

مروری بر تاثیرات فعالیت بدنی و مکمل کورکومین بر سمیت قلبی ناشی از آنتراسایکلین‌ها با تأکید بر دوکسوروبیسین

مجید مقیسه^{*}، عبدالعلی بنائی فر^۲، ساناز میرزاییان شانجانی^۳، معصومه مهرابی^۱

مقاله مروری

مقدمه: امروزه سرطان به عنوان یکی از بزرگترین مشکلات سلامت عمومی و دومین عامل مرگ و میر در جهان شناخته شده است و با توجه به شیوع بالا از معضلات اصلی بهداشتی در سراسر دنیا به‌شمار می‌رود. امروزه راهکارهای درمانی زیادی از جمله شیمی‌درمانی برای درمان سرطان در بیماران وجود دارد. شیمی‌درمانی در واقع به‌کارگیری داروهای آنتی‌نئوپلاستیک به تنهایی و یا به صورت ترکیبی با سایر داروها می‌باشد. البته، این داروها می‌توانند به عملکرد سلول‌های سالم نیز آسیب برسانند و عوارض جانبی فراوانی ایجاد کنند. از داروهای پرکاربرد در شیمی‌درمانی، خانواده دارویی آنتراسایکلین‌ها هستند و از گروه دارویی آنتراسایکلین‌ها می‌توان به دوکسوروبیسین، دانوروبیسین و اپیروبیسیین اشاره کرد که پرکاربردترین آن‌ها دوکسوروبیسین است که سمیت قلبی ناشی از آن در بیماران تحت شیمی‌درمانی بسیار شایع است که متأسفانه درمان قطعی و مطمئنی برای آن وجود ندارد. استراتژی‌های مختلفی جهت کاهش اثرات سمی دوکسوروبیسین بر بافت‌های غیر هدف به‌کار گرفته شده است که از این بین می‌توان به استفاده از گیاهان دارویی، رژیم غذایی و نیز انواع مختلف تمرینات طولانی‌مدت با هدف افزایش سطح آنتی‌اکسیدانی بافت اشاره کرد. بنابراین تعیین برنامه تمرینی و تغذیه مناسب با در نظر گرفتن شرایط جسمانی برای بیماران سرطانی که تحت درمان شیمی‌درمانی قرار دارند بسیار مهم است، لذا مطالعه مروری حاضر با هدف تعیین اثرات سمیت سلولی DOX بر روی بافت قلب و فواید فعالیت بدنی منظم و مصرف مکمل کورکومین بررسی و مورد بحث قرار گرفت.

نتیجه‌گیری: مصرف کورکومین به همراه تمرین هوازی به احتمال زیاد می‌تواند به عنوان یک کاندیدای بالقوه مفید برای محافظت از سمیت سلول‌های قلبی ناشی از داروی دوکسوروبیسین باشد که به منظور جلوگیری از رشد و پیشرفت سلول‌های سرطانی در بیماران استفاده می‌شود.

واژه‌های کلیدی: فعالیت بدنی، دوکسوروبیسین، کورکومین، بافت قلب

ارجاع: مقیسه مجید، بنائی فر عبدالعلی، میرزاییان شانجانی ساناز، مهرابی معصومه. مروری بر تاثیرات فعالیت بدنی و مکمل کورکومین بر سمیت قلبی ناشی از آنتراسایکلین‌ها با تأکید بر دوکسوروبیسین. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۲؛ ۳۲ (۳): ۹۵-۷۵۷۸.

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، پردیس چمران دانشگاه فرهنگیان، اسلامشهر، ایران.

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران جنوب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۲۷۹۶۳۹۶، پست الکترونیکی: moghimajid@gmail.com، صندوق پستی: ۱۶۵۵۸۸۷۶۶۱

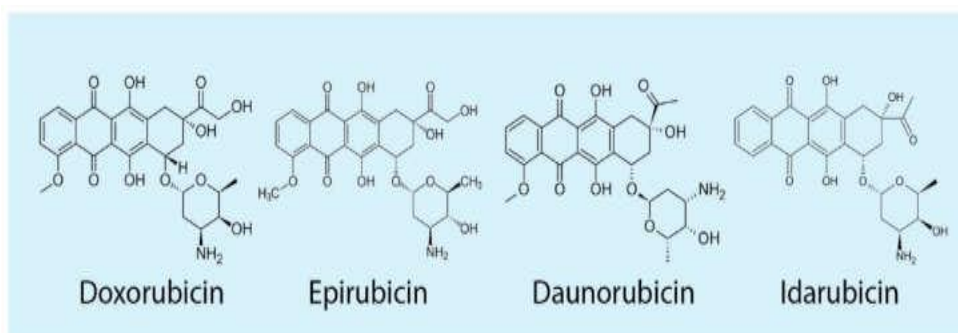
مقدمه

سرطان یکی از رایج‌ترین علل مرگ و میر در جهان است. پیش‌بینی شده است در سال ۲۰۳۰ حدود ۱۰ میلیون نفر به علت سرطان خواهند مرد. واژه سرطان به دسته‌ای از بیماری‌ها گفته می‌شود که با رشد غیرطبیعی سلول‌ها همراه با احتمال گسترش آن به سایر نقاط بدن همراه است. درمان‌های مختلفی از جمله جراحی، رادیوتراپی، ژن‌درمانی، هورمون‌درمانی و شیمی‌درمانی برای سرطان وجود دارند. شیمی‌درمانی به معنی به‌کارگیری داروهای آنتی‌نئوپلاستیک به تنهایی و یا به صورت ترکیبی است. با این‌حال، این داروها می‌توانند به سلول‌های سالم نیز آسیب برسانند و عوارض جانبی متعددی ایجاد کنند که سمیت قلبی از جمله این عوارض است. یکی از انواع آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در درمان سرطان‌ها آنتراسایکلین‌ها (Anthracyclines) هستند که دوکسوروبیسین (Doxorubicin) شناخته شده‌ترین آنهاست که بیش از ۳۰ سال است برای درمان انواع سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد، دوکسوروبیسین (DOX) یا آدریامایسین (Adriamycin) به عنوان یکی از اصلی‌ترین و مؤثرترین داروهای این خانواده شناخته شده است (۱).

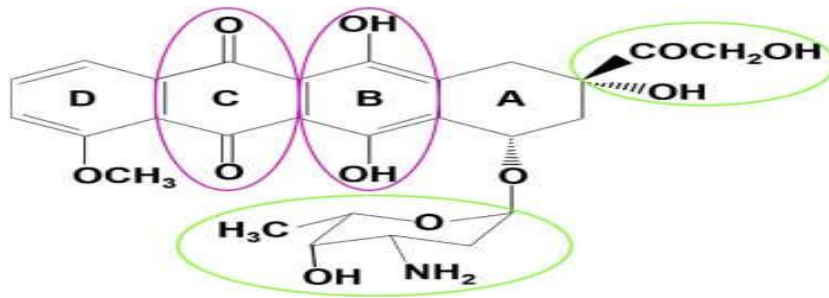
آنتراسایکلین‌ها: چهار آنتراسایکلین رایج عبارتند از دوکسوروبیسین، دانوروبیسین (Daunorubicin) اپیروبیسیین (Epirubicin) و ایداروبیسین (Idarubicin) (شکل ۱).

دوکسوروبیسین و دانوروبیسین اولین داروهایی بودند که در بالین مورد استفاده قرار گرفتند. اپیروبیسیین حجم توزیع بیشتر و هم‌چنین نیمه‌عمر طولانی‌تری از دوکسوروبیسین دارد. نیمه‌عمر دوکسوروبیسین یک تا سه ساعت است در صورتی‌که اپیروبیسیین ۳۱ و ۳۵ ساعت نیمه‌عمر دارد. آیداروبیسین از دانوروبیسین لیوفیل‌تر است و جذب سلولی بالاتری نسبت به آن دارد. دوکسوروبیسین و دانوروبیسین در زنجیره‌های کوتاه خود متفاوت هستند. دوکسوروبیسین دارای یک الکل اولیه است، در حالیکه دانوروبیسین دارای یک گروه متیل است. در این بین دوکسوروبیسین (با نام تجاری آدریامایسین (Adriamycin) و دانوروبیسین با جزئیات بیشتر مورد بررسی قرار گرفته‌اند، زیرا این ترکیبات فعالیت ضد توموری قویتری دارند (۲).

