۲. مقایسه‌ی تغییرات متغیرهای اندازه‌گیری شده در قبل و پس از ۸ هفته تمرین ترکیبی

متغیر	گروه‌ها	پیش آزمون (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	پس آزمون (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	اختلاف پس آزمون و پیش آزمون	مقدار P بین گروهی درون گروهی
HIF-1 پلاسمایی (پیکوگرم/میلی لیتر)	مورد	$1/99 \pm 1/36$	$0/73 \pm 0/25$	-1/25	*0/007
	شاهد	$1/00 \pm 0/18$	$1/30 \pm 0/41$	0/30	*0/020
بیان ژن HIF-1	مورد	$23/04 \pm 3/94$	$19/24 \pm 0/82$	-3/80	*0/005
	شاهد	$20/93 \pm 0/00$	$9520/00 \pm 0/01$	0/02	*0/030
PSA (نانوگرم/میلی لیتر)	مورد	$14/74 \pm 11/10$	$9/67 \pm 8/30$	-6/44	*0/005
	شاهد	$16/96 \pm 16/90$	$19/00 \pm 16/91$	2/04	*0/005
BMI (کیلوگرم/مترمربع)	مورد	$28/27 \pm 2/44$	$27/48 \pm 2/33$	-0/79	*0/005
	شاهد	$27/93 \pm 2/83$	$27/93 \pm 2/83$	0	0/870
VO <sub>2</sub> peak (میلی لیتر/کیلوگرم/دقیقه)	مورد	$94/86 \pm 24/70$	$30/30 \pm 1/16$	5/60	*0/005
	شاهد	$23/50 \pm 1/26$	$23/30 \pm 1/15$	-0/20	0/310

HIF-1: Hypoxia-inducible factor-1; PSA: Prostate-specific antigen; BMI: Body mass index; VO<sub>2</sub>: Volume of oxygen

\*نشانه‌ی معنی داری اختلاف ( $P < 0/050$ )

## بحث

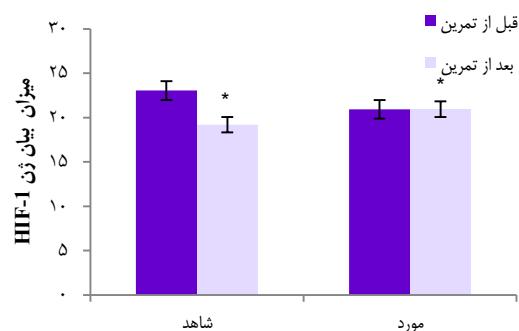
نتایج در مطالعه‌ی حاضر نشان داد که ۸ هفته تمرین ترکیبی، موجب کاهش معنی دار مقادیر پلاسمایی و بیان ژن HIF-1 در گروه مورد شد و این در حالی است که در گروه شاهد بدون فعالیت ورزشی، مقدار این عامل افزایش معنی داری داشته است. همچنین، این اختلاف از نظر آماری بین گروه مورد و گروه شاهد معنی دار بوده است.

پژوهش‌ها، ارتباط قوی بین سطح HIF-1، رشد تومور و آنژیوژنز را نشان داده‌اند و گزارش کرده‌اند که HIF-1 از طریق نسخه برداری عواملی که بیان عوامل آنژیوژنز را تنظیم می‌کنند، این فرایند را انجام می‌دهد (۱۹). در تحقیقات، افزایش بیان HIF-1 alpha messenger RNA (HIF-1 $\alpha$ mRNA) در سلول‌های سرطان پروستات در مقایسه با سلول‌های طبیعی نشان داده است که پتانسیل متاستاز این سلول‌ها با سطوح HIF-1 $\alpha$ mRNA همبستگی دارد (۱۹). نقش محوری HIF-1 در هوموستاز اکسیژن و آنژیوژنز سرطان‌ها نشان داده است که بیان این ژن، ممکن است در فنوتیپ سرطان پروستات کشنده باشد (۱۰).

