

## مقاله مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره ۱۹، آبان ۱۳۹۹، ۸۸۸-۸۶۹

# نقش ورزش در سازگاری و پاسخ بدن به سمیت سلولی ناشی از دوکسوروبیسین: یک مرور روایی

سیده زلیخا هاشمی چاشمی<sup>۱</sup>، صدیقه سادات حجتی<sup>۲</sup>، ولی الله دیدی روشن<sup>۳</sup>، خسرو جلالی دهکردی<sup>۴</sup>

دریافت مقاله: ۹۹/۵/۵ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۹/۵/۲۲ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۹/۶/۱۰ پذیرش مقاله: ۹۹/۶/۱۵

### چکیده

دوکسوروبیسین (Doxorubicin; DOX) یک آنتی بیوتیک آنتراسایکین است که برای درمان طیف وسیعی از سرطان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. متأسفانه، درمان با DOX به دلیل تجمع آن در بافت‌های سالم منجر به عوارض جانبی سمیت سلولی می‌شود. سمیت سلولی ناشی از DOX در نتیجه افزایش آسیب اکسیداتیو رخ می‌دهد و منجر به آپوپتوز و مرگ سلول می‌شود. در حال حاضر هیچ روش درمانی مطمئنی برای جلوگیری از سمیت ناشی از DOX به اندام‌های غیر هدف وجود ندارد. از این رو پژوهش‌گران به دنبال توسعه و بهبود هر چه بیشتر راه‌های درمانی برای مقابله با این بیماری مهلک می‌باشند. در این میان ترکیب ورزش و شیمی درمانی روشی نوید بخشی برای کارآیی و تحمل‌پذیری و کاهش اثرات جانبی و مقاومت دارویی است. فعالیت‌های بدنی، سازگاری‌های مفید بیوشیمیایی بی‌شماری را ایجاد می‌کنند که باعث ایجاد فنوتیپ سالم در بافت‌های آسیب‌پذیر می‌شوند، بدون اینکه روی خواص درمانی DOX تأثیر بگذارند، بنابراین تعیین برنامه تمرینی مناسب برای بیماران سرطانی که تحت درمان DOX قرار دارند، بسیار مهم است زیرا باید شرایط جسمانی و درمانی بیمار در نظر گرفته شود. مطالعه مروری حاضر با هدف تعیین اثرات سمیت سلولی DOX بر روی قلب، کبد، کلیه و ریه‌ها بررسی و فواید نقش فعالیت بدنی منظم و مکانیسم‌های بالقوه بحث می‌کند که به اثرات مثبت ورزش بر هر سیستم می‌پردازد.

**واژه‌های کلیدی:** سرطان، دوکسوروبیسین، سمیت سلولی، تمرینات ورزشی

۱- استادیار گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

تلفن: ۰۲۰۷۵۸۹۶-۴۱، دورنگار: ۰۲۰۷۵۸۹۶-۴۱، پست الکترونیکی: z\_hch@yahoo.com

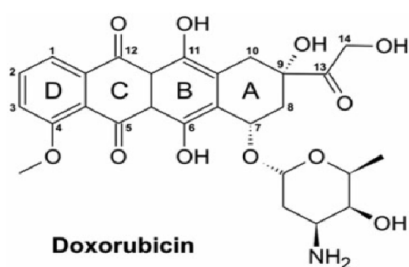
۲- مربی گروه فیزیولوژی ورزش دانشگاه پیام نور. تهران، ایران

۳- استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

۴- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران

## مقدمه

DOX یک داروی شیمی درمانی قوی است که اثرات ضد توموری آن در درجه اول از طریق تعاملات مستقیم با DNA انجام می‌شود. با وجود استفاده وسیع از DOX، مکانیسم عمل آن پیچیده و مورد بحث است [۸]. مکانیسم پیشنهادی که در سلول‌های سرطانی برای DOX وجود دارد عبارتند از: (الف) تعامل DOX با DNA که منجر به بازدارندگی سنتز پروتئین و رونویسی DNA (ب) تولید رادیکال‌های آزاد، منجر به آسیب به DNA و یا پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب به غشاء سلولی، (پ) ارتباط متقابل DNA، اتصال و آلکالین دار کردن (ت) تداخل در باز شدن DNA (Deoxyribonucleic acid) و فعالیت هلیکاز (ث) اثر مستقیم بر غشاء با اختلال در ساختار دو لایه‌ای (ج) شروع تخریب DNA از طریق توپوایزومراز ۲ می‌شود [۹]. آنتراسایکلین‌ها سموم توپوایزومراز نامیده می‌شوند، زیرا با تثبیت واکنش در برش رشته‌های DNA و اتصال کووالانسی به تیروزین توپوایزومراز ۲، باز پیوستن رشته DNA بعدی را بلوکه می‌کند و منجر به آسیب به DNA و در نتیجه مرگ سلولی می‌شود [۱۰].



شکل ۱- ساختار مولکولی DOX را یک بخش غیرقندی و یک بخش قندی تشکیل می‌دهند که از طریق یک پیوند هیدروژنی به هم متصل هستند. بخش قندی شامل یک حلقه چهارگانه با گروه هیدروکوتینون در مجاورت آن متوکسی

سرطان به عنوان دومین علت اصلی مرگ و میر در جهان به شمار می‌رود [۱]. در حال حاضر درمان‌های رایج برای این بیماری جراحی، پرتو درمانی و شیمی درمانی هستند [۲]. دوکسوروبیسین (Doxorubicin; DOX) یک آنتی‌بیوتیک آنتراسایکلین است، که در درمان طیف گسترده‌ای از سرطان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳]. متأسفانه، استفاده بالینی از این داروی بسیار کارآمد به دلیل سمیت و عوارض جانبی غیرقابل بازگشت، محدود شده است [۴]. در حال حاضر هیچ ایده کلی در مورد بهترین روش برای جلوگیری از سمیت سلولی ناشی از DOX وجود ندارد [۵]. بنابراین انجام تحقیقات بیش‌تر در زمینه آسیب شناسی مولکولی ناشی از DOX، برای ایجاد راه‌کارهای لازم جهت پیشگیری از سمیت ناشی از آن در حال انجام است.

در این راستا، تمرینات ورزشی در طی شرایط بد و آسیب‌رسان، اثرات محافظتی را ایجاد می‌کند. شواهد نشان می‌دهد که ورزش یک درمان مراقبتی برای بیماران تحت درمان DOX را ایجاد می‌کند [۶-۷]. این پژوهش، درک فعلی از اثرات ورزش بر سلامتی بافت‌های مختلفی ارائه می‌دهد که تحت تأثیر شیمی درمانی DOX قرار گرفته‌اند. ابتدا خلاصه‌ای از اتفاقات سلولی که منجر به آسیب شناسی ناشی از DOX همراه باشد ارائه می‌کند، سپس به بحث در زمینه تأثیر تمرینات ورزشی بر عملکرد عضلات قلبی، کبد، کلیه و ریه می‌پردازد.

## دوکسوروبیسین به عنوان یک دارو شیمی درمانی

شامل افزایش استرس اکسیداتیو در بافت قلبی است که افزایش تولید گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی تأیید کننده آن است [۱۶]. اثرات مزمن DOX شامل کاردیومیوپاتی است که اغلب منجر به نارسایی احتقانی قلب می‌شود [۱۷]. توسعه نارسایی احتقانی قلب ناشی از DOX بسیار مضر بوده و باعث مرگ و میر ۵۰ درصد از بیماران می‌شود [۹]. سازو کارهای متعددی در مسمومیت قلبی ناشی از DOX دخیل هستند. DOX با کاردیولیپین تشکیل یک کمپلکس می‌دهند. کاردیولیپین یک جزء اصلی غشاء داخلی میتوکندری است، سلول‌های قلبی دارای تراکم میتوکندری بیش‌تری در هر واحد حجم در مقایسه با سایر بافت‌ها هستند. وجود بحث‌برانگیز ایزوفرم ویژه قلبی آنزیم NADH دهیدروژناز (مجموعه کمپلکس I میتوکندری) می‌تواند چرخه ردوکس DOX را آغاز کند و در نتیجه تشکیل گونه‌های اکسیژنی فعال (Reactive oxygen species; ROS) را تقویت کند. اهمیت آن به خصوص زمانی بیش‌تر می‌شود که قلب با سایر بافت‌ها مقایسه شود، چرا که قلب دارای سطوح پایین‌تر دفاع آنتی‌اکسیدانی است و این موضوع به حساسیت بالای قلب نسبت به مسمومیت ناشی از DOX کمک می‌کند. علاوه بر این، بهبود قلب پس از آسیب ناشی از DOX بسیار دشوار است، زیرا سلول‌های قلب، پس‌میتوزی هستند. علی‌رغم وجود نشانه‌های بالینی آسیب عضله قلبی ناشی از DOX و دانستن این‌که این دارو موجب تغییرات فراساختاری می‌شود، فهمیدن مکانیزم اصلی مسئول برای مسمومیت قلبی ناشی از DOX امری بسیار دشوار است. با این حال، مکانیزم‌های متعددی برای این موضوع پیشنهاد

(متیل ترکیب شده با اکسیژن) و یک زنجیره کوتاه جانبی با گروه کربونیل است. بخش قندی نیز که دئونوسامین نامیده می‌شود توسط یک پیوند گلیکوزیدی به یکی از حلقه‌ها متصل است. این بخش شامل ۳ آمینو-۲ و ۳ و ۶ تری دئوکسی‌ال-فوکوسیل می‌باشد [۱۱].