دوکسوروبیسین به عنوان یک دارو شیمی‌درمانی: دوکسوروبیسین از ترکیبات طبیعی anthracycline است که در درمان انواع بدخیمی‌ها مانند سرطان پستان، سرطان ریه و... کاربرد دارد. این دارو در سال ۱۹۶۰ شناسایی شد. از نظر ساختار شیمیایی دوکسوروبیسین، حلقه B به خاطر تولید رادیکال‌های آزاد که از این بخش از اهمیت زیادی برخوردار است. یک کاهش الکترون از حلقه B باعث شکل‌گیری رادیکال‌های آزاد شبه کینون می‌شود (۴).



شکل ۱: ساختمان بیوشیمیایی متداول‌ترین آنتراسایکلین‌ها (۳)



شکل ۲: ساختمان دوکسوروبیسین (۵)

با مرگ سلول‌های قلبی ایجاد و برگشت‌ناپذیر است و در نوع دوم اختلال عملکرد سلول‌های قلبی رخ می‌دهد که البته این نوع برگشت‌پذیر می‌باشد. سمیت قلبی مزمنی که با آنتراسیکلین‌ها رخ می‌دهد از نوع یک بوده و باعث مرگ سلول‌های قلبی می‌شود. مکانیسم‌هایی که مسئول اثرگذاری دوکسوروبیسین در کشتن سریع سلول‌های سرطانی می‌باشد در ارتباط با آسیب DNA هستند. سمیت قلبی دوکسوروبیسین به علت تولید رادیکال‌های آزادی است که با متابولیسم دوکسوروبیسین در ارتباط است. هم‌چنین کمپلکس‌های آهن دوکسوروبیسین ممکن است که باعث شکل‌گیری گونه‌های اکسیژن فعال می‌شود. این‌طور به‌نظر می‌رسد که کاردیومیوسیت‌ها به استرس اکسیداتیو ناشی از دوکسوروبیسین حساس‌تر هستند (۷). در حقیقت غلظت بالای دوکسوروبیسین باعث آسیب اکسیداتیو در سلول‌های توموری می‌شود. گونه‌های اکسیژن فعال که طی متابولیسم Doxorubicin (DOX) در سلول‌های قلبی تولید می‌شود باعث مرگ سلولی از طریق مسیر آپوپتوز می‌شود و خصوصاً درمان با DOX در کاردیومیوسیت‌ها باعث می‌شود که caspase3 و caspase9 فعال شوند و آزادسازی سیتوکروم C به سیتوزول را به دنبال دارند. هم‌چنین DOX به‌طور مستقیم به فسفولیپیدهای میتوکندری متصل می‌شود که باعث مختل شدن پروتئین‌های دیواره داخل میتوکندری به همراه کاردیولیپین‌ها می‌شود که می‌تواند باعث افزایش آزادسازی سیتوکروم C در پاسخ به استرس اکسیداتیو شود. فعال‌سازی آپوپتوز در بخشی از فعال‌سازی P38 MAPK با واسطه DOX است. PPAR (Peraxisome Proliferator Activated Receptor) فاکتورهای رونویسی فعال شونده هستند که باعث تنظیم ژن‌های

مکانیسم‌های آنتی‌توموری دوکسوروبیسین
 □□ تولید رادیکال‌های آزاد که باعث آسیب DNA به‌وسیله
 لیپید پراکسیداسیون می‌شوند.
 □□ اتصال به DNA و آلکیلاسیون (Alkylation)
 □□ اتصال DNA به یکدیگر (cross-linking)
 □□ القا آپوپتوز (Apoptosis)
 □□ ممانعت از همانندسازی DNA از طریق مهار سنتز
 ماکرو مولکول‌ها
 □□ اثرات مستقیم غشایی

□□ آسیب به DNA به علت مهار توپوایزومراز II. (۶).

کاردیومیوپاتی ناشی از دوکسوروبیسین: عوارض قلبی این دارو شامل: نارسایی‌های، آریتمی، تغییرات ECG و کاردیومیوپاتی برگشت‌ناپذیر می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که ۹۲٪ از کسانی که این دارو را دریافت کرده‌اند به عوارض قلبی پیشرفت‌های دچار شده‌اند (۷). این عارضه ممکن است به صورت حاد یا مزمن بروز کند یکی از اصلی‌ترین دلایل پیشرفت نارسایی قلبی ناشی از دوکسوروبیسین دوز تجمعی بالای این داروست (550 mg/m²) افزایش دوز تجمعی آنتراسیکلین‌ها یکی از فاکتورهای بالینی است که احتمال نارسایی قلبی را بیشتر می‌کند که برای کاهش پیشرفت نارسایی قلبی دوزهای دارو به‌صورت منقسم داده می‌شود. در اثر مصرف آنتراسیکلین‌ها میزان خروجی بطن چپ نیز به صورت برگشت‌ناپذیری کاهش می‌یابد. این سمیت قلبی ممکن است به صورت حاد یا مزمن بروز کند (۸).

سمیت قلبی: سمیت قلبی ناشی از داروهای شیمی‌درمانی دو نوع است. در نوع اول نکروز و آپوپتوز رخ می‌دهد و سمیت قلبی

حاد طی دوره درمان و یا به سرعت پس از اتمام دوره درمان آشکار می‌شود و التهاب پریکارد، التهاب میوکارد و یا آریتمی‌ها را به همراه دارد. این نوع سمیت قلبی در حالت عادی برگشت‌پذیر و به‌طور عمومی قابل مدیریت و کنترل می‌باشد (۱۰). سمیت قلبی مزمن نتیجه قرار گرفتن مکرر کاردیومیوسیت‌ها در معرض آنتی‌بیوتیک‌های آنتراسایکلین است که در بیماران تحت درمان با این آنتی‌بیوتیک‌ها مشاهده می‌شود. چند هفته یا چند ماه پس از شیمی‌درمانی، نارسایی احتقانی شدید قلب ایجاد می‌شود. کنترل و مدیریت سمیت قلبی مزمن سخت‌تر است و ممکن است گاهی اوقات با ادم ریوی یا شوک قلبی همراه شود. سمیت قلبی مزمن ممکن است تا چند دهه پس از اتمام دوره درمان بروز کند. نوع مزمن اساساً خطرناک بوده و از نظر بالینی جدی و مهم است.

می‌شوند که در متابولیسم چربی‌ها و التهاب نقش دارند (۸). PPAR α نسبتاً در بافتی با گنجایش زیاد اکسیداتیو مثل کبد و کلیه (در درجهی اول بافت‌های چرب) فراوان است. بیان PPAR γ در کاتابولیسم لیپیدها افزایش می‌یابد PPAR α . مسئول عملکرد اینوتروپیک و اثرات متابولیکی که برای کاردیومیوسیت‌ها حیاتی‌اند، می‌باشد. حذف PPAR α قلبی که همراه با کاهش انقباض، افزایش فشار انتهای دیاستولیک بطن چپ و کم شدن برون‌ده قلب می‌باشد، باعث کاهش انقباض و افزایش پیشرفت نارسایی قلبی می‌شود. از آنجا که در مطالعات قبلی بر روی عضله قلب نشان داده‌اند که کاردیومیوپاتی تیپ یک همراه با کاهش بیان PPAR α می‌باشد، تحقیقات جدید نشان داده است که بیان PPAR α در سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین کاهش می‌یابد (۹).