چندین پژوهش، به این موضوع دلالت دارند که HIF-1 در متاستاز سرطان پروستات سبب مرگ سالانه‌ی ۴۰/۰۰۰ نفر در ایالات متحده می‌شود. این محققان، توانایی HIF-1 جهت تنظیم ژن‌هایی که در عمل آنزیم‌های گلیکولیتیک (اثر واربرگ یا Warburg effect) - آنزیم‌هایی که در فرایند سیستم انرژی گلیکولیتیک سلول‌های مبتلا به سرطان ضروری هستند- را از طریق هیپوکسی در سلول‌های سرطان پروستات انسان نشان داده‌اند (۱۹). در این راستا، نتایج مطالعات Masoud و Li (۱۰) و نیز Bos و همکاران (۲۰) از افزایش HIF-1 $\alpha$  در پیشرفت سرطان پروستات حمایت کرده‌اند.

در پژوهش حاضر، مشاهده گردید که تمرین ترکیبی مقاومتی و استقامتی، موجب کاهش میزان HIF-1 در سطح پلاسمایی و مقادیر بیان ژن آن شده است. پژوهش‌های مختلف نشان داده‌اند که کاهش حجم تومور به دنبال انجام تمرینات منظم ورزشی روی می‌دهد و این کاهش حجم تومور را به رگ‌زایی درون تومور ارتباط داده‌اند (۲۱). اگر چه در پژوهش حاضر، حجم تومور اندازه‌گیری نشد، اما از آن جایی که آنژیوژنز اساس رشد تومور می‌باشد و با دانستن کاهش سطوح ژن رگ‌زای HIF-1 در این پژوهش، به نظر می‌رسد که کاهش رگ‌زایی درون تومور با انجام تمرینات ترکیبی، منجر به کاهش و یا مهار رشد تومور خواهد شد و از آن جایی که سرکوبی بیان HIF-1 در درون بافت تومور، هدف درمانی برای جلوگیری از رشد تومور می‌باشد (۱۰) و همچنین، با توجه به یافته‌هایی مبتنی بر بروز این قابلیت به دنبال فعالیت ورزشی منظم (۲۲)، می‌توان ادعا کرد که تمرینات ترکیبی در بازداری از رشد تومور حداقل در این مرحله از

همچنین، داده‌ها نشان داد که تمرین ترکیبی موجب کاهش بیان ژن HIF-1 در گروه مورد در قبل و پس از ۸ هفته تمرین ترکیبی شده است و این کاهش، از نظر آماری معنی دار بوده است ( $P < 0/005$ )؛ در حالی که مقادیر بیان ژن HIF-1 در گروه شاهد افزایش معنی داری داشت ( $P < 0/030$ ) و اختلاف میزان بیان ژن HIF-1 طی ۸ هفته تمرین ترکیبی بین گروه‌های مورد و شاهد از لحاظ آماری معنی دار بوده است ( $P < 0/001$ ) (شکل ۲ و جدول ۲).

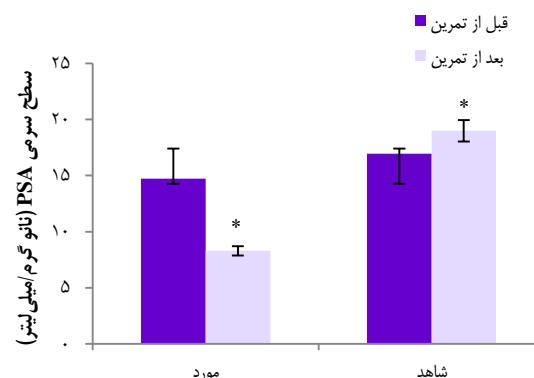


شکل ۲. مقادیر بیان ژن (Hypoxia-inducible factor-1)

در دو گروه مورد و شاهد

\*نشانه معناداری

تمرین ترکیبی، موجب کاهش سطح سرمی PSA در گروه مورد در قبل و پس از ۸ هفته تمرین ترکیبی شد و این کاهش، از نظر آماری معنی دار بود ( $P < 0/005$ ). در حالی که این مقدار در گروه شاهد افزایش معنی دار داشت ( $P < 0/005$ ). همچنین، نتایج نشان داد که اختلاف سطح سرمی PSA طی ۸ هفته تمرین ترکیبی بین دو گروه مورد و شاهد از لحاظ آماری معنی دار بود ( $P < 0/001$ ) (شکل ۳ و جدول ۲).