### سمیت ناشی از DOX برای سلول‌های غیرسرطانی

DOX اثرات ناتوان کننده‌ای بر بافت‌های سالم غیر هدف دارد. DOX با قرار گرفتن در میان دو جفت باز DNA و باز کردن رشته‌های آن، ساخت DNA و RNA (Ribonucleic acid) وابسته به DNA را مهار می‌کند، و از این طریق، اثر سمی خود را بر سلول اعمال می‌کند. DOX از ساخت پروتئین نیز جلوگیری کرده و باعث آپتوز می‌شود. آپتوز ناشی از القاء DOX مکانیزم رایج در سلول‌های سرطانی است که مسمومیت در سلول‌های سالم ممکن است از این طریق رخ دهد [۱۲-۱۴].

اثرات سمی این داوری بسیار کارآمد استفاده از آن را محدود کرده است. در واقع اثبات شده است که DOX اثرات مخربی بر روی بافت مختلف بدن دارد. در زیر به شرح مختصری از این تأثیرات پرداخته می‌شود.

### سمیت قلبی

سمیت قلبی ناشی از DOX یکی از بزرگترین عوامل محدود کننده استفاده بالینی از آن است. علائم سمیت قلبی شامل کاهش قدرت انقباضی و قدرت پمپاژ قلب، نارسایی احتقانی قلب، کاردیومیوپاتی، اتساع قلب و اختلالات بدون ریتم قلبی است [۱۶-۱۵]. مکانیسم ایجاد سمیت قلبی توسط DOX با مکانیسم اثرات ضد توموری آن متفاوت بوده و عمدتاً

نتیجه باعث افزایش سمیت سیستمیک و بدتر شدن عملکرد کبد می‌شود [۲۱-۱۸].

### سمیت کلیوی

علیرغم اینکه حدود ۵۰ درصد از DOX و سمیت حاصل از آن از طریق صفرا دفع می‌گردد، کلیه‌ها نیز نقش مهمی در دفع آن از بدن دارند [۲۲] ترکیب DOX با آهن و تشکیل استرس اکسیداتیو و رادیکال آزاد، مسئول پاتوژنز سمیت کلیوی ناشی از DOX می‌باشد [۲۳-۲۴]، اما تقریباً حدود ۴-۸ درصد از تجمع متابولیزه DOX در کلیه‌ها به آرامی و در طی چند روز از طریق ادرار دفع می‌شود. مطالعات در حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که درمان با DOX باعث نارسایی کلیوی، آسیب مستقیم به گلومرول، التهاب توبولون و فیبروز، افزایش کراتینین سرم، کاهش آلبومین سرم، دیس لیپیدمی و پروتئینوری می‌شود [۲۴-۲۲].

### سمیت ریوی

اگرچه سمیت ریوی ناشی از DOX به درستی مشخص نیست، اما می‌تواند طیف وسیعی از عوارض ریوی مانند: آسم، ادم موضعی، پنومونی بینابینی و فیبروز ریوی را به همراه داشته باشد. علاوه بر این التهاب ریوی نیز از اثرات قرار گرفتن طولانی مدت بافت ریه در معرض DOX ناشی می‌شود. با این وجود، مطالعات در رابطه با اثرات ناشی از DOX، با توجه به استرس اکسیداتیو و وجود نشان‌گرهای آپوپتوزی در دسترس، در بافت ریه بسیار اندک است [۲۵]. عوارض تزریق DOX ممکن است تنها در ۸ درصد از بیماران، آن هم با تزریق DOX لیپوزومی دیده شود بنابراین به منظور شناخت دقیق

شده است: استرس اکسایشی، مهار اسید نوکلئیک و سنتز پروتئین، رهایی گشاد کننده‌های عروق، تغییر در عملکرد آدرنژیک و فعالیت آدنیلات کیناز، تغییرات لیزوزومی، تعدیل انتقال  $Ca^{+}$  در غشاء عضلانی و تغییر در متابولیسم آهن سلولی، مهم‌ترین مکانیزم‌ها محسوب می‌شوند [۹-۱۰].

### سمیت کبدی

کبد یک عضو حیاتی است که نقش مهمی را در سوخت و ساز بدن دارد. در طی درمان با DOX، غلظت بالای از دارو در کبد تجمع یافته و متابولیزه می‌شود، از این رو کبد به عنوان یکی از اندام‌های آسیب پذیر در درمان با DOX است. در واقع، تقریباً ۴۰ درصد از بیماران از آسیب کبدی پس از درمان با DOX رنج می‌برند. به نظر می‌رسد که مهم‌ترین علت مسمومیت DOX در کبد مرتبط با استرس اکسایشی باشد: شایع‌ترین راه زمانی که شبه کینون ناشی از DOX با مولکول اکسیژن ( $O_2$ ) واکنش داده و تولید سوپر اکساید ( $O_2^-$ ) و هیدروژن پراکساید ( $H_2O_2$ ) می‌نماید. اطلاعات نشان می‌دهد که تولید ROS ناشی از DOX منجر به افزایش پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود [۱۷]. تولید ROS نیز می‌تواند منجر به فعال‌سازی IKB کیناز (IKK) شود که مهار کننده‌های IKB را فسفریله نموده و عامل هسته‌ای کاپا-تقویت کننده (NF-KB): nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells را فعال نموده که منجر به بیان سایتوکاین‌های پیش التهابی شده و در نهایت منجر به مرگ سلول می‌شود [۲۰-۱۸]. به طور کلی، بیماری کبد با اختلال عملکرد کبدی، تأخیر در دفع و بالا رفتن غلظت پلاسمایی DOX همراه است، در

مکانیسم‌های دقیق تأثیر این دارو بر ریه نیازمند تحقیقات بیشتر است [۲۶-۲۹].

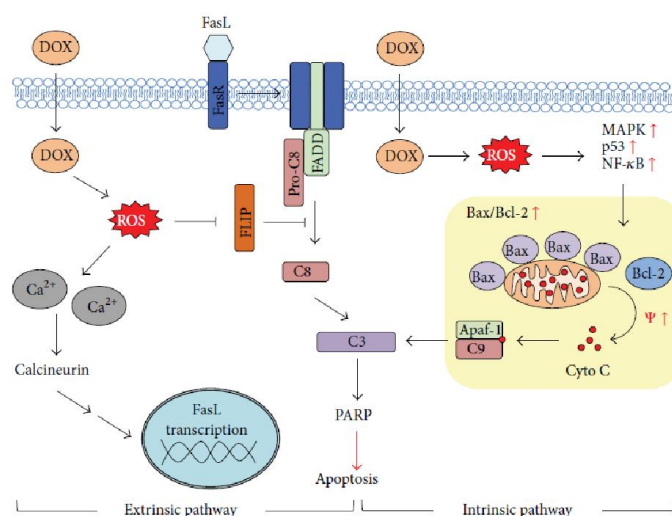
### دوکسوروبیسین واسطه مسمومیت سلولی

آپوپتوز ناشی از القاء DOX مکانیزم رایج در سلول‌های سرطانی می‌باشد و تصور بر این است، که مسمومیت در سلول‌های سالم ممکن است از همین طریق باشد، اگرچه ممکن است از طریق مسیرهای دیگر نیز به وجود بیاید. داده‌ها نشان می‌دهند که DOX با میتوکندری از طریق اختلال در عملکرد اصلی میتوکندریایی بر هم کنش دارند و این ویژگی میتوکندریایی DOX قابل توجه است که شباهت زیاد آن را با کاردیولیپین که یک فسفولیپید ویژه در لایه داخلی میتوکندری است، را نشان می‌دهد [۳۰-۳۱، ۱۲-۱۳]. DOX همراه کاردیولیپین اتصال کراتین کیناز به غشاء داخلی میتوکندریایی را بلوکه می‌کند و فعالیت آنزیم‌های مهم میتوکندریایی وابسته به کاردیولیپین را کاهش می‌دهد. احتمال دارد که تجمع DOX در میتوکندری با مجموعه از زنجیره انتقال الکترون (جایی که یک الکترون به DOX انتقال می‌یابد) منجر به وقوع چرخه ردوکس شود، DOX وارد میتوکندری شده و برای تشکیل شکل رادیکال واسطه نیمه کوئینون با مجموعه میتوکندریایی واکنش می‌دهد [۹] این شکل نیمه کوئینون DOX یک متابولیت سمی با عمر کوتاه است که به نوبه خود می‌تواند با O<sub>2</sub> واکنش دهد و ROS را تولید کند [۳۲] ROS سپس می‌تواند با بیومولکول‌های میتوکندریایی مجاورش که شامل چربی‌ها، پروتئین‌ها و نوکلئیک اسیدها می‌شود واکنش نشان دهد [۳۳-۳۰، ۹].