انواع سمیت قلبی: Shen و همکارانش سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین را به دو دسته حاد و مزمن تقسیم کردند. نوع

جدول ۱: عوامل خطر برای سمیت قلبی القا شده توسط آنتراسایکلین‌ها (۱۱)

عوامل خطر	جنبه‌ها
دوز تجمعی آنتراسایکلین‌ها طول فواصل پس از درمان	دوزهای تجمعی بیش از 500 mg/m سبب افزایش طولانی مدت ریسک ابتلا می‌شود. احتمال بروز سمیت قلبی شدید به تدریج مدتی پس از درمان افزایش می‌یابد
میزان تجویز آنتراسایکلین	تجویز طولانی مدت برای به حداقل رساندن حجم دوز در گردش ممکن است سمیت را کاهش دهد
میزان تک دوز آنتراسایکلین	تک دوزهای بالاتر آنتراسایکلین سبب افزایش احتمال سمیت مزمن می‌شوند، حتی اگر دوز تجمعی محدود شود
انواع آنتراسایکلین	آنتراسایکلین‌های کپسول شده توسط لیپوزوم‌ها احتمال سمیت را کاهش می‌دهند (در این باب داده‌های متناقضی وجود دارد)
پرتودرمانی	دوز تجمعی بیش از 30GR، رادیوتراپی همزمان یا مقدم بر دارودرمانی
درمان‌های همزمان	سیکلوفسفامیدها، بلئومایسین، وینکریستین، آساکارین و میتوگزانترن، (Trastuzumab) درمان همزمان با تراستوزوماب احتمال سمیت را بالا می‌برند (Mitoxantrone).
عوامل خطرزای قلبی از قبل موجود	فشارخون، ایسکمی قلبی، بیماری‌های دریچه‌ای قلب و بیماری‌های میوکارد و هم‌چنین سابقه درمان‌های منجر به سمیت قلبی
بیماری‌های مشترک	دیابت، چاقی بیمارگونه، اختلال عملکرد کلیه، بیماری ریوی، بیماری غدد درون‌ریز، اختلالات الکترولیتی و متابولیکی، سپسیس، عفونت، بارداری
سن	سن هم افراد جوان و هم افراد مسن در هنگام درمان با افزایش خطر سمیت همراه هستند
جنسیت	زنان بیشتر در معرض خطر ابتلا هستند
عوامل دیگر	ترايزومي ۲۱ و اجداد آمریکایی، آفریقایی

روش بررسی

در مطالعه مروری روایتی حاضر کلمات کلیدی شامل فعالیت بدنی، کورکومین، شیمی‌درمانی، آنتراسایکلین‌ها، دوکسوروبیسین، سرطان، سمیت قلبی با استفاده از موتور جستجوی Google Scholar جستجو شدند و مقالات ثبت شده پژوهشی و مروری بدون مدنظر قراردادن محدودیت زمانی تا تاریخ اگوست ۲۰۲۳ در پایگاه‌های الکترونیکی PubMed IranMedex, Scopus, SienceDirect و SID که چاپ شده بودند، جستجو شدند. در این مطالعه مقالاتی مورد بررسی قرار گرفتند که مرتبط با شیمی‌درمانی بیماران سرطانی و انواع داروها در طیف‌های مختلف شیمی‌درمانی بودند و یا اشاره به تاثیرات مداخله‌های همچون فعالیت بدنی و گیاهان داروئی مانند زردچوبه (کورکومین) در طی درمان با داروهای شیمی‌درمانی به‌خصوص دوکسوروبیسین پرداخته بودند. در جستجوی اولیه ۵۱۴ مقاله استخراج شد که پس از حذف موارد تکراری و ارزیابی عنوان و چکیده، ۵۳ مقاله با شرایط لازم در مرور حاضر انتخاب شدند و اطلاعات مدنظر برای مقاله استخراج شدند.

مکانیسم القای سمیت قلبی به واسطه دوکسوروبیسین:

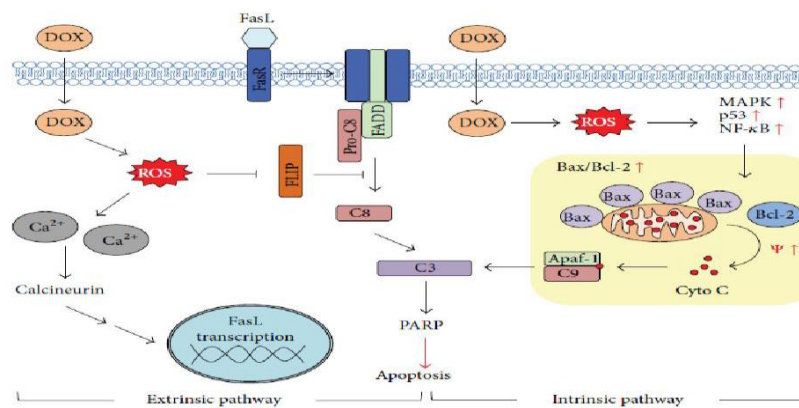
Serrano و همکارانش بیان کردند که در مورد مکانیسم القای سمیت قلبی توسط دوکسوروبیسین اختلاف نظر وجود دارد و فرضیه‌های زیادی در سال‌های گذشته برای توجیه آن مطرح شده است. در ابتدا باید اشاره کرد که اثرات سمیت قلبی دوکسوروبیسین بی‌ارتباط با اثرات ضد توموری آن است زیرا این حقیقت پذیرفته شده است که سلول‌های قلبی تمایز یافته هستند و تقسیم نمی‌شوند، بدین ترتیب اثرات ضد توموری دوکسوروبیسین که در ارتباط با مهار رونویسی DNA می‌باشد، اثری بر سلول‌های قلبی ندارد (۱۲).

اهمیت استرس اکسیداتیو در سمیت قلبی: مکانیسم‌های سمیت قلبی توسط آنتراسایکلین‌ها همواره موضوع بحث و مجادله بوده است و ده‌ها مسیر مختلف بالقوه برای آن ارائه و مطالعه شده است. با این وجود تشکیل ROS با واسطه آهن و افزایش استرس اکسیداتیو، میوکارد تاکنون مهم‌ترین

مکانیسمی است که پیشنهاد شده است میتوکندری مکانی است که معمولاً گونه‌های فعال اکسیژن به دنبال خروج الکترون از چرخه انتقال الکترون و به دام افتادن آن توسط اکسیژن تولید می‌شوند. به این ترتیب میتوکندری به محلی جهت تولید محصولات سوپراکسید تبدیل می‌شود. در نقص عملکرد میتوکندری رادیکال‌های آزاد بیشتری امکان رها شدن در محیط را پیدا می‌کنند. آنزیم‌های درون میتوکندری با گرفتن یک الکترون در حلقه C دوکسوروبیسین از حالت پایدار به حالت نیمه پایدار تبدیل می‌شوند. این حالت‌های نیمه پایدار در واکنش با اکسیژن به حالت پایدار برمی‌گردند. این چرخه احیا به تولید محصولات استرس اکسیداتیو کمک می‌کند. استرس اکسیداتیو هم‌چنین به عنوان القاکننده آپوپتوز از مسیر افزایش پیام‌های التهابی و پیش آپوپتوزی شناخته شده است که در قلب سبب اتساع بطن در هر دو مدل انسانی و حیوانی می‌شود استرس اکسیداتیو به عنوان فعال‌کننده مسیر P38MAPK شناخته شده است که مسیر اصلی القا سبب توسط آن در قلب می‌باشد (۱۲). داده‌ها نشان می‌دهند که DOX با میتوکندری از طریق اختلال در عملکرد اصلی میتوکندریایی برهم‌کنش 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 (۱۳). 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 (Doxorubicin) وارد میتوکندری شده و برای تشکیل شکل رادیکال واسطه نیمه کوئینون با مجموعه میتوکندریایی واکنش می‌دهد این شکل نیمه کوئینون DOX یک متابولیت سمی با عمر کوتاه است که به نوبه خود می‌تواند با O₂ واکنش دهد و ROS (۱۴). را تولید کند ROS سپس می‌تواند با بیومولکول‌های ROS تولید کند میتوکندریایی مجاورش که شامل چربی‌ها، پروتئین‌ها و

دوکسوروبیسین به وجود می‌آیند. هم‌چنین قلب آنزیم‌های لازم برای پاکسازی این رادیکال‌های آزاد را ندارد. این عدم هماهنگی بین رادیکال‌های آزاد و آنزیم‌های پاکسازی کننده و نیاز بالای قلب سبب می‌شود پراکسیداسیون لیپیدها صورت بگیرد که نتیجه آن آسیب قلبی ناشی از دوکسوروبیسین است (۱۸). لذا حذف و کاهش این عوامل مخرب، توسط یک سازوکار محافظتی به نام سیستم دفاع ضد اکسایشی صورت می‌گیرد؛ که ترکیبی از آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و غیر آنزیمی نظیر گلوکوتاتیون پراکسیداز (GPX)، کاتالاز (Cat) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) است که با همدیگر با اثرات مسمومیت ناشی از داروی دوکسوروبیسین مقابله می‌کنند (۱۹). همانطور که ذکر شد. مهم‌ترین عارضه جانبی دوکسوروبیسین سمیت سلولی است که در قلب سمیت قلبی نامیده می‌شود. سمیت قلبی به دو نوع حاد و مزمن دسته‌بندی می‌شود و عوارض آن ممکن است در نهایت به نارسایی قلبی منجر شود. مکانسیم‌های مختلفی برای سمیت قلبی مطرح شده است از جمله استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز به‌نظر می‌رسد با کنترل این مکانسیم‌ها توسط درمان‌های کمکی بتوان سمیت قلبی ناشی از آنتراسایکلین‌ها را کاهش داد (۲۰). لذا تاکنون روش مورد تأیید برای مقابله با سمیت ناشی از DOX از نظر بالینی وجود ندارد. با این حال فعالیت بدنی به عنوان یک درمان غیر دارویی و مکمل‌های کورکومین و کروسین به عنوان یک آنتی‌اکسیدان خارجی پس از تشخیص سرطان توصیه می‌شود در واقع نشان داده شده است که فعالیت بدنی و مکمل‌های کورکومین و کروسین اثرات محافظت‌کننده‌های در برابر سمیت ناشی از DOX دارد و ممکن است یک ابزار حیاتی در توسعه اقدامات متقابل برای محافظت در برابر اثرات سمی از DOX باشد. در زیر شواهدی که نشان می‌دهد فعالیت بدنی و مکمل‌های کورکومین و کروسین در مقابل سمیت ناشی از DOX تأثیر محافظت‌کننده‌های دارد را نشان می‌دهد (۲۱).