شکل ۳. تغییرات سطح سرمی Prostate-specific antigen (PSA)

(نانوگرم/میلی لیتر) در دو گروه مورد و شاهد

\*نشانه‌ی معنی داری اختلاف

تشخیص سرطان پروستات نقش درمانی دارند.

در این راستا، زلینسکی و همکاران (۱۲) نشان دادند که تمرین ورزشی استقامتی با اثرگذاری بر ریز محیط تومور، منجر به تأخیر در رشد تومور از طریق کاهش رگ‌زایی تومور می‌شود. آن‌ها سطوح عامل Willebrand-8 (نشانه‌گر رگ‌زایی تومور) را در مبتلایان به لنفوما بررسی کردند. نتایج این پژوهش، نشان داد که القای تمرین ورزشی سبب کاهش بیان عامل رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor یا VEGF) (عاملی که این اثر را میانجی‌گری می‌کند) شده و در نتیجه، منجر به کاهش آنژیوژنز و در نهایت مهار رشد تومور شده است. از آن جایی که VEGF خود توسط HIF-1 تنظیم می‌شود (۲۳)، می‌توان حدس زد که این مکانیسم با کاهش بیان HIF-1 کنترل شده است.

شلمزاری و همکاران نیز طی بررسی اثر تمرینات استقامتی بر سطوح اینترلوکین ۶ (interleukin-6 یا IL-6) و VEGF مبتلایان به سرطان پستان، به این نتیجه رسیدند که سطوح این نشانگر، پس از تمرینات استقامتی در گروه ورزش کاهش یافته است (۲۲). از آن جایی که فعالیت استقامتی منظم موجب کاهش سیتوکاین‌های پیش التهابی مانند IL-6 در بافت تومور می‌شود و نقش مؤثر این سیتوکاین در تولید VEGF از طریق  $\alpha$ HIF-1 گزارش شده است (۲۲). بنابراین، فعالیت بدنی منظم می‌تواند از طریق سرکوبی تولید سیتوکاین‌های پیش التهابی و در ادامه، به دلیل کاهش HIF-1 و VEGF موجب کاهش رگ‌زایی در تومور می‌شود. در این پژوهش، گزارش شده است که VEGF خود توسط HIF-1 تنظیم می‌شود. بنابراین، تمرینات استقامتی منظم، می‌تواند کاهش تولید VEGF را از طریق کاهش تحریک بیان HIF-1 $\alpha$  سبب شود (۲۲). بنابراین، افت HIF-1 در مطالعه‌ی حاضر در گروه تمرین ترکیبی به این معنی است که احتمال می‌رود فعالیت بدنی ترکیبی، از طریق سرکوب تولید HIF-1 موجب کاهش آنژیوژنز در تومور شود.

از طرفی، در تحقیقات گزارش شده است که هیپوکسی یک ویژگی متداول در سرطان پروستات می‌باشد که از طریق میکروالکترودها، نشانگرها و مولکول‌های مرتبط با هیپوکسی اندازه‌گیری می‌شود (۱۳). اگر چه پیشینه‌ی مربوط به هیپوکسی در سرطان پروستات کم است، اما محققان گزارش کرده‌اند که غدد پروستات مردان در مرحله‌ی اولیه‌ی سرطان پروستات دارای سطح اکسیژن پایین تری در مقایسه با بافت پروستات طبیعی می‌باشد و تنش مطلق اکسیژن با شدت اکسیداسیون VEGF که خود توسط HIF-1 تنظیم می‌شود، ارتباط معکوس دارد (۲۴). در این راستا، McCullough و همکاران، گزارش کردند که تمرینات ورزشی می‌تواند هیپوکسی تومور را در سرطان پروستات کاهش دهند و

منجر به فنوتیپ تهاجمی کمتر و بهبود در پیش‌آگهی بیماران گردند. در این پژوهش، که یک دوره‌ی تمرینات استقامتی دویدن روی تردمیل با شدت ۶۰ درصد حداکثر ظرفیت هوازی انجام شد، مشاهده گردید که تمرینات ورزشی می‌تواند اکسیژناسیون و جریان خون ریز محیط تومور (Microenvironment tumor) را بدون تغییر قابل توجه در تراکم عروقی، افزایش می‌دهد و هیپوکسی تومور را به طور معنی‌داری کاهش دهند (۱۳).