با توجه به ماهیت پروکسیدآنتی‌DOX، رابطه بین مسمومیت این دارو و کانال‌های نفوذپذیر انتقالی می‌تواند قابل انتظار باشد. طبق تحقیق Oliveira و همکاران درمان با DOX باعث افزایش در مقدار تیول‌های اکسید شده باقی مانده در پروتئین‌های مجموعه کانال‌های نفوذپذیر انتقالی شد. این محققان همچنین یک کاهش در ویتامین E و سطوح گلوتاتیون (به عنوان دو نوع آنتی‌اکسیدانت کلیدی سلول که به کاهش حفاظت علیه تولید ROS در طول چرخه ردوکس DOX منجر می‌شوند) مشاهده کردند [۳۴] DOX همچنین باعث تغییراتی در سیگنال‌های آپوپتوزیس سلول می‌شود. در حیواناتی که تحت درمان DOX قرار گرفتند، یک افزایش در سطح BAX و یک کاهش در Bcl2 مشاهده شد [۳۵]. تغییر در نسبت Bcl2/BAX به صورت افزایش این نسبت در جهت موافق رهایی سیتوکروم C، موجب رهایی سیتوکروم C از میتوکندری می‌شود. DOX به عنوان عامل مسمومیت ژنی، اتصال DNA-P53 را فعال می‌کند، این فرایند واسطه فعال سازی NF-KB می‌شود. NF-KB یک فاکتور رونویسی است که ژن را در رابطه با پاسخ‌های استرسی از قبیل التهاب، استرس اکسایشی و آپوپتوزیس تنظیم می‌کند. گزارشات حاکی از آن است که P53 به دلیل آبشار کاسپاز و فعال سازی ۲ مسیر: الف) P53 فعال شده توسط DOX تولید ROS می‌کند ب) تجمع P53 باعث بیان ژن گیرنده APO-1/FAS/CD95 باعث مرگ سلول، مرگ غشاء فاکتور نکروز دهنده توموری (TNF) و فاکتور رشد عصب (NGF) می‌شود. زمانی که CD95L به این گیرنده اتصال می‌یابد، باعث یک سیگنال قوی آپوپتوزیس می‌شود که آبشار کاسپاز را فعال

DOX دارد و ممکن است یک ابزار حیاتی در توسعه اقدامات متقابل برای محافظت در برابر اثرات سمی DOX باشد. در زیر شواهدی که نشان می‌دهد ورزش در مقابل سمیت ناشی از DOX تأثیر محافظت کننده‌ای دارد را نشان می‌دهد (شکل ۲).

کرده و منجر به مرگ سلولی می‌شود [۳۵]. به طور کلی، تاکنون درمانی مورد تأیید برای مقابله با سمیت ناشی از DOX از نظر بالینی وجود ندارد. با این حال ورزش، به عنوان یک درمان غیر دارویی بی‌ضرر پس از تشخیص سرطان توصیه می‌شود [۱۰]. در واقع، نشان داده شده است که تمرینات ورزشی اثرات محافظت کننده‌ای در برابر سمیت ناشی از



شکل ۲- مکانیزم و عمل سمی دوکسوروبیسین [۳۶].

نقش حفاظتی ورزش در اندام‌های مختلف بدن در برابر آسیب‌های القاء شده با DOX قلب

در حال حاضر، مکانیزم‌های مسئول محافظت از سلول‌های قلب در برابر آسیب سلولی ناشی از داروی DOX توسط تمرینات ورزش هوازی به طور کامل شناخته نشده است. با این حال، بر اساس آگاهی از مؤلفه‌های کلیدی از آسیب سلولی، چند مکانیزم می‌تواند اثر تمرین استقامتی بر قلب را توضیح دهد، که شامل تغییرات آناتومیک در عروق کرونر،

تأثیر محافظتی ورزش در برابر سمیت ناشی از DOX ورزش می‌تواند اثرات جانبی DOX را کاهش دهد و منجر به چندین کارآزمایی بالینی با هدف ارزیابی ایمنی و اثربخشی آن به عنوان یک درمان کمکی برای بیماران سرطانی شده است که شیمی درمانی DOX را دریافت می‌کنند. در بخش‌های زیر برخی از موارد جالب توجه در بین جمعیت بیمار و جزئیات آنچه در حال حاضر در مورد مکانیسم‌های محافظت از ورزش شناخته شده است، مطرح می‌شود.

القای پروتئین‌های شوک گرمایی قلب، بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول‌های قلبی، ترمیم و نگهداری همئوستاز کلسیم سلولی و احتمالاً افزایش در سایر پروتئین‌های ناشناخته حفاظتی قلب می‌شوند [۳۷]. Ascensao و همکاران به بررسی این فرضیه پرداختند که تمرین استقامتی ممکن است از طریق مکانیزم واسطه شده توسط میتوکندری باعث حفاظت قلب در برابر بیماری قلبی ناشی از القای DOX در بدن شود. گروه‌های تمرینی به مدت ۱۴ هفته روزانه ۶۰ تا ۹۰ دقیقه روی نوارگردان تمرین انجام دادند. نتیجه نشان داد، که تمرین ورزشی باعث مهار افزایش سمیت ناشی از DOX، در مقادیر مالون‌دی‌آلدئید (Malondialdehyde) شد. تمرین همچنین باعث افزایش تقریباً دو برابری پروتئین شوک گرمایی (Heat shock proteins; HSP<sub>70</sub>) و افزایش تقریباً ۱/۵ برابری فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide dismutase; SOD) شد. این محققان به این نتیجه رسیدند، تمرین ورزشی استقامتی احتمالاً از طریق بهبود دستگاه دفاع سلولی و کاهش استرس اکسایشی سلول باعث جلوگیری از اثرات سمی DOX می‌شود [۳۸].

مطالعات آینده، به طور خاص، پیش درمان تمرین حاد و مزمن نشان داده است که اختلال عملکرد قلبی ناشی از DOX را بهبود می‌بخشد، در حالی که که ورزش هوازی همزمان با درمان DOX می‌تواند عملکرد قلب را حفظ کند. تاکنون، بیشتر گزارش‌ها اثرات مفید تمرینات استقامتی برای کاهش کاردیومیوپاتی ناشی از DOX بیان کرده‌اند. با این حال، Pfannenstiel و همکاران به تازگی نشان داده‌اند که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی فزآینده قبل از درمان DOX باعث کاهش

استرس اکسیداتیو در قلب و حفظ عملکرد قلبی می‌شود [۳۹]. این یافته حائز اهمیت است زیرا تمرین مقاومتی برای افزایش قدرت عضلانی و کاهش فشار درک شده از مؤلفه‌های مهم توانبخشی برای بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر است [۱۰]. نتایج گروهی از تحقیقات نشان داد بیمارانی که در طول دوره درمان در تمرینات مقاومتی شرکت کرده بودند، بیشترین پیشرفت و تحمل در کیفیت زندگی نسبت به تمرین استقامتی نشان دادند [۴۰]. همچنین نجات یافته‌گان از سرطان که از پروتکل‌های ورزشی ۱۰ هفته‌ای استفاده کرده بودند، خستگی و استرس اکسیداتیو سیستمیک در آنها کاهش یافته است [۴۱]. از سوی دیگر ورزش با افزایش بیان پروتئین آلفای فعال شده با تکثیرکننده پراکسی زوم ( Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- $\alpha$ ) همراه است و نشان داده شده است که سازگاری‌های میتوکندریایی شامل افزایش میتوکندری، بیوانرژی، دینامیک و ظرفیت اکسیداتیو عضله را تسهیل می‌کند. علاوه بر این، فعالیت ورزشی می‌تواند منجر به تحریک بیونز برای افزایش محتوی و کیفیت میتوکندری شود. نتایج مطالعات نشان داده است که تمرین ورزشی می‌تواند منجر به تغییرات در رمودلینگ میتوکندریایی شود [۴۲]. سرانجام، تحقیقات در حال انجام است و همچنان به ارزیابی مداخلات ورزشی در پیشگیری از سمیت ناشی از DOX می‌پردازد [۴۳].