نوکلیتیک اسیدها می‌شود واکنش نشان دهد با توجه به ماهیت پروکسید آنتی DOX رابطه بین مسمومیت این دارو و کانال‌های نفوذپذیر انتقالی می‌تواند قابل انتظار باشد (۱۵). طبق تحقیق Oliveira و همکاران درمان با DOX باعث افزایش در مقدار تیول‌های اکسید شده باقی‌مانده در پروتئین‌های مجموعه کانال‌های نفوذپذیر انتقالی شد. این محققان هم‌چنین یک کاهش در ویتامین E و سطوح گلوکوتاتیون (به عنوان دو نوع آنتی‌اکسیدان کلیدی سلول که به کاهش حفاظت علیه تولید ROS در طول چرخه ردوکس DOX منجر می‌شوند) مشاهده کردند 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 Bcl ۲ مشاهده شد (۱۶). 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 P۵۳ را فعال می‌کند، این فرایند واسطه فعال‌سازی 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 P۵۳ فعال شده توسط DOX تولید ROS می‌کند (ب) تجمع P۵۳ 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 کرده و منجر به مرگ سلولی می‌شود (۱۷). سمیت قلبی شامل افزایش استرس اکسیداتیو در بافت قلبی می‌شود که افزایش تولید گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی تأیید کننده آن است. گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) تحت شرایط استرس اکسیداتیو القا شده توسط



شکل ۳: مکانیزم و عمل سمی دوکسوروبیسین (۱۹)

همچنین باعث افزایش تقریباً دو برابری پروتئین شوک گرمایی 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 شیمی‌درمانی 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. در حال حاضر، مکانیزم‌های مسئول محافظت از سلول‌های قلب در برابر آسیب سلولی ناشی از داروی DOX توسط تمرینات ورزش هوازی به‌طور 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، القای پروتئین‌های شوک گرمایی قلب، بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول‌های قلبی، ترمیم و نگهداری هموستاز کلسیم سلولی و احتمالاً افزایش در سایر پروتئین‌های حفاظتی قلب می‌شوند (۲۲) 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

تأثیر محافظتی فعالیت بدنی در برابر سمیت ناشی از 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 شیمی‌درمانی 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. در حال حاضر، مکانیزم‌های مسئول محافظت از سلول‌های قلب در برابر آسیب سلولی ناشی از داروی DOX توسط تمرینات ورزش هوازی به‌طور 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، القای پروتئین‌های شوک گرمایی قلب، بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول‌های قلبی، ترمیم و نگهداری هموستاز کلسیم سلولی و احتمالاً افزایش در سایر پروتئین‌های حفاظتی قلب می‌شوند (۲۲) 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

افزایش کلسیم و تولید بیش از حد رادیکال‌های اکسید کننده و در نهایت، طبیعی کردن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان محافظت می‌کند. (۲۸). هم‌چنین گزارش شده کورکومین از قلب در برابر سمیت قلبی ناشی از DOX به‌وسیله القاء اتوفازی و کاهش آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها محافظت می‌کند که مکانیزم آن شامل تغییر متابولیسم JNK است که منجر به کاهش آپوپتوز می‌شود. به علاوه فیروبلاست‌های طبیعی به دنبال درمان کورکومین دندروزومی (نانوکورکومین) متحمل آپوپتوز نمی‌شوند. اما، هدف قرار دادن p۵۳ توسط دخالت RNA حساسیت فیروبلاست‌ها را به آپوپتوز ناشی از کورکومین دندروزومی افزایش می‌دهد اثرات محافظتی مشابه ایجاد شده توسط p۵۳ در فیروبلاست‌های طبیعی در برابر اشعه ماوراء بنفش و عوامل شیمی‌درمانی متعدد مانند کربوپلاتین، دوکسوروبیسین و غیره گزارش شده است. توضیحات چندگانه برای این مشاهدات وجود دارد (۲۹). پروتئین p۵۳ نقش مهمی در تنظیم آپوپتوز ناشی از آسیب DNA در بسیاری از انواع سلول‌ها دارد. تعدادی از مطالعات قلبی، به‌ویژه آن‌هایی که از سلول‌های سرطانی استفاده کردند، نشان داده‌اند که عملکرد p۵۳ موجب افزایش مقاومت به عوامل شیمی‌درمانی می‌شود هم‌چنین در مقابل، ثابت شده است که p۵۳ دارای فعالیت ضد آپوپتوزی است و مطالعات متعدد افزایش سمیت سلولی را به انواع مختلفی از داروها در ابتدا که سلول‌های غیر مبدل فاقد p۵۳ هستند را نشان داده‌اند. این نتایج متناقض نشان می‌دهد که غیرفعال‌سازی p۵۳ در غیاب سایر تغییرات ژنتیکی، منجر به افزایش حساسیت و نه مقاومت در برابر عوامل شیمی‌درمانی متعدد می‌شود. این موضوع به خاطر این واقعیت است که مقاومت در برابر دارو در سلول‌های تومور ممکن است ناشی از چندین اختلال ژنتیکی باشد. علاوه بر این، نقش p۵۳ در حساسیت دارو ممکن است وابسته به نوع عامل شیمی‌درمانی باشد پتانسیل آنتی‌اکسیدان کورکومین تولید رادیکال‌های آزاد سیتوتوکسیک در اثر آسیب‌های قلبی ناشی از DOX را خنثی می‌کند، از این‌رو در مقابل از بین رفتن تمامیت غشاء محافظت می‌کند، ثبات غشاء را در نتیجه مهار

سوی دیگر ورزش با افزایش بیان پروتئین آلفای فعال شده با تکثیرکننده پراکسی‌زوم proliferator-activated Peroxisome (receptor gamma coactivator 1- alpha) PGC- 1 α 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 بیونژن برای افزایش محتوی و کیفیت میتوکندری شود. نتایج مطالعات نشان داده است که تمرین ورزشی می‌تواند منجر به تغییرات در رمودلینگ (افزایش ظرفیت هوازی) میتوکندریایی شود سرانجام، تحقیقات در حال انجام است و همچنان به ارزیابی مداخلات ورزشی در پیشگیری از سمیت ناشی از DOX می‌پردازد (۲۷-۲۵).