در تحقیقات گزارش شده است که کمبود اکسیژن برای تنظیم بیان ژن در سلول‌ها شناخته شده است و سلول‌های مبتلا به سرطان، برای رشد و تکثیر در یک محیط هیپوکسی باید مسیرهای متعدد سلولی را تحریک کنند (۲۵). بنابراین، می‌توان گفت که تمرینات ورزشی با ارتقای محیط تومور به وضعیت طبیعی از طریق افزایش اکسیژناسیون و افزایش جریان خون، سبب کاهش هیپوکسی تومور می‌شود و این رویداد، منجر به کاهش HIF-1 می‌شود که در نهایت می‌تواند تا حدودی کاهش سطح پلاسمایی و کاهش میزان بیان HIF-1 را در تحقیق حاضر توجیه کند.

در مطالعه‌ی حاضر، مشاهده گردید که تمرین ترکیبی منجر به کاهش معنی‌دار سطح سرمی PSA ( $P = 0/005$ ) و BMI ( $P = 0/005$ ) و افزایش معنی‌دار  $VO_2$  peak ( $P = 0/005$ ) در گروه مورد نسبت به گروه شاهد شده است و این اختلاف بین دو گروه نیز از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0/001$ ).

امروزه بررسی PSA تبدیل به یک عامل اساسی در تمام مطالعات سرطان پروستات شده است (۲۶). در این راستا، همسو با مطالعه‌ی حاضر، Segal و همکاران (۲۷) نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی، منجر به کاهش PSA در مردان مبتلا به سرطان پروستات گردید. Galvao و همکاران (۲۸) نیز گزارش کردند ۲۰ هفته تمرینات مقاومتی پیش‌رونده، منجر به کاهش PSA در مردان مبتلا به سرطان پروستات شده است، اما این کاهش معنی‌دار نبود.

همچنین، در تحقیق Culos-Reed و همکاران (۲۶) گزارش شده است که ۱۶ هفته فعالیت بدنی منظم ترکیبی استقامتی و مقاومتی سبک در مردان مبتلا به سرطان پروستات، منجر به تغییر معنی‌دار سطح PSA نشد. یکی از موضوعات جالب مورد تحقیق ارتباط بین PSA و BMI است. گزارش شده است که بین BMI و PSA در افراد چاق به دلایل وجود رقت خون (Hemodilution)، کاهش سطح آندروژن و افزایش سطح استروژن در گردش خون، ارتباط معکوسی وجود دارد. بنابراین، کاهش سطح PSA در افراد چاق، می‌تواند سبب تأخیر در بیوپسی و تشخیص دیررس سرطان پروستات شود (۲). در پیش‌آزمون هر دو گروه پژوهش حاضر، در محاسبه‌ی BMI به طور متوسط (۲۸/۲۷) کیلوگرم/مترمربع در گروه مورد و

آزمودنی‌ها محتمل باشد. افزایش  $VO_2$  peak در تحقیق حاضر، می‌تواند به هر دو بخش تمرین ترکیبی مربوط باشد. تمرین استقامتی، می‌تواند باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های اکسایشی، افزایش اندازه، تعداد و حجم میتوکندری، افزایش تعداد تار عضلانی، افزایش تعداد پل عرضی عضله و افزایش محتوای میوگلوبین عضله شود و تمرین قدرتی نیز از طریق افزایش در تراکم مویرگ عضله، افزایش حجم خون و هموگلوبین و در نهایت، سبب بهبود  $VO_2$  peak شود (۳۰). این نتایج، پیشنهاد می‌دهند که تمرین ترکیبی، می‌تواند بدون هیچ نگرانی در بیماران با وجود داشتن سطح PSA بالا، تحمل شود و منجر به بهبود سطح PSA، ترکیب بدنی و آمادگی هوازی قلبی-عروقی و بهبود کیفیت زندگی (۱۶) بیماران مبتلا به سرطان پروستات گردد.