#### کبد

اگرچه شواهد نشان می‌دهد که ورزش اثرات مضر برای بیماران مبتلا به بیماری کبد ندارد، اما به دلیل خطر احتمالی برای افزایش فشارهای پورتال، خونریزی یا انسفالوپاتی کبدی،

فعالیت بدنی اغلب محدود می‌شود [۴۴]. با این حال تمرینات ورزشی ممکن است از ابتلاء به بیماری کبد در بین بیماران در معرض ابتلاء به بیماری کبد چرب جلوگیری کند [۳۵]. در حال حاضر مطالعات بالینی نشان داده‌اند که تمرین ورزشی هوازی می‌تواند سمیت کبدی ناشی از DOX را تغییر داده و از ناسازگاری‌های ناشی از DOX به کبد جلوگیری کند. به طور خاص، پروتکل‌های پیشگیری با استفاده از ورزش تردمیل اعم از ۶ هفته تا ۵ روز قبل از تجویز DOX، همه تغییرات ارزشمندی را برای سیگنالینگ کبدی فراهم کردند [۱۸، ۱۹-۷]. همه این مطالعات ثابت می‌کند که اختلال در سیگنالینگ استرس اکسیداتیو، اختلال در تنظیم عملکرد میتوکندری و اختلال در فاکتور رشدی شبه انسولینی (Insulin-like growth factor1; IGF1) نشان دهنده تأثیر تمرینات ورزشی به عنوان یک پیش درمان برای جلوگیری از سمیت کبدی ناشی از DOX می‌باشد [۱۹-۱۸، ۷]. مکانیسم احتمالی مطالعات محققان نشان داد که اجرای تمرینات ورزشی قبل از تزریق DOX، عدم تعادل آنتی‌اکسیدانی / اکسیدانی ناشی از سمیت دارو را در بافت کبد معکوس می‌نماید و احتمالاً نشان دهنده این نکته باشد که تمرین اثربخشی بیشتری در افزایش سیستم آنتی‌اکسیدانی نسبت به شاخص‌های اکسایشی داشته باشد که البته در نهایت بهبود سیستم آنتی‌اکسیدانی باعث کاهش فشار اکسایشی سمیت ناشی از القاء داروی DOX می‌شود. بنابراین پیشنهاد کردند که تمرینات ورزشی می‌تواند به عنوان یک رویکرد درمانی برای کاهش سمیت ناشی از DOX استفاده شود [۱۸].

**کلیه**

تغییرات پاتولوژیک در کلیه‌ها پس از تجویز DOX بسیار شبیه به موارد مشاهده شده در بیماری مزمن کلیوی Chronic kidney disease (CKD) است [۲۲] و دستورالعمل‌های مربوط به مدیریت CKD، فعالیت بدنی منظم را توصیه می‌کند. دستاوردهای فیزیولوژیکی ورزش در بیماران مبتلا به CKD شامل کاهش التهاب سیستمیک، افزایش قدرت عضلانی و بهبود سلامت قلبی عروقی است [۴۶-۴۵]. علاوه بر بهبود علائم بیماری کلیه، مشارکت در فعالیت‌های آمادگی جسمانی منظم با کاهش خطر ابتلاء به بیماری مزمن کلیه همراه است. در واقع در یک پژوهش سطح تناسب اندام با خطر ابتلاء به بیماری مزمن کلیه مرتبط بود [۴۷]. علاوه بر این، مطالعات زیادی نشان می‌دهند که بی‌تمرینی عاملی است که بیش‌ترین خطر ابتلاء به پروتئین در ادرار را در پی دارد [۴۸]. بنابراین ورزش دارای پتانسیل کاهش شیوع بیماری مزمن کلیوی، کاهش عوارض مرتبط با عملکرد مزمن کلیه و بهبود کیفیت زندگی است. اگرچه ورزش یک استراتژی محافظتی برای پیشگیری و مدیریت اختلال عملکرد کلیوی است، اما مطالعات کمی تأثیر ورزش بر نرفروپاتی ناشی از DOX را بررسی کرده‌اند. تاکنون، فقط مطالعات بالینی از حیوانات مبتلا به نرفروسمیتی DOX در مورد اثرات ورزش بر سلامت کلیه گزارش شده است، که نتایج حاصل از این مطالعات اثرات مثبت را نشان می‌دهد. به طور خاص، کار Chen و همکارانش اثرات وابسته به مدت زمان تمرین شنا و تردمیل را بر عملکرد کلیه نشان دادند [۴۹]. در واقع، ۷/۵ mg/kg DOX قبل از شروع برنامه تمرینی شنا ۹ هفته (۳ روز در هفته؛ ۳۰ تا ۶۰ دقیقه در روز) کاهش در ادم کلیوی و التهاب با ۶۰ دقیقه در

روز مشروط بر ترمیم مورفولوژی کلیه در مقایسه با ۳۰ دقیقه در روز نشان داد [۵۰]. در ادامه این مطالعه، تمرین شنا ۶۰ دقیقه‌ای در روز به مدت ۹ هفته، به طور مؤثری باعث بهبود فیلتراسیون گلومرولی، کاهش نیتروژن اوره خون و افزایش میزان شفافیت ادرار کراتینین شد. سرانجام، گزارشات اثرات محافظتی و پیشگیرانه تمرینات ورزشی در برابر اختلال عملکرد کلیه قبل از تجویز DOX را نشان می‌دهد [۴۹-۵۰].

**ریه**

متاسفانه در زمینه تمرینات ورزشی و تأثیر آن بر DOX در بافت ریه، پژوهش‌ها بسیار اندک می‌باشد. Villani و همکاران به بررسی پاسخ قلبی-ریوی تمرین در بیماران هوچکین بعد از رادیوتراپی و شیمی درمانی دچار سمیت ریوی شده بودند، پرداختند. ترکیب رژیم‌های رادیوتراپی و شیمی درمانی می‌تواند تولید سمیت قلبی و ریوی تأخیری کند. به این منظور، آنها ۱۲۶ بیمار را که از بیماری هوچکین رنج می‌بردند و به مدت ۵ سال تحت درمان قرار داشتند را مورد بررسی قرار دادند. بیماران بر پایه عملکرد تنفسی به سه گروه تقسیم شدند: گروه ۱: (۶۷ بیمار) که اسپیرومتري و عملکرد طبیعی انتقال ریه برای مونوکسید اکسیدکربن (Diffusing capacity for carbon monoxide; DLCO)، گروه ۲ (۵۲ بیمار) اسپیرومتري نرمال و DLCO کم‌تر از ۸۰ درصد پیش بینی، گروه ۳ (۷ بیمار) ظرفیت ریه و DLCO کمتر از ۸۰ درصد قابل پیش بینی. بیماران ارزیابی عملکرد تنفسی و DLCO-اکوکاردیوگرافی قبل از تمرین دریافت کرده بودند و به تعیین برون ده قلبی به روش تنفس مجدد استیلن قبل و در طول دوچرخه کارسنج با پروتکل اضافه بار داشتند. بیماران گروه

سه، به میزان کم‌تر، به بیماران گروه ۲ در مقایسه با بیماران گروه ۱، از تحمل کم‌تر به ورزش، مصرف اکسیژن پایین‌تر، تعداد تنفس بالاتر، یک پالس O2 کم‌تر و برون ده قلبی کم‌تر در جذب اکسیژن داشتند. تحقیقات، فیزیولوژی غیر طبیعی در بیماران مبتلا با اختلال ریوی مزمن، به ویژه زمانی که با کاهش ظرفیت کل ریه و کاهش DLCO همراه بود را نشان داد. این ظرفیت ورزشی به نظر می‌رسد به واسطه ترکیب کاهش عملکرد قلبی و آسیب ظرفیت انتشار گازی ریه همراه است [۵۱].