تأثیر محافظتی کورکومین در برابر سمیت ناشی از DOX:

در مورد اثر کورکومین بر سمیت قلبی ناشی از DOX نظرات ضد و نقیضی وجود دارد. با این وجود اثرات درمانی کورکومین در نتیجه احتباس کوتاه آن در گردش خون محدود می‌گردد. برای رفع این نقیصه در پژوهش حاضر از نانوکورکومین استفاده شد. مطالعات اخیر فعالیت‌های ضد توموری کورکومین و مکانیسم آن را گزارش کرده‌اند، یکی از آن‌ها توانایی ایجاد آپوپتوز در سلول‌های سرطانی است. مطالعات متعدد سلولی و پیش‌بالینی نشان داد که کورکومین با مهار رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن موجب مهار آسیب‌های DNA ناشی از عوامل اکسیداتیو مانند پرتوهای یونیزان می‌شود بنابراین ممکن است به عنوان یک عامل محافظتی بالقوه در برابر آپوپتوز ناشی از DOX در بافت قلب به‌کار رود. هم‌چنین به‌تازگی نشان داده شده است کورکومین، اثر محافظتی در مقابل سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین دارد و دارای پتانسیل درمانی برای بیماری‌های قلبی عروقی است پژوهش‌گران از نتایج مطالعه خود استنتاج کردند که استفاده هم‌زمان عصاره زردچوبه با دوکسوروبیسین در برابر سمیت قلبی حاد ناشی از DOX از طریق بهبود آنزیم‌های قلب و تنظیم مسیرهایی که آپوپتوز قلبی را به راه می‌اندازند مانند کاهش سطح گلووتاتیون (GSH)

نشت آنزیم‌ها محافظت می‌کند (۳۳-۳۰). همچنین مکانیزم‌های مربوط به کورکومین ممکن است شامل حفاظت تقویت شده توسط کورکومین به علت خواص آنتی‌اکسیدانی موثر آن باشد. خواص آنتی‌اکسیدانی کورکومین انتشار H_2O_2 از DOX را مهار می‌کند که منجر به سرکوب فعال‌سازی سیگنال آپوپتوزی می‌شود. نشان داده شده است که دوکسوروبیسین فعالیت p۵۳ و ATM را افزایش داده و نسبت Bax/Bcl-۲ را افزایش می‌دهد و موجب آسیب DNA و آپوپتوز سلولی می‌شود. از طرفی، نانوکورکومین از مرگ کاردیو میوسیت‌ها با واسطه کاسپاز محافظت کرده و از آسیب DNA جلوگیری می‌کند. همچنین کورکومین مسئول ترمیم و نگهداری یکپارچگی ساختاری و معماری طبیعی میوسیت‌های قلبی است که می‌تواند به دلیل خاصیت کورکومین در تثبیت‌کنندگی غشاء به حساب آید (۳۴). بعضی از مطالعات بر باز شدن بیش از حد منفذ انتقال نفوذپذیری میتوکندری (MPTP) به عنوان عامل کلیدی برای آپوپتوز ناشی از دوکسوروبیسین دلالت دارند. با توجه به اینکه حامل فسفات میتوکندری (Pic) یک مؤلفه کلیدی MPTP است و تنظیم مثبت آن آپوپتوز را افزایش می‌دهد، Katamura و همکاران نشان دادند که دوکسوروبیسین را Pic را تنظیم مثبت می‌کند و کورکومین Pic را تنظیم منفی می‌کند و از آپوپتوز سلولی محافظت می‌کند احتمال دارد که کورکومین بیان حامل فسفات میتوکندری را کاهش دهد و بالقوه آسیب استرس اکسیداتیو میتوکندری را بهبود بخشد، میزان آپوپتوز سلول‌های قلب را کاهش دهد و بنابراین سلول‌های قلب را محافظت کند. این مورد ممکن است یک روش دیگر حفاظت کورکومین در برابر سمیت آنتراسایکلین علاوه بر مکانیزم‌های شناخته شده مانند تخلیه یا خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد، مهار آنزیم‌های اکسیدانی مانند سیتوکروم P۴۵۰ فرو نشانندن اکسیژن و آن را کمتر برای واکنش اکسیداتیو در دسترس قرار دادن، اثر متقابل با آبشار اکسیداتیو و جلوگیری از نتایج آن و خلع سلاح کردن خواص اکسیداتیو یون‌های فلزی مانند آهن باشد (۳۵). نتایج مطالعه دیگری نشان داد که استفاده همزمان

عصاره زردچوبه با دوکسوروبیسین در برابر سمیت قلبی حاد ناشی از DOX از طریق بهبود آنزیم‌های قلب و تنظیم مسیرهایی که آپوپتوز قلبی را به راه می‌اندازند مانند کاهش سطح گلوپتاتینون (GSH) افزایش کلسیم و تولید بیش از حد رادیکال‌های اکسیدکننده و در نهایت، طبیعی، کردن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان محافظت می‌کند. همچنین کورکومین از قلب در برابر سمیت قلبی ناشی از DOX به وسیله القاء اتوفاگی و کاهش آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها محافظت می‌کند که منجر به کاهش آپوپتوز می‌شود. از آنجا که DOX باعث کاهش معنی‌دار در میزان NO و آلبومین سرم می‌شود اما در مقابل عصاره زردچوبه با فعالیت‌های درمانی متعدد اثر محافظتی و رفع مؤثر بر سمیت قلبی و کبدی ناشی از DOX را دارد اثر محافظتی عصاره زردچوبه با خواص آنتی‌اکسیدانی و زدودن رادیکال آزاد آن همراه است (۳۶،۳۷).

مکانیسم محافظتی فعالیت بدنی و کورکومین در برابر سمیت ناشی از DOX: در حالیکه به خوبی مشخص شده است که فعالیت بدنی و کورکومین، سازگاری‌های سلولی لازم را برای جلوگیری از سمیت ناشی از DOX ایجاد می‌کنند، اما مکانیسم‌های مسئول این محافظت در برابر سم‌زدایی ناشناخته مانده‌اند. بسیاری از مسیرها برای کاهش سمیت بافت غیر سرطانی ناشی از فعالیت بدنی و کورکومین فرض شده است. شرح کاملی از درک فعلی نقش محافظتی فعالیت بدنی و کورکومین و به خصوص فعالیت بدنی در برابر سمیت ناشی از DOX به شرح زیر بیان می‌گردد.

آنتی اکسیدان‌های درونزا، پروتئین‌های شوک گرمایی: در زمینه پاسخ آنزیم‌های ضد اکسایشی نسبت به فعالیت‌های بدنی باید گفت احتمالاً همراه با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، سازگاری‌هایی در میزان تولید و فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی 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 و کورکومین است که موجب استفاده بیشتر گلوپتاتینون در سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی بدن می‌شود.

می‌شود (۳۹،۴۰). فعالیت بدنی دارای توان بالقوه برای کاهش آپوپتوز با تنظیم مثبت مقادیر پروتئین‌های حساس به استرس محافظتی از جمله فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-kB) و فاکتور رشد شبه انسولین ۱-IGF است. ورزش باعث جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی قلب به‌طور عمده از طریق تنظیم مثبت سیستم گلوکوتایون می‌شود ورزش هوازی، سازگاری مطلوب در اداره کلسیم قلب ایجاد می‌کند که با جلوگیری از اضافه بار کلسیم در میوسیت می‌تواند مسمومیت قلبی را محدود کند. همچنین تمرین هوازی ممکن است موجب بسیج و لانه‌گزینی CPC (cardiac progenitor cells) پس از تجویز دوکسوروبیسین شود و در نتیجه میزان تغییر و تبدیل مایوسیت‌ها را محدود کند. گزارش شده است که افزایش بیان زنجیره سنگین میوزین (MHC) و ATPase شبکه سارکواندوپلاسمی (SERCA2a) به‌طور مستقل یا جمعی، در حفاظت قلبی حاصل از ورزش شرکت می‌کنند. به‌طور خاص، بیان پروتئین SERCA2a پس از قرار گرفتن در معرض DOX کاهش می‌یابد. کاهش SERCA2a موجب اختلال در اداره Ca^{2+} و عملکرد قلب می‌شود. با این حال، گزارش شده است که ورزش محتوای پروتئین SERCA2a را افزایش می‌دهد و عملکرد قلبی را بهبود می‌بخشد. بنابراین محتمل است که حفظ بیان پروتئین SERCA2a حاصل از ورزش، ممکن است محافظت کننده قلبی در برابر سمیت قلبی DOX باشد. دیگر مکانیزم‌های پیشنهادی محافظت قلبی ناشی از ورزش در برابر سمیت DOX عبارتند از: تضعیف سیگنالینگ اتوفاگی قلب، کاهش تجمع دارو و کاهش بیان RNA پیک و رونویسی ژن‌های آتروفی FoxO از طرفی از نظر بیولوژیکی قابل قبول به نظر می‌رسد که ورزش هوازی، به عنوان یک فعال‌کننده قوی AMPK قلب، ممکن است سلول‌های قلب را در برابر سمیت ناشی از دوکسوروبیسین محافظت کند، اگر چه هیچ مطالعه‌ای تا به امروز این موضوع را مورد بررسی قرار نداده است (۴۳-۴۱). آسیب گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر و پروتئین‌های شوک گرمایی: نقش مرکزی ROS ناشی از دوکسوروبیسین در فعال شدن مسیرهای اصلی که منجر به آسیب قلبی می‌شود،