نتیجه‌گیری نهایی این که در مجموع، بر اساس داده‌های این پژوهش، تمرینات ترکیبی در کاهش سطح سرمی PSA به عنوان نشانگر تومور برای تشخیص زودرس سرطان پروستات و کاهش مقادیر پلاسمایی و بیان ژن HIF-1 به عنوان عامل رگ‌زای درون تومور مؤثر می‌باشند و با توجه به نقش HIF-1 در آنژیوژنز، سازگاری متابولیکی و متاستاز سلول‌های مبتلا به سرطان، می‌توان گفت تمرینات ورزشی ترکیبی، علاوه بر نقش پیش‌گیرانه، نقش کمک‌درمانی و حتی درمانی در سرطان پروستات اولیه دارند. با این وجود، با توجه به مطالعات اندک انجام شده در این زمینه، تحقیق روی ارتباط بین فعالیت ورزشی، سرطان پروستات اولیه، PSA و بیان عوامل آنژیوژنز به وضوح نیاز به توضیح بیشتری دارد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری تربیت بدنی، گرایش فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد آمل واحد آیت‌اله املی می‌باشد و از هیچ منبعی کمک مالی دریافت نکرده است. بدین وسیله، از مدیریت و کادر درمانی بیمارستان تخصصی بقیه‌اله (عج) تهران و همه‌ی عزیزانی که در انجام این مطالعه ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

۲۷/۹۳ کیلوگرم/مترمربع در گروه شاهد) در رده‌ی اضافه وزن قرار داشتند (۲۳) و احتمال می‌رود بتواند یکی از دلایل تشخیص دیر هنگام بیماری در آزمودنی‌های تحقیق باشد.

از سوی دیگر، Brown و همکاران (۲۹) گزارش کرده‌اند که کنترل تغذیه و فعالیت بدنی متوسط از یک طرف منجر به بهبود ترکیب بدنی مناسب از طریق افزایش توده‌ی عضلانی بدون چربی و کاهش چربی بدن می‌شود و از سوی دیگر، از طریق کاهش وزن و رسیدن به وزن مطلوب برای بقای بیماران مبتلا به سرطان پروستات سودمند است. از آن جایی که مکانیسم اثر تمرین استقامتی با کاهش توده‌ی چربی بدن و تمرین مقاومتی با افزایش توده‌ی بدون چربی همراه است، می‌تواند به بهبود ترکیب بدنی کمک کند. بنابراین، تمرین ترکیبی، روش مؤثر و کارآمدی در کاهش درصد چربی بدن و بهبود ترکیب بدنی می‌باشد و ترتیب تمرین، تأثیری در کارایی آن ندارد (۳۰). گزارش شده است که تمرینات مقاومتی در مقابل تمرینات استقامتی در بیماران مبتلا به سرطان پروستات بیشتر منجر به افزایش قدرت عضلانی، تعادل، حفظ ترکیب بدنی، کاهش خستگی و بهبود کیفیت زندگی شده است و تمرینات استقامتی، سبب بهبود در کاهش وزن و کاهش BMI در مقایسه با گروه مقاومتی شده است (۱۶).

بنابراین، با توجه به کاهش معنی‌دار BMI در گروه مورد، می‌توان اثربخش بودن فعالیت بدنی ترکیبی مقاومتی و استقامتی را بر کاهش وزن توجیه کرد. از طرفی،  $VO_2$  peak مهم‌ترین شاخص اندازه‌گیری آمادگی هوازی در افراد می‌باشد (۱۶). Santa و همکاران، طی بررسی مقایسه‌ای یک دوره‌ی ۱۲ ماهه‌ی تمرینات هوازی و مقاومتی روی بیماران مبتلا به سرطان پروستات، گزارش کرده‌اند که تمرینات هوازی به طور معنی‌داری منجر به بهبود  $VO_2$  peak در بیماران مبتلا به سرطان پروستات می‌شود؛ در حالی که تمرینات مقاومتی هیچ تغییر معنی‌داری را در  $VO_2$  peak نشان نداد (۱۶). بنابراین، با توجه به افزایش معنی‌دار  $VO_2$  peak در گروه مورد و در مقایسه با گروه شاهد در پژوهش حاضر، به نظر می‌رسد سازگاری تمرینی در این