مکانیسم محافظتی ورزش در برابر سمیت ناشی از DOX در حالی که به خوبی مشخص شده است که تمرینات ورزشی هوازی، سازگاری‌های سلولی لازم را برای جلوگیری از سمیت ناشی از DOX ایجاد می‌کند، مکانیسم‌های مسئول این محافظت در برابر سم‌زدایی ناشناخته مانده‌اند. بسیاری از مسیرها برای کاهش سمیت بافت غیر سرطانی ناشی از ورزش فرض شده است. شرح مفصلی از درک فعلی نقش محافظتی ورزش در برابر سمیت ناشی از DOX به شرح زیر است.

#### آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زا

درزمینه پاسخ آنزیم‌های ضد اکسایشی نسبت به فعالیت‌های بدنی باید گفت احتمالاً همراه با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، سازگاری‌هایی درمیزان تولید و فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی سلول‌ها رخ می‌دهد که اثرات نامطلوب آنرا خنثی می‌کند. از طرف دیگر، مطالعات نشان می‌دهد افزایش فعالیت آنزیم‌های اکسایشی یک سازگاری شناخته شده نسبت به تمرینات استقامتی است که موجب استفاده بیشتر گلوکوتاتیون در سیستم دفاعی

آنتی‌اکسیدان‌تی بدن می‌شود. مکانیزم‌های این دو سازگاری هنوز شناسایی نشده اند، اما این سازگاری‌های به ظاهر متناقض، تغییراتی هستند که با تمرین رخ می‌دهند [۵۲] در این رابطه، Ascensao و همکاران، در تحقیق خود عنوان کردند که ۱۴ هفته تمرین استقامتی موجب مهار افزایش مالوندی آلدئید ناشی از القاء DOX و هم‌چنین افزایش تقریباً ۱/۵ برابری فعالیت SOD شد [۵۳]. مسیرهای احتمالی برای توضیح اثرات حفاظتی تمرینات استقامتی منظم در برابر استرس اکسایشی حاصل از DOX وجود دارد. افزایش تولید گونه‌های اکسیژنی فعال می‌تواند پاسخ مقاومت به استرس را که از بدن در برابر برخی از پیامدهای سمی تولید گونه‌های اکسیژنی فعال حفاظت می‌کند، تحریک کند [۵۴]. به نظر می‌رسد ورزش آهنگ مصرف اکسیژن را افزایش می‌دهد و به این وسیله فعالیت اکسیدان‌تها را تحریک می‌نماید. به علاوه، گزارش شده است که تمرین ورزشی پاسخ‌های سازگار به استرس اکسایشی را تولید می‌کند. سازگاری‌های متابولیک با ورزش محدود به عضلات اسکلتی نیست، بلکه تمرین هم‌چنین یک چالش مهم برای دیگر اندام‌ها از جمله قلب، مغز، کبد، ریه می‌باشد [۵۵-۵۶]. ثابت شده است که ورزش شدید سبب چندین تغییر متابولیک می‌شود که ممکن است از چند راه مختلف عملکرد میتوکندری را تخریب کند که این یک فاکتور مهم در شکل‌گیری گونه‌های اکسیژنی فعال میتوکندریایی است [۹]. قابل توجه است که بد عمل کردن میتوکندریایی نشان دهنده یک نتیجه کلیدی در طی ورزش باشد و ممکن است باعث ایجاد آسیب اکسیداتیو و آسیب بافتی شود [۲۵،۵۵] در این راستا، Aleixo و همکاران به بررسی تأثیر

دو نوع تمرین هوازی ۱۲ هفته ای بر تغییرات فراساختاری میتوکندری قلب، عملکرد میتوکندری (مصرف اکسیژن و پتانسیل غشاء)، پروتئین‌های درگیر در فسفوریلاسیون اکسیداتیو مثل پروتئین‌های استرس اکسایشی میتوکندریایی (SIRT3، P66shc و UCP2)، بایوژنز (PGC-1 $\alpha$  و TFAM)، استیلاسیون و شاخص‌های آسیب اکسایشی (گروه کربونیل، MDA، SH-، اکونیتاز و فعالیت Mn-SOD) موش‌های نر جوان پرداختند. درمان با DOX به تغییرات فراساختاری و عملکردی منجر شد و فسفوریلاسیون اکسیداتیو را کاهش داد. علاوه بر این فعالیت و ظرفیت کمپلکس I و بایوژنز میتوکندری را کاهش داد. هم‌چنین DOX فعالیت اکونیتاز و Mn-SOD را کاهش، MDA و استرس اکسیداتیو را افزایش داده است. تمرین استقامتی روی تری‌دیمیل سطوح MDA میتوکندری را کاهش و اکونیتاز را افزایش داده است. در حالی که تمرین داوطلبانه رو چرخ فعالیت Mn-SOD را افزایش داده است. هر دو نوع تمرین از آسیب‌های اکسایشی میتوکندریایی ناشی از DOX جلوگیری کردند. به طور کلی، تمرین سمیت ناشی از تزریق داروی DOX را کاهش داد و ممکن است به دلیل افزایش آنزیم‌هایی باشد که در مقابل آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد مقابله می‌کنند [۵۶].

#### پروتئین‌های شوک گرمایی

بسیاری از مطالعات فعالیت‌های ضد توموری DOX را به توانایی آن برای جا دادن خود در حالت مارپیچی DNA و یا اتصال کوالانسی به پروتئین‌های درگیر در همانند سازی DNA و رونویسی نسبت داده‌اند [۵۷]. این جا گرفتن در DNA، منجر به مهار RNA، سنتز پروتئین و نهایتاً

مرگ سلول می‌شود [۵۷] DOX هم‌چنین چرخه‌ی سلولی را سد نموده و سبب مرگ برنامه ریزی شده سلولی (آپوپتوزیس) می‌شود [۹]. در راستای اقدامات سلولی علیه این سازوکار، معمولاً از HSPs به عنوان پروتئین‌های درون سلولی نگهدارنده مولکولی با عملکرد حفاظتی سلول نام برده می‌شود. آن‌ها توانایی بیان در سطح سلول را دارند، هم‌چنین می‌توانند به محیط خارج سلولی آزاد شوند. بیان HSPs در اثر شرایط استرس اکسایشی، التهاب، ایسکمی و تمامی عوامل بر هم زننده همئوستاز متابولیسمی سلول افزایش می‌یابد [۲۵، ۱۶، ۴]. ساختمان به شدت محافظت شده آنها نشان دهنده نقش مهم این دسته از پروتئین‌ها در فرآیندهای اصلی سلول بوده و به عنوان ملازم مولکولی سایر پروتئین‌ها عمل می‌کنند. هم‌چنین این پروتئین‌ها اثرات آنتی‌اکسیدانسی و ضد التهابی دارند و به تا خوردگی اولیه و مجدد پروتئین‌ها کمک می‌کنند و باعث محافظت هسته سلول‌ها و غشای لیپیدی در مقابل آسیب می‌شوند و از آپوپتوز جلوگیری می‌کنند. چند نمونه از عوامل پاتوفیزیولوژیکی مؤثر بر بیان HSPs عبارتند از: منابع خارج سلولی و داخل سلولی گونه‌های اکسیژنی فعال، کلسیم آزاد داخل سلولی و فعال شدن پروتئازها. اخیراً، محققان به این نتیجه رسیده‌اند که HSPs به طور عمده مولکول‌های داخل سلولی هستند و در پاسخ به استرس‌ها بیش از حد بیان می‌شوند. سپس این پروتئین‌ها نقل مکان کرده و در غشای سلولی قرار می‌گیرند و توسط سیستم ایمنی شناسایی می‌شوند و به عنوان یک آنتی ژن خودکار عمل می‌کنند. آنها هم‌چنین می‌توانند از سلول‌ها به داخل خون آزاد شوند و