مکانیزم‌های این دو سازگاری هنوز شناسایی نشده‌اند، اما این سازگاری‌های به ظاهر متناقض، تغییراتی هستند که با تمرین رخ می‌دهند (۳۸) شواهد نشان می‌دهد که کاهش استرس اکسیداتیو ممکن است فعال‌سازی سیگنال آپوپتوزی را محدود کند. در میان مکانیزم‌هایی که تمرین ورزشی و کورکومین، آپوپتوز ناشی از DOX را در قلب موش محدود می‌کند می‌توان به افزایش بیان HSP و فعالیت در اثر تمرین، اشاره کرد. نقش محافظتی این پروتئین‌های مهم به‌وسیله پیشگیری از مرگ سلولی آپوپتوزی مشخص شده است ممکن است که تمرینات ورزشی بیشتر موجب افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان میتوکندری قلبی شود که می‌تواند نقش مهمی در پیشگیری از انتشار ROS میتوکندریایی ناشی از DOX ایجاد کند و بنابراین از فعال شدن پروتئین‌های قلب ناشی از DOX که باعث آسیب قلبی و آپوپتوز می‌شود جلوگیری کند مکانیزم‌های احتمالی که پروتئین‌های شوک گرمایی می‌توانند از کاردیومیوسیت‌ها محافظت کنند شامل کنترل تاخوردن پروتئین، جلوگیری از دنا توره شدن و تجمع پروتئین‌های داخل سلولی و شتاب شکست پروتئین‌های آسیب دیده است. از سوی دیگر، ورزش محدودیت‌های خاصی را به بافت قلبی تحمیل می‌کند که در نتیجه استرس مکانیکی و متابولیک ناشی از تقاضای انرژی و عملکرد افزایش یافته است. به علاوه این افزایش فشارهای فیزیولوژیک، همراه با پاسخ التهابی سیستمیک ناشی از ورزش، باعث فعال شدن آبشارهای سیگنالینگ داخل سلولی می‌شود، بنابراین برخی از مکانیزم‌های با واسطه میتوکندری در این فرایند را مورد هدف قرار می‌دهند که شامل سیگنالینگ مرتبط به اکسایش-کاهش و یا آسیب سلولی و حوادث بخش بخش زیرسلولی، مسیرهای مرگ و نوسازی هم‌چنین سیگنالینگ کنترل کیفیت و پویایی است که در این پدیده تحمل متقابل ورزش که رهایی دهنده از سمیت DOX است، شبکه‌ای میتوکندری را درگیر می‌کند علاوه بر این نقش پیشگیری کننده مشاهده شده ورزش مزمن، می‌تواند مرتبط با افزایش مقاومت میتوکندری‌ها باشد که دستخوش تحول نفوذپذیری و فعال شدن سیگنالینگ آپوپتوز

عامل مهم سلول‌های بنیادی برای بسیج سلول‌های پیش‌ساز (به محل آسیب) در قلب تکمیل شد که روی هم رفته منجر به فراوانی بیشتر کاردیومیوسیت‌ها در حیوانات تمرین کرده نسبت به حیوانات بی‌حرکت شد. بنابراین، ورزش هوازی می‌تواند آزادسازی، بسیج و تعقیب CPCها پس از تضعیف شدن با دوکسوروبیسین را افزایش دهد تا واکنش جبرانی را تسهیل کند. شناسایی عمل‌کننده‌های هسته‌ای ورزش ممکن است بینشی نسبت به مسیرهای تنظیمی رهاسازی CPC و بقای مایوسیت ایجاد کند. جالب توجه اینکه، افزایش ژنتیکی یا دارویی ۴-GATA مانع از آپوپتوز کاردیومیوسیت و سمیت قلبی ناشی از دارو می‌شود. محتمل شده است که سطح ۴-GATA توسط آگونیست‌های آدرنرژیک - 1 α تنظیم می‌شود که توسط ورزش تعدیل می‌شوند (۴۵). مطلوب در اداره کلسیم قلب ایجاد می‌کند که با جلوگیری از اضافه بار کلسیم در میوسیت می‌تواند مسمومیت قلبی را محدود کند. در واقع تمرین، اختلالات سیستمی و دیاستولی را با بهبود اداره کلسیم (انتشار کلسیم شبکه سارکوپلاسمی، ترشح کلسیم شبکه سارکوپلاسمی دیاستولی و تجزیه کلسیم شبکه سارکوپلاسمی) بهبود می‌بخشد. تنظیم فعال‌سازی کالپاین نیز ممکن است در این فرآیند درگیر باشد (۴۷).

تغییرات در متابولیسم انرژی قلب: AMPK در پاسخ به تغییرات انرژی سلولی، در درجه اول با افزایش AMP و کاهش ATP یا فسفوکراتین فعال می‌شود. ورزش یک فعال‌کننده قوی فعالیت AMPK در ماهیچه اسکلتی است که از طریق فسفوریلاسیون ACC و کاهش متعاقب مالونیل-CoA منجر به تحریک حاد اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود. تمرین هوازی هم‌چنین یک تنظیم‌کننده قوی فعالیت AMPK در بافت قلب است. از نظر بیولوژیکی، قابل قبول به نظر می‌رسد که ورزش هوازی، به عنوان یک فعال‌کننده قوی AMPK قلب، ممکن است سلول‌های قلب را در برابر سمیت ناشی از دوکسوروبیسین محافظت کند، اگر چه مطالعه‌ای تا به امروز این موضوع را مورد بررسی قرار نداده است (۴۸).

پیشنهاد می‌دهد که استخراج قابلیت تولید و یا فعالیت ROS نویدهای قابل توجه درمان را متوقف می‌کند. تمرین هوازی قلب را در برابر ROS با افزایش دستگاه‌های محافظتی آنتی‌اکسیدان درون‌زا محافظت می‌کند ورزش هم‌چنین برای کاهش انتشار ROS ناشی از دوکسوروبیسین مستدل شده است. در واقع، دویدن بر روی نوارگردان با شدت متوسط قبل از تزریق دوکسوروبیسین، نه تنها تولید ROS از میتوکندری قلب را در مدل‌های موشی کاهش می‌دهد، بلکه باعث افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند گلوکاتایون پراکسیداز، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز منگنز در بافت قلب می‌شود افزایش میزان فعالیت پروتئین‌های شوک گرمایی ۶۰ و ۷۲ ناشی از ورزش می‌تواند حداقل تا حدی به حفاظت از قلب در برابر دوکسوروبیسین کمک کند. مکانیزم‌های احتمالی که پروتئین‌های شوک گرما می‌توانند از کاردیومیوسیت‌ها محافظت کنند شامل کنترل تاخوردن پروتئین، جلوگیری از دناتوره شدن و تجمع پروتئین‌های داخل سلولی و شتاب شکست پروتئین‌های آسیب دیده است (۴۴،۴۵).

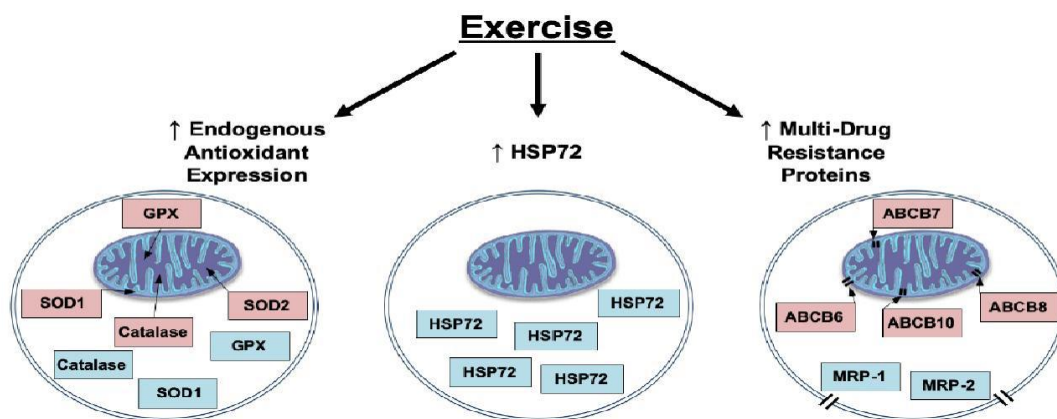
آپوپتوز تارهای عضلانی قلب: تمرین هوازی ممکن است با تنظیم سیگنالینگ پروآپوپتوزی، محافظ قلبی باشد. Asanção و همکاران Chico و همکاران گزارش دادند که ورزش باعث جلوگیری از افزایش ناشی از دوکسوروبیسین در فعالیت واسطه‌های پروآپوپتوز Bax و کاسپاز ۳ بافت قلبی می‌شود. در مطالعه‌های Werner و همکارانش نشان دادند که دویدن کوتاه‌مدت (۲۱) روز باعث کاهش بیان قلبی p۵۳ (یک میانجی آپوپتوز) توسط نیمی از موش‌های تحت درمان با دوکسوروبیسین شد و به میزان ۵ برابر کاردیومیوسیت‌های آپوپتوتیک را کاهش داد (۴۶).