### References

1. Nodouzi V, Nowroozi M, Hashemi M, Javadi G, Mahdian R. Concurrent Down-regulation of pten and nkx3.1 expression in iranian patients with prostate cancer. *Int Braz J Urol* 2015; 41(5): 898-905.
2. Taghavi R, Ameli M, Mahdavi R, Shakiba B, Gholami Mahtaj L. Relationship between body mass index and prostate specific antigen in patient with lower urinary tract symptoms. *Razi J Med Sci* 2013; 20(113): 87-91. [In Persian].
3. Baghinia M R, Shariatzadeh S M, Baghinia N. Evaluation of calcium as a tumor-marker in prostate cancer. *J Arak Uni Med Sci* 2014; 16(10): 19-26. [In Persian].
4. Hutterer G, Perrotte P, Gallina A, Walz J, Jeldres C, Traumann M, et al. Body mass index does not predict prostate-specific antigen or percent free prostate-specific antigen in men undergoing prostate cancer screening. *Eur J Cancer* 2007; 43(7): 1180-7.
5. Fathollahi Shoorabeh F, Dabidiroshan V, Sheikh Saraf B, Nuri R. Investigating the effects of regular resistance training and prostatic massage on proinflammatory markers and serum prostate-specific



- antigen levels in males with prostate cancer. *Middle East J Rehabil Health* 2016; 3(1): e33651.
6. Oremek GM, Seiffert UB. Physical activity releases prostate-specific antigen (PSA) from the prostate gland into blood and increases serum PSA concentrations. *Clin Chem* 1996; 42(5): 691-5.
  7. Luboldt HJ, Peck KD, Oberpenning F, Schmid HP, Semjonow A. Bicycle riding has no important impact on total and free prostate-specific antigen serum levels in older men. *Urology* 2003; 61(6): 1177-80.
  8. Kimbro KS, Simons JW. Hypoxia-inducible factor-1 in human breast and prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(3): 739-49.
  9. Fathollahi Shoorabeh F L, Faramarzi M, Hemmati R L, Nuri R. The effects of ten weeks resistance training on resting levels of some angiogenesis factors among men with prostate cancer. *Yafte* 2017; 19(4): 129-39. [In Persian].
  10. Masoud GN, Li W. HIF-1alpha pathway: Role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5(5): 378-89.
  11. Brown JC, Winters-Stone K, Lee A, Schmitz KH. Cancer, physical activity, and exercise. *Compr Physiol* 2012; 2(4): 2775-809.
  12. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *J Appl Physiol* (1985) 2004; 96(6): 2249-56.
  13. McCullough DJ, Nguyen LM, Siemann DW, Behnke BJ. Effects of exercise training on tumor hypoxia and vascular function in the rodent preclinical orthotopic prostate cancer model. *J Appl Physiol* (1985) 2013; 115(12): 1846-54.
  14. Galvao DA, Nosaka K, Taaffe DR, Peake J, Spry N, Suzuki K, et al. Endocrine and immune responses to resistance training in prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008; 11(2): 160-5.
  15. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116(9): 1094-105.
  16. Santa MD, Alibhai S MH, Matthew AG, Guglietti CL, Pirbaglou M, Trachtenberg J, et al. A randomized trial of aerobic versus resistance exercise in prostate cancer survivors. *J Aging Phys Act* 2013; 21(4): 455-78.
  17. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: The 7<sup>th</sup> edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6): 1471-4.
  18. Coburn JW, Malek MH. *NSCA's essentials of personal training*. 2<sup>nd</sup> ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2012.
  19. Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, Lim M, Hilton DA, Zagzag D, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases. *Cancer Res* 1999; 59(22): 5830-5.
  20. Bos R, van der Groep P, Greijer AE, Shvarts A, Meijer S, Pinedo HM, et al. Levels of hypoxia-inducible factor-1alpha independently predict prognosis in patients with lymph node negative breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97(6): 1573-81.
  21. Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Effects and potential mechanisms of exercise training on cancer progression: a translational perspective. *Brain Behav Immun* 2013; 30 Suppl: S75-S87.
  22. Shalamzari SA, Agha-Alinejad H, Alizadeh S, Shahbazi S, Khatib ZK, Kazemi A, et al. The effect of exercise training on the level of tissue IL-6 and vascular endothelial growth factor in breast cancer bearing mice. *Iran J Basic Med Sci* 2014; 17(4): 231-58.
  23. Zhu ML, Kyprianou N. Androgen receptor and growth factor signaling cross-talk in prostate cancer cells. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15(4): 841-9.
  24. Jackson MW, Roberts JS, Heckford SE, Ricciardelli C, Stahl J, Choong C, et al. A potential autocrine role for vascular endothelial growth factor in prostate cancer. *Cancer Res* 2002; 62(3): 854-9.
  25. Baeriswyl V, Christofori G. The angiogenic switch in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2009; 19(5): 329-37.
  26. Culos-Reed SN, Robinson JW, Lau H, Stephenson L, Keats M, Norris S, et al. Physical activity for men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: Benefits from a 16-week intervention. *Support Care Cancer* 2010; 18(5): 591-9.
  27. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Malone SC, Parliament MB, Scott CG, et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1653-9.
  28. Galvao DA, Nosaka K, Taaffe DR, Spry N, Kristjanson LJ, McGuigan MR, et al. Resistance training and reduction of treatment side effects in prostate cancer patients. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38(12): 2045-52.
  29. Brown JK, Byers T, Doyle C, Coumeya KS, Demark-Wahnefried W, Kushi LH, et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin* 2003; 53(5): 268-91.
  30. Mardanpour-Shahrekordi Z, Banitalebi E, Faramarzi M, Bagheri L, Mardanpour-Shahrekordi E. The effect of sequence order of combined training (resistance and endurance) on strength, aerobic capacity and body composition in older women: a randomized clinical trial. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2015; 17(3): 1-12. [In Persian].