فعالیت بیولوژیک داشته باشند [۵۵، ۲۵، ۱۶]. عملکرد اصلی HSPs حفظ یکپارچگی و ثبات همئوستاز سلول است. در شرایط فیزیولوژیک، بعضی از این پروتئین‌ها به عنوان پروتئازها و یا نگهدارنده مولکولی داخل سلولی عمل می‌کنند. نگهدارنده‌ها در مونتاژ، تثبیت، یکپارچه سازی و جابجایی پروتئین‌های الیگومریک شرکت دارند. در حالی که، پروتئازها تجزیه پروتئین‌های آسیب دیده را واسطه‌گری می‌کنند [۱۶]. حفاظت در مقابل آنچه که به طور طبیعی برای سلول تهدید کننده است، توسط القاء پیایی بیان زیاد فاکتورهای شوک گرمایی (Heat Stress; HSFs Transcription Factors) تقویت می‌شود. این استراتژی را پیش آمادگی می‌نامند و نه تنها توسط سلول‌ها استفاده می‌شود، بلکه کل بافت هدف می‌تواند از آن برای مقابله با عوامل استرسی استفاده کند. محققان خاطر نشان کردند که افزایش در HSP70 قلبی، عضله اسکلتی و سلولی می‌تواند موجب افزایش عملکرد، کاهش آسیب دیدگی عضلانی ناشی از انقباض و حفظ عملکرد حساس پمپ عضلانی شود. در رابطه با بهبود بازیافت قلبی پس از ایسکمی، هنگامی که فعالیت بدنی حاد به عنوان یک محرک پیش آماده سازی برای افزایش HSP بطن چپ استفاده شد، مشاهدات مشابهی به دست آمد. علاوه بر این، داده‌های دیگری نشان داد که HSP برای حفاظت وابسته به فعالیت بدنی ضروری است [۱۶] هم‌چنین نوع ورزش، مدت و شدت ورزش بر مکانیزم‌های حفاظتی تأثیر می‌گذارد که در شیوه‌های مخصوص هر بافت بیان می‌شود. هم‌اکنون بافت‌های ترشح کننده خانواده HSP برون سلولی، به طور کامل شناخته

## پروتئین‌های مقاوم به دارو

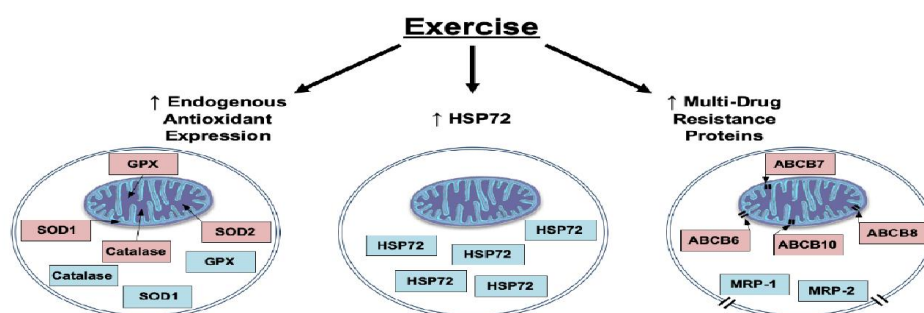
تجویز DOX باعث تجمع در بافت غیر هدف می‌شود و پس از ورود به سلول، احتباس DOX با انتشار بیان پروتئین‌های دارویی بر روی غشای سلولی می‌شود [۵۹] در حالی که اثرات ورزش روی تجمع DOX روی بافت‌های کبد، کلیه و ریه ناشناخته است، شواهد جدید نشان داد که تمرین ورزشی برای کاهش تجمع DOX در عضلات قلبی و اسکلتی کافی است [۷] زیرا گزارش‌های قبلی نشان داده است که تمرینات ورزشی فزاینده می‌تواند فعالیت پروتئین‌های اتصال دهنده ATP از طبقه (ABC) (حمل‌کننده‌هایی هستند که قادر به خارج کردن زنبیوتیک از سلول هستند) را در قلب و عضلات اسکلتی افزایش دهد [۶۱-۶۰]. به طور خاص، Parry و همکاران نشان دادند که ۱۲ هفته دویدن منجر به القاء معنی داری از بیان پروتئین قلبی انتقال دهنده‌های ABC MRP-1 و MRP-2 (Manufacturing resource planning; MRP II) شد که همزمان با کاهش چشمگیر در تجمع DOX بطن سمت چپ بود [۶۱]. مشابه این یافته، Quinn و همکاران کاهش معنی داری در تجمع DOX بطن چپ در طی ۱۰ هفته دویدن نشان دادند. با این حال، در این مطالعه، بیان پروتئین MRP-1، MRP-2 و MRP-7 در هر دو حیوانات تحت درمان با DOX بی‌تحرک و حیوانات افزایش یافته است، و نشان می‌دهد که افزایش‌های ناشی از ورزش در این پروتئین‌ها مسئول کاهش ناشی از ورزش در تجمع DOX بطن چپ نیستند [۵۸]. گزارش اخیر Powers و همکاران نشان داد که تجمع DOX نه تنها در عضله قلب و اسکلت، بلکه به طور

نشده‌اند. با این حال نشان داده شده است که این خانواده از قلب، کبد و مغز انسان و در طی فعالیت ورزشی ترشح می‌شود. به علاوه، بافت‌های طحال، روده و غدد لنفاوی نیز رهائش این شاخص در پی استرس به جریان خون را نشان داده‌اند [۵۵، ۲۵، ۱۶]. این حقیقت که تمرینات ورزشی بیان HSPS را افزایش می‌دهند، نشان می‌دهد که پاسخ شوک گرمایی در اثر ورزش یک پاسخ انطباقی است که از پیشرفت بیماری‌های مزمن پیشگیری می‌کند [۱۶]. با توجه به تخلیه منابع گلیکوژنی در اثر اجرای تمرینات هوازی و زمان لازم جهت بازسازی این منابع و تولید گونه‌های فعال اکسیژنی ناشی از فسفوریلاسیون منابع غیرگلیکوژنی، سیستم حفاظتی بدن در پاسخی سطوح عوامل حفاظتی و ضداکسایشی را افزایش می‌دهد که احتمالاً این افزایش تا زمان بازسازی کامل منابع روند صعودی خود را حفظ خواهد کرد [۵۸]. چندین عامل دیگر وابسته به ورزش وجود دارند که احتمالاً بر بیان HSPS تأثیر می‌گذارند، که شامل تولید ROS در نتیجه ورزش می‌باشند. با این حال، هنوز تردید وجود دارد که آیا ورزش محرک قدرتمندی برای بروز آسیب اکسایشی قابل توجه در درون عضله می‌باشد یا خیر. علاوه بر این، داده‌های دیگری نشان داد که HSP70 برای حفاظت وابسته به فعالیت بدنی ضروری است. زیرا جلوگیری از سنتز HSP70 ناشی از فعالیت بدنی با استفاده از دستکاری آزمایشگاهی، هرگونه بهبود در بازیافت پس از ایسکمی را تضعیف کرد. با این حال، برای روشن شدن نقش HSP72 و نقش ورزش کار بیشتری لازم است [۱۰].

با توجه به اثربخشی DOX در برابر طیف گسترده‌ای از تومورها و بدخیمی‌ها یافتن یک راهکار متقابل برای محافظت از سمیت سلولی ناشی از DOX مهم است. نتایج تحقیقات مختلف نشان داد DOX می‌تواند از طریق تولید ROS میتوکندری سمیت سلولی را القاء کند، روش درمانی مناسب و مطمئنی برای مبارزه با این سمیت وجود ندارد. مستندات فراوانی وجود دارد که نشان می‌دهد ورزش می‌تواند در برابر سمیت ناشی از DOX محافظت کند، با توجه به این که ورزش و تمرینات ورزشی سازگارهای مفیدی را در سیستم‌های مختلف بدن ایجاد می‌کنند، طراحی پروتکل مناسب و مؤثر برای بیمارانی که شیمی درمانی DOX دریافت می‌کنند ضروری است. علاوه بر این، برای روشن شدن مکانسیم‌های مربوط به محافظت سلول ناشی از ورزش باید ورزش به صورت مداوم انجام شود تا به توسعه‌ی درمان‌های دارویی مقابله با اثرات سمی ناشی از DOX کمک کند (شکل ۳).

مشخص از درون قسمت میتوکندری هر یک از این بافت‌ها کاهش می‌یابد. علاوه بر این، چهار حمل کننده ABC موضعی میتوکندری دیافراگم و قلب با تمرین افزایش یافته است [۶۲]. بنابراین، کاهش ناشی از ورزش در تجمع DOX در عضلات ممکن است به دلیل افزایش بیان ABCB6، ABCB7، ABCB8 و / یا ABCB10 (ATP-binding cassette super-family B member 6-10) باشد. کار قابل توجهی که در عضله قلبی انجام شده و با نگاه به نقش ABCB8 مستقل از ورزش انجام شده، نشان داد که بیان بیش از حد این پروتئین برای محافظت در برابر تجمع DOX قلبی و عملکرد قلبی کافی است [۶۲-۶۴]. بنابراین، این انتقال دهنده‌های ABC میتوکندری ممکن است نقش مهمی در محافظت از سلول ناشی از ورزش در برابر سمیت DOX بازی کنند. مطالعات پیش‌تری لازم است تا نقش محافظتی ورزش بر هر یک از انتقال دهنده‌های ABC میتوکندری تایید شود.