سرکوب شدن سنتز پروتئین تارهای عضلانی قلب: تمرین هوازی ممکن است موجب بسیج و لانه‌گزینی CPCها پس از تجویز دوکسوروبیسین شود و در نتیجه میزان تغییر و تبدیل مایوسیت‌ها را محدود کند. این نظریه در آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها مورد بررسی قرار نگرفته است. تکثیر CPC به میزان ۲۰٪ افزایش یافت و با حضور سلول‌های KIT (یک

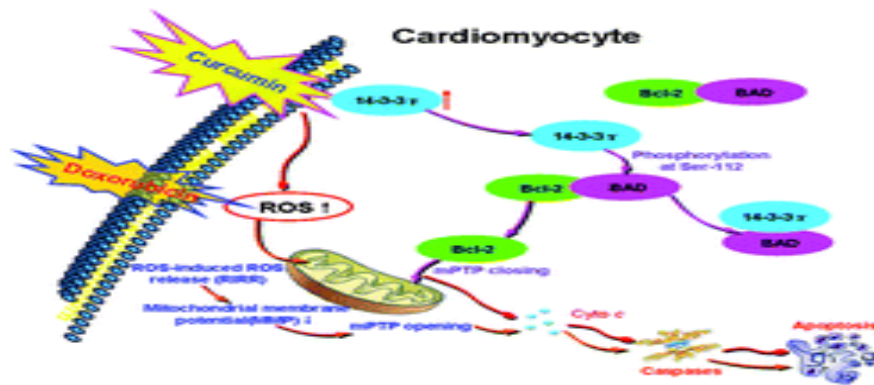
نتیجه‌گیری

شده هیچ آزمایش بالینی انسانی منتشر شده برای ارزیابی فعالیت بدنی و مکمل کورکومین به عنوان مداخله‌های برای جلوگیری و یا درمان سمیت ناشی از DOX در بیماران مبتلا به سرطان وجود ندارد و مطالعات حیوانی نیز در ابتدای راه شناخت این مکانیزم‌ها هستند. مطالعات آینده برای تشریح بیشتر مکانیزم‌های مولکولی به واسطه خاصیت محافظتی قلبی فعالیت بدنی و مکمل کورکومین در قبل، در طول و بعد از قرار گرفتن در معرض دکسوروبیسیسین مورد نیاز است. همچنین با توجه به این که فعالیت بدنی و مکمل کورکومین سازگارهای مفیدی را در سیستم‌های مختلف بدن ایجاد می‌کنند، طراحی پروتکل فعالیت بدنی و نیز میزان دوزهای مصرفی برای بیمارانی که شیمی‌درمانی DOX دریافت می‌کنند ضروری است. علاوه بر این، برای روشن شدن مکانسیم‌های مربوط به محافظت سلول ناشی از فعالیت بدنی و مکمل کورکومین باید این مداخلات به صورت مداوم انجام شود تا به توسعه درمان‌های دارویی مقابله با اثرات سمی ناشی از DOX کمک کند (شکل ۴).

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 می‌دهد که فعالیت بدنی و مکمل کورکومین استراتژی‌های امیدوار کننده‌ای برای جلوگیری و یا درمان آسیب‌های قلبی ناشی از دکسوروبیسیسین است. همه مطالعات به طور مثبت فعالیت بدنی و مکمل کورکومین را به عنوان روش‌های برای تقلیل دادن سمیت قلبی از طریق افزایش عملکرد قلب، کاهش عوامل پیش‌برنده آپوپتوزی، کاهش آسیب استرس اکسیداتیو، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و بهبود هموستاز کلسیم می‌شناسند. اما در حال حاضر نیز مناسب‌ترین و مؤثرترین نسخه شامل فعالیت بدنی و مکمل کورکومین برای پیشگیری و یا درمان بیماری قلبی عروقی ناشی از آنتراسایکلین معرفی نشده است. اگر چه در تعدادی از مطالعات نشان داده شده است که فعالیت بدنی و مکمل کورکومین بر سمیت قلبی ناشی از DOX مفید است، ولی با توجه به بررسی‌های انجام



شکل ۴: به طور کلی تمرینات ورزشی باعث افزایش آنتی‌اکسیدان‌های درون سلولی و پروتئین‌های شوک گرمایی به ویژه ۷۲ مقاوم به دارو در سلول‌های تمرین کرده می‌شود (۴۹)



شکل ۵: کورکومین از مرگ کاردیومیوسیت‌ها با واسطه کاسپاز محافظت کرده و از آسیب DNA جلوگیری می‌کند.

هم‌چنین کورکومین مسئول تعمیر و نگهداری یکپارچگی ساختاری و معماری طبیعی میوسیت‌های قلبی است که می‌تواند به دلیل خاصیت کورکومین در تثبیت‌کنندگی غشاء به حساب آید (۴۹)

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند تأیید شده است (کد اخلاق: IR.IAU.PIAU.REC.1400.005).

مشارکت نویسندگان

در ایده، نگارش و ویرایش مقاله کلیه نویسندگان مشارکت داشتند.

سپاس‌گزاری

نویسندگان از دانشگاه علامه طباطبایی و پردیس شهید چمران دانشگاه فرهنگیان و دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر جهت حمایت‌های مالی و معنوی از این مقاله تشکر می‌کنند.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

- 1-Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. *Anthracycline Associated Cardiotoxicity in Survivors of Childhood Cancer*. Heart 2008; 94(4): 525-33.
- 2-Simůnek T, Stěrba M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Gersl V. *Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Overview of Studies Examining the Roles of Oxidative Stress and Free Cellular Iron*. Pharmacol Rep 2009; 61(1): 154-71.
- 3-Marinello J, Delcuratolo M, Capranico G. *Anthracyclines as Topoisomerase II Poisons: From Early Studies to New Perspectives*. Int J Mol Sci 2018; 19(11): 3480.
- 4-Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobson JS. *Doxorubicin, Cardiac Risk Factors, and Cardiac Toxicity in Elderly Patients with Diffuse B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma*. J Clin Oncol 2008; 26(19): 3159-65.
- 5-Kalyanaraman B. *Teaching the Basics of the Mechanism of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: Have We Been Barking Up the Wrong Tree?* Redox Biol 2020; 29: 101394.
- 6-Volkova M, Russell R 3rd. *Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment*. Curr Cardiol Rev 2011; 7(4): 214-20.