## The Effect of a Period of Physical Exercise on the Plasma and Gene Expression Levels of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) and Serum Prostate Specific Antigen Levels in Men with Prostate Cancer

Marzieh Beigom Hejazian<sup>1</sup>, Alireza Barari<sup>2</sup>, Asieh Abbasi-Dalooi<sup>3</sup>, Kambiz Hasrak<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Physical exercises play a supportive role in the treatment of prostate cancer by modulating angiogenesis in tumor tissue. The hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) modulates angiogenesis and tumor growth. Prostate specific antigen (PSA) is the most widely available tumor marker for the rapid diagnosis of prostate cancer. The purpose of this study was to investigate the effect of physical exercises in the expression of HIF-1 gene levels in plasma, and the PSA level in the sera of men with prostate cancer.

**Methods:** In this clinical trial study, 20 men with prostate cancer were randomly selected from the pathology department of Baqiyatallah al-Azam subspecialty hospital in Tehran, Iran, during the middle 6 months of 2016. Patients were divided into two groups of experimental [age:  $63 \pm 10$  years, weight:  $78 \pm 11$  kg, body mass index (BMI):  $28.5 \pm 2.4$  kg/m<sup>2</sup>] and control [age =  $62 \pm 4$  years, weight:  $79 \pm 11$  kg, BMI:  $27.9 \pm 2.9$  kg/m<sup>2</sup>]. The experimental group performed 8 weeks of 60 minutes per session training including 3 sessions per week. The workouts were the combination of exercises with resistance and endurance training per session as 60-75 percent of one repetition maximum, and 60-75 percent of maximum heart rate. The control group did not receive any intervention. Blood samples were tested for PSA and HIF-1 using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and real-time polymerase chain reaction (PCR) methods, respectively, and the data were analyzed using dependent and independent t test.

**Findings:** Combined exercise significantly decreased the plasma level ( $P = 0.007$ ) and gene expression ( $P = 0.005$ ) of HIF-1, as well as serum PSA level ( $P = 0.005$ ) in the experimental group compared with control group.

**Conclusion:** Considering the importance of PSA in the diagnosis of prostate cancer, and the role of HIF-1 in tumor angiogenesis, the combined exercise can be effective in reducing the progression of prostate cancer by modifying HIF-1 and PSA.

**Keywords:** Prostate-Specific antigen, Physical activity, Prostatic cancer, Hypoxia-inducible factor

**Citation:** Hejazian MB, Barari A, Abbasi-Dalooi A, Hasrak K. The Effect of a Period of Physical Exercise on the Plasma and Gene Expression Levels of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) and Serum Prostate Specific Antigen Levels in Men with Prostate Cancer. J Isfahan Med Sch 2019; 36(505): 1434-43.

1- PhD Student, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

2- Associate Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

3- Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

4- PhD in Molecular Medicine, Department of Pathology, Molecular Genetics Laboratory, Baqiyatallah al-Azam Subspecialty Hospital, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Alireza Barari, Email: alireza54.barari@gmail.com