### نتیجه‌گیری



شکل ۳- به طور کلی تمرینات ورزشی باعث افزایش آنتی‌اکسیدان‌های درون سلولی و پروتئین‌های شوک گرمایی به ویژه HSP72 و افزایش پروتئین‌های مقاوم به دارو در سلول‌های تمرین کرده می‌شود (۱۰).

## References

- [1] Siegel R, Miller K D, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 7–30
- [2] Moradi M, Shakerian S, Nikbakht M. The effect of eight weeks high intensity interval training and crocin consumption on oxidative stress of liver tissue in male rats subjected to chronic doxorubicin injection. *Feyz* 2019; 23(5): 485-94. [Farsi]
- [3] Kalyanaraman B. Teaching the basics of the mechanism of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Have we been barking up the wrong tree? *Redox Biology* 2020; 29: 1-9
- [4] Hashemi C SZ, Dabidi Roshan V, Azizi S. Age-Related Changes in Doxorubicin-Induced Oxidative Damage: Protective and Pretreatment Effects of Short-term Aerobic Exercise. *mljgoums* 2016; 10(5): 51-7
- [5] Vejpongsa P, and Yeh ET. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Challenges and Opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 938-45
- [6] Hall S E, Effects of Calorie Restriction and Voluntary Exercise on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Integrative Cancer Therapies* 2019; 1-9
- [7] Ahmadian M, Dabidi Roshan V, Leicht A S. Age-related effect of aerobic exercise training on antioxidant and oxidative markers in the liver challenged by doxorubicin in rats. *Free Radical Res* 2018; 1-8
- [8] Xia P, Chen J, Liu Y, Fletcher M, Jensen B C, Cheng Z. Doxorubicin induces cardiomyocyte apoptosis and atrophy through cyclin-dependent kinase 2-mediated activation of forkhead box O1. *J Biol Chem* 2020; 19: 1-21
- [9] Carvalho S F, Burgeiro A, Garcia R, Moreno A J, Carvalho R A, and Oliveira P J. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: From Bioenergetic Failure and Cell Death to Cardiomyopathy. *Med Res Rev* 2014; 34(1): 106–35.
- [10] Smuder A J. Exercise stimulates beneficial adaptations to diminish doxorubicin-induced cellular toxicity. *Ajpregu* 2019; 1-35
- [11] Sterba M, Popelova O, Vavrova A, Jirkovsky E, Kovarikova, Gersl V, Simunek T. Oxidative Stress, Redox Signaling, and Metal Chelation in Anthracycline

- Cardiotoxicity and Pharmacological Cardioprotection. *Antio & Red Sing* 2013; 18(8): 899-929.
- [12] Bielack SS, Erttmann R, Winkler K, and Landbeck G. Doxorubicin: effect of different schedules on toxicity and anti-tumor efficacy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 873-82
- [13] Azizi S, Hashemi C CZ, Dabidiroshan V, Zolfagharzade F, Parsai A. Heart Tissue Changes Following Doxorubicin Toxicity: An Experimental Study on the Protective Effect of Aerobic Training in Young and Old Rats. *SJIMU* 2017; 25(5): 34-41. [Farsi]
- [14] Alkuraishy H M., Al-Gareeb A I, Al-hussani H A. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: Molecular Mechanism and Protection by Conventional Drugs and Natural Products. *Inter J Clin Onco Can Res* 2017; 2(2): 31-44
- [15] Fallah R Z M, Rakhshan K, Aboutaleb N, Nikbakht F, Bakhshesh M, Azizi Y. Apigenin improves myocardial function and attenuates cardiotoxicity induced by doxorubicin in male rats. *Yafteh* 2018; 20: 85-98. [Farsi]
- [16] Shirinbayan V, Dabidi Roshan V. Pretreatment Effect of Running Exercise on HSP7 and DOX Induced Cardiotoxicity. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012; 13 (11): 5849-55
- [17] van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, and Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail* 2010; 16: 84-90
- [18] Sadat-Hoseini SK, Dabidi Roshan V. The effect of six weeks of voluntary wheel running exercise on hepatic superoxide dismutase levels and apoptosis-inducing factor after doxorubicin administration in aging model rats. *Feyz* 2018; 22(3): 267-73. [Farsi]
- [19] Alishahi A, Roshan VD, and Hedayati M. Pretreatment effects of regular aerobic training on the IGF system and hepatotoxicity induced by doxorubicin in rats. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 7427-31.
- [20] Zolfagharzadeh F, Dabidiroshan VD. Pretreatment hepatoprotective effect of regular aerobic training against hepatic toxicity induced by Doxorubicin in rats. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 2931-6
- [21] Floyd J, Mirza I, Sachs B, and Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 2006; 33: 50-67
- [22] Ibrahim A M, Mantawy F M, Elanany M M, Abdelgawad H S, Khalifa N M, Hussie R H. Protection from doxorubicin-induced nephrotoxicity by clindamycin: novel antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic roles. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2019; 3-10
- [23] Sahni V, Choudhury D, and Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 450-462.

- [24] Mohajeri M, Sahebkar A. Protective effects of curcumin against doxorubicin-induced toxicity and resistance: A review. *Crit Rev in Oncol / Hema* 2018; 30–51
- [25] Hashemi C SZ, Dabidiroshan V. The Effect of Pretreatment of Aerobic Training on Some of the Pulmonary Stress Indices against the Toxicity of Doxorubicin. *J Isfahan Med Scho* 2020; 37(559): 1422-7. [Farsi]
- [26] Uhal BD. Apoptosis in Lung Fibrosis and Repair. *Chest* 2002; 122(6 Suppl): 293-8.
- [27] Daba MH, Abdel-Aziz AH, Moustafa AM, Al-Majed AA, Al-Shabanah OA, El-Kashef HA. Effects of L-Carnitin and Ginkgo Biloba Extract (EG b 761) in Experimental Bleomycin-Induced Lung Fibrosis. *Pharmacol Res* 2002; 45(6):461-7.
- [28] Machado NG, Baldeiras I, Pereira GC, Pereira SP, Oliveira PJ. Sub-chronic administration of Doxorubicin to Wistar rats results in oxidative stress and unaltered apoptotic signaling in the lung. *Chem Biol Interact* 2010; 188(3): 478–86.
- [29] Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prevailing and Evolving Hypotheses about Its Pathogenesis and Implication for Therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134(2): 136-51
- [30] Jung K, Reszka R. Mitochondria as subcellular targets for clinically useful anthracyclines. *Adv Drug deliv Rev* 2001; 49: 87-105.
- [31] Hoye A, Davoren J, Wipf P. Targeting mitochondria. *Acc Chem Res* 2008; 41: 87-97
- [32] Davies K, Doroshow J. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria: anthracycline radical formation by NADPH dehydrogenous. *J Biol Chem* 1986; 261: 3060-7.
- [33] Dudka J, Gieroba R, Korga A, Burdan F, Matysiak W, Jodlowska-J B. Different Effects of Resveratrol on Dose-Related Doxorubicin-Induced Heart and Liver Toxicity. *Evidence-Bas Comple Alter Med* 2012; 1-11
- [34] Oliveira P, Santos M, Wallace K. Doxorubicin-induced thiol dependent alteration of cardiac mitochondrial permeability transition and respiration. *Biochemistry* 2006; 71: 247-53.
- [35] Dadban Shahamat M, Dabidi Roshan V, Farazmandfar T. Effect of Continuous Aerobic Exercise on Bax/ Bcl-2 Ratio and Doxorubicin-induced Liver Toxicity in Aging model Rats. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2018; 28(165): 36-46. [Farsi]
- [36] Angsutararux P, Luanpitpong S, Issaragrisil S. Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Overview of the Roles of Oxidative Stress. *Hindawi* 2015; 1-14

- [37] Kelleni M T, Amin E F, Abdelrahman A M. Effect of Metformin and Sitagliptin on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats: Impact of Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis. *Journal of Toxicology* 2015; V 2015 (424813): 1-8.
- [38] Ascensao A, Magalhães J, Soares J, Ferreira R, Neuparth M, Marques F, Duarte J Endurance exercise training attenuates morphological signs of cardiac muscle damage induced by doxorubicin in male mice. *Basic Applmyol* 2006; 16 (1): 27-35
- [39] Pfannenstiel K, and Hayward R. Effects of Resistance Exercise Training on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018; 71: 332-9
- [40] Schmidt T, Weisser B, Durkop J, Jonat W, Van Mackelenbergh M, Rocken C, and Mundhenke C. Comparing Endurance and Resistance Training with Standard Care during Chemotherapy for Patients with Primary Breast Cancer. *Anticancer Res* 2015; 35: 5623-9.
- [41] Repka CP, and Hayward R. Effects of an Exercise Intervention on Cancer-Related Fatigue and Its Relationship to Markers of Oxidative Stress. *Integr Cancer Ther* 2018; 17: 503-10
- [42] Tabari E, Mohebbi H, Karimi P, Moghaddami K, Khalafi M. The Effects of Interval Training Intensity on Skeletal Muscle PGC-1A in Type2 Diabetic Male Rats. *Iran J Diabe and Met* 2019;18(4): 179-88
- [43] Keats MR, Grandy SA, Giacomantonio N, MacDonald D, Rajda M, and Younis T. EXercise to prevent AnthrCycline-based Cardio-Toxicity (EXACT) in individuals with breast or hematological cancers: a feasibility study protocol. *Pilot Feasibility Stud* 2016; 2(44): 2-10
- [44] Locklear CT, Golabi P, Gerber L, and Younossi ZM. Exercise as an intervention for patients with end-stage liver disease: Systematic review. *Medicine* 2018; 97(42): 1-4
- [45] Watson EL, Gould DW, Wilkinson TJ, Xenophontos S, Clarke AL, Vogt BP, Viana JL, and Smith AC. Twelve-week combined resistance and aerobic training confers greater benefits than aerobic training alone in nondialysis CKD. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018; 314: 1188-96
- [46] Kiuchi MG, Chen S, and Hoyer NA. The effects of different physical activities on atrial fibrillation in patients with hypertension and chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract* 2017; 36: 264-73.
- [47] DeFina LF, Barlow CE, Radford NB, Leonard D, and Willis BL. The association between midlife cardiorespiratory fitness and laterlife chronic kidney disease: The Cooper Center Longitudinal Study. *Prev Med* 2016; 89: 178-83.

- [48] Fujibayashi K, Fukuda H, Yokokawa H, Haniu T, Oka F, Ooike M, Gunji T, Sasabe N, Okumura M, Iijima K, Hisaoka T, and Isonuma H. Associations between healthy lifestyle behaviors and proteinuria and the estimated glomerular filtration rate (eGFR). *J Atheroscler Thromb* 2012; 19: 932-40
- [49] Chen KC, Hsieh CL, Peng CC, and Peng RY. Exercise rescued chronic kidney disease by attenuating cardiac hypertrophy through the cardiotrophin-1 -> LIFR/gp 130 -> JAK/STAT3 pathway. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 507-20.
- [50] Peng CC, Chen KC, Hsieh CL, and Peng RY. Swimming exercise prevents fibrogenesis in chronic kidney disease by inhibiting the myofibroblast transdifferentiation. *PLoS One* 2012; 7(6): 1-17.
- [51] Villani F, Busia A, Villani M, Laffranchi A, Viviani S, Bonfante V. Cardio pulmonary Response to Exercise in Patients with Different Degrees of Lung Toxicity after Radio-chemotherapy for Hodgkin's disease. *Anticancer Research* 2009; 29: 777-84.
- [52] Adams Alexandra K, Best Thomas M. The role of antioxidants in exercise and disease prevention. *Phys Sportsmed* 2002; 30(5): 37-44.
- [53] Ascensao A, Magalhaes J, Soares J M, Ferreira R, Neuparth M J, Marques F, Oliveira PJ, Duarte JA. Moderate endurance training prevents doxorubicin-induced in vivo mitochondriopathy and reduces the development of cardiac apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 2005; 289(2): 722-31.
- [54] Powers SK, Duarte J, Kavazis AN Talbert, E.E. Reactive oxygen species are signalling molecules for muscle adaptation. *Exp Physiol* 2010; 95(1) 1-9.
- [55] Shirinbayan V, Dabidi Roshan V, Mahjoub S. (2013). The Therapeutic Effect of Endurance Training on Adriamycin-induced Cardiac Stress in Rats. *Iran J Health Phy Acti*; 2013; 4 (2), 8-17.
- [56] Aleixo M, Santos-A E, Mariani D, Rizo-Roca D, Padrão AI, et al. Physical exercise prior and during treatment reduces sub-chronic doxorubicin-induced mitochondrial toxicity and oxidative stress. *Mitochondrion, Jan* 2015; 20: 22-33
- [57] Box V. The intercalation of DNA double helices with doxorubicin and nagalomycin. *J Mol Graph mod* 2007; 26: 14-9.
- [58] Quinn CJ, Gibson NM, Pfannenstiel. KB, Bashore, AC, Hayward R, Hydock DS. Effects of exercise on doxorubicin accumulation and multidrug resistance protein expression in striated muscle. *Global Journal Inc (K)* 2016; XVI (VI): 1-22
- [59] Feasson L, Stockholm D, Freyssenet D, Richard I, Duguez S, Beckmann J. Olecular adaptations of

- neuromuscular disease-associated proteins in response to eccentric exercise in human skeletal muscle. *J physiol* 2002; 543, 297–306
- [60] Couture L, Nash JA, and Turgeon J. The ATP-binding cassette transporters and their implication in drug disposition: a special look at the heart. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 244-58
- [61] Parry TL, and Hayward R. Exercise training does not affect anthracycline antitumor efficacy while attenuating cardiac dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015; 309: 675-83.
- [62] Powers SK, Bomkamp M, Ozdemir M, Hyatt H. Mechanisms of exercise-induced preconditioning in skeletal muscles. *Redox Biology* 2020; 35: 1-8
- [63] Ichikawa Y, Bayeva M, Ghanefar M, Potini V, Sun L, Mutharasan RK, Wu R, Khechaduri A, Jairaj Naik T, and Ardehali H. Disruption of ATP-binding cassette B8 in mice leads to cardiomyopathy through a decrease in mitochondrial iron export. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 4152-7.
- [64] Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, Wu R, Khechaduri A, Naga Prasad SV, Mutharasan RK, Naik TJ, and Ardehali H. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest* 2014; 124: 617-30.

## The Role of Exercise in Adaptation and Body Response to Doxorubicin-Induced Cellular Toxicity: A Narrative Review Study

S. Z. Hashemi Chashemi<sup>1</sup>, S. S. Hojati<sup>2</sup>, V. Dabidiroshan<sup>3</sup>, Kh Jalali Dehkordi<sup>4</sup>

Received: 26/07/2020 Sent for Revision: 12/08/2020 Received Revised Manuscript: 31/08/2020 Accepted: 05/09/2020

Doxorubicin is an anthracycline antibiotic used for the treatment of a wide range of cancers. But unfortunately, due to its accumulation within healthy tissues, DOX treatment results in side effects of cellular toxicity. DOX-induced cellular toxicity occurs as a result of increasing oxidative damage, resulting in apoptosis and cell death. There is currently no standard of care practice to prevent DOX-induced toxicity to off-target organs. Therefore, scientists and researchers are seeking to further development and improvement of the treatment for this deadly disease. Meanwhile, the combination of exercise and chemotherapy is a promising method for efficiency and tolerance and reduction of side effects and drug resistance. Physical activities stimulate numerous beneficial biochemical adaptations resulting in a healthy phenotype in vulnerable tissues, without affecting the antineoplastic properties of DOX. Therefore, determining the appropriate exercise regimen is important to prescribe those cancer patients receiving DOX therapy because the patient's physical and medical conditions must be considered. The present review study investigates the cytotoxic effects of DOX on the heart, liver, kidney and lungs, discussing the benefits of the role of regular physical activity and potential mechanisms dealing with the positive effects of exercise on each system.

**Key words:** Cancer, Doxorubicin, Cytotoxicity, Exercise

**Funding:** This study did not have any funds.

**Conflict of interest:** None declared

**Ethical approval:** None declared

**How to cite this article:** Hashemi Chashemi S Z, Hojati S S, Dabidiroshan V, Jalali Dehkordi Kh. The Role of Exercise in Adaptation and Body Response to Doxorubicin-Induced Cellular Toxicity: A Narrative Review Study. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2020; 19 (8): 869-88. [Farsi]

1- Assistant Prof., Dept. of Exercise Physiology, Payame Noor University, Tehran, Iran, ORCID: 0000-0001-9886-3637 (Corresponding Author) Tel: (011) 42075896, Fax: (011) 42075896, E-mail: z\_hch@yahoo.com

2- Instructor, Dept. of Exercise Physiology, Payame Noor University, Tehran Iran, ORCID: 0000-0002-3498-0305

3- Prof., Dept. of Sport Physiology, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran, ORCID: 0000-0002-2202-7349

4 Assistant Prof., Dept. of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Isfahan (Khorasgan) Branch, Isfahan, Iran, ORCID: 0000-0003-4643-8967