- 7-Chen ZC, Chen LJ, Cheng JT. *Doxorubicin-Induced Cardiac Toxicity is Mediated by Lowering of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Δ Expression in Rats*. PPAR Res 2013; 2013; 456042.
- 8-Heger Z, Cernei N, Kudr J, Gumulec J, Blazkova I, Zitka O, et al. *A Novel Insight into the Cardiotoxicity of Antineoplastic Drug Doxorubicin*. International journal of molecular sciences 2013; 14(11): 21629-46.
- 9-De Beer EL, Bottone AE, Voest EE. *Doxorubicin and Mechanical Performance of Cardiac Trabeculae after Acute and Chronic Treatment: A Review*. European journal of pharmacology 2001; 415: 1-11.
- 10- Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. *Anthracycline Associated Cardiotoxicity in Survivors of Childhood Cancer*. Heart 2008; 94(4): 525-33.
- 11- Renu K, V G A, P B TP, Arunachalam S. *Molecular Mechanism of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy-An Update*. Eur J Pharmacol 2018; 818: 241-53.
- 12- Kollárová-Brázdová P, Jirkovská A, Karabanovich G, Pokorná Z, Bavlovič Piskáčková H, Jirkovský E, et al. *Investigation of Structure-Activity Relationships of Dexrazoxane Analogs Reveals Topoisomerase I β Interaction as a Prerequisite for Effective Protection Against Anthracycline Cardiotoxicity*. J Pharmacol Exp Ther 2020; 373(3): 402-15.
- 13- Kalyanaraman B. *Teaching the Basics of the Mechanism of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: Have We Been Barking Up the Wrong Tree?* Redox Biol 2020; 29: 101394.
- 14- El-Awady RA, Semreen MH, Saber MM, Cyprian F, Menon V, Al-Tel TH. *Modulation of DNA Damage Response and Induction of Apoptosis Mediates Synergism between Doxorubicin and a New Imidazopyridine Derivative in Breast and Lung Cancer Cells*. DNA Repair 2016; 37: 1-11.
- 15- Marques-Aleixo I, Santos-Alves E, Torrella JR, Oliveira PJ, Magalhães J, Ascensão A. *Exercise and Doxorubicin Treatment Modulate Cardiac Mitochondrial Quality Control Signaling*. Cardiovasc Toxicol 2018; 18(1): 43-55.
- 16- Ahmadian M, Dabidi Roshan V, Leicht AS. *Age-Related Effect of Aerobic Exercise Training on Antioxidant and Oxidative Markers in the Liver Challenged by Doxorubicin in Rats*. Free Radic Res 2018; 52(7): 775-82.
- 17- 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
- 18- Xia P, Chen J, Liu Y, Fletcher M, Jensen Bc, Cheng Z. *Doxorubicin Induces Cardiomyocyte Apoptosis and Atrophy through Cyclin-Dependent Kinase 2-Mediated Activation of Forkhead Box O1*. J Biol Chem 2020; 295(13): 4265-76.
- 19- 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.
- 20- Angsutararux P, Luanpitpong S, Issaragrisil S. *Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Overview of the Roles of Oxidative Stress*. Oxid Med Cell Longev 2015; 2015: 795602.
- 21- Mohajeri M, Sahebkar A. *Protective Effects of Curcumin against Doxorubicin-Induced Toxicity*

- and Resistance: A Review*. Crit Rev in Oncol / Hema 2018; 30-51.
- 22- Yap MY, Lo YL, Talbot K, Ong WY. *Oxidative Stress Reduces Levels of Dysbindin-1A Via its PEST Domain*. Neurochem Int 2014; 79: 65-9.
- 23- Ataollahi MR, Sharifi J, Paknahad MR, Paknahad A. *Breast Cancer and Associated Factors: A Review*. J Med Life 2015; 8(Spec Iss 4): 6-11.
- 24- Ascensão A, Magalhães J, Soares JMC, Ferreira R, Neuparth MJ, Marques F, et al. *Moderate endurance Training Prevents Doxorubicin-Induced in Vivo Mitochondriopathy and Reduces the Development of Cardiac Apoptosis*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 289: 722-31.
- 25- Pfannenstiel K, Hayward R. *Effects of Resistance Exercise Training on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity*. J Cardiovasc Effects of Resistance Exercise Training on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. Int J Mol Sci 2016; 18(1): 23.
- 26- Bishayee A, Mandal A, Bhattacharyya P, Bhatia D. *Pomegranate Exerts Chemoprevention of Experimentally Induced Mammary Tumorigenesis by Suppression of Cell Proliferation and Induction Of Apoptosis*. Nutr cancer 2016; 68(1): 120-30.
- 27- 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 2022; 37(559): 1422-7. [Persian]
- 28- Kavazis AN, Smuder AJ, Min K, Tümer N, Powers SK. *Short-Term Exercise Training Protects Against Doxorubicin-Induced Cardiac Mitochondrial Damage Independent of HSP72*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 299: 1515-24.
- 29- El-Sayed EM, El-azeem ASA, Afify AA, Shabana MH, Ahmed HH. *Cardioprotective Effects of Curcuma Longa L. Extracts against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats*. Journal of Medicinal Plants Research 2011; 5: 4049-58.
- 30- Katamura M, Iwai-Kanai E, Nakaoka M, Okawa Y, Ariyoshi M, Mita Y, et al. *Curcumin Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Inducing Autophagy Via the Regulation of JNK Phosphorylation*. J Clin & Exp Cardiology 2014; 5: 9.
- 31- Heidarzadeh A, Ahadi AM, Panahi A, Sadeghizadeh M. *Tumor Suppressor P53 Can Protect Normal Cells Against Dendrosomal Curcumin-Induced Apoptosis*. Biomacromol J 2015; 1(2): 220-9.
- 32- RH, El-Bastawesy AM, Zekry ZK, Al-Mehdar HA, Al-said MGAM, Aly SS, et al. *The Role of Curcuma Longa Against Doxorubicin (Adriamycin)-Induced Toxicity in Rats*. Journal of Medicinal Food 2009; 12(2): 394-402.
- 33- Duarte JA, Le Nguyen B, Hyatt H. *Endurance Exercise Protects Skeletal Muscle against both Doxorubicin-Induced and Inactivity-Induced Muscle Wasting*. Pflugers Arch 2019; 471(3): 441-53
- 34- Doerr V, Nguyen BL, Kelley RC, Smuder AJ. *Consideration of Sex as a Biological Variable in the Development of Doxorubicin Myotoxicity and the Efficacy of Exercise as a Therapeutic Intervention*. Antioxidants (Basel) 2021; 10(3): 343.

- 35- Wakefield ZR, Tanaka M, Pampo C, Lepler S, Rice L, Guingab-Cagmat J, Garrett TJ, Siemann DW. *Normal Tissue and Tumor Microenvironment Adaptations to Aerobic Exercise Enhance Doxorubicin Anti-Tumor Efficacy and Ameliorate Its Cardiotoxicity in Retired Breeder Mice*. *Oncotarget* 2021; 12(18):1737-48.
- 36- Lea Haverbeck S, Garritson J, Nicholas A. Hayward PR. *First Published Exercise Preconditioning Preserves Cardiac Function and Enhances Cardiac Recovery Following Dobutamine Stimulation in Doxorubicin-Treated Rat Hearts*. *FASEB* 2022; 36(S1).
- 37- Russo MKB, Becker T, Guecheva TN, Teixeira LV, Lehnen AM, Schaun MI, Leguisamo NM. *Preventive Aerobic Training Preserves Sympathovagal Function and Improves DNA Repair Capacity of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Rats with Cardiomyopathy*. *Sci Rep* 2022; 12(1): 6422.
- 38- Jeyabal P, Peng ZH, Kleinerman E. *Exercise Inhibits Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Preventing Cardiomyocyte Cellular Senescence*. Originally published in *Circulation* 2022; 146: A10138.
- 39- Costa Godinho LRL, Cella PS, Guimarães TAS, Palma GHD, Nunes JHC, Deminice R. *Creatine Supplementation Potentiates Exercise Protective Effects against Doxorubicin-Induced Hepatotoxicity in Mice*. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12(4): 823.
- 40- Montalvo R, Boeno F, Ozdemir M, Dowllah I, Doerr V, Matthew P, et al. *Smudersfirst Published (Response of Subsarcolemmal and Intermiomyofibrillar Mitochondria to Exercise and Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity)*. *The FASEB Journal* 2022; 36(S1): 0R83
- 41- Souza RRd, Santos SMd, Maifrino LBM, Gama EF, Caperuto EC, Maldonado DC. *Resistancetraining attenuates the effects of aging in the aorta of Wistar rats*. *Motriz, Rio Claro* 2019; 21(4): 421-7.
- 42- Ho KL, Karwi QG, Connolly D, Pherwani S, Ketema EB, Ussher JR, Lopaschuk GD. *Metabolic, Structural and Biochemical Changes in Diabetes and the Development of Heart Failure*. *Diabetologia* 2022; 65(3): 411-423.
- 43- Fusco MJ, West HJ, Walko CM. *Tumor Mutation Burden And Cancer Treatment*. *JAMA oncology* 2021; 7(2):316.
- 44- Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. *Key Steps for Effective Breast Cancer Prevention*. *Nat Rev Cancer* 2020; 20(8): 417-36.
- 45- Christidi E, Brunham LR. *Regulated Cell Death Pathways In Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity*. *Cell Death Dis* 2021; 12(4): 339.
- 46- Brakenhielm E, Alitalo K. *Cardiac Lymphatics in Health and Disease*. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16(1): 56-68.
- 47- Moghiseh M, Mirzayan Shanjani S, Banaifar AA, Kazemzadeh Y. *The Effect of Aerobic Exercise Training and Micelles on the Consumption of Curcumin Nano Expression Level of CASP3, CASP9, Bax and BCL2 with Genes on Cardiac Tissues of Balb/C Mice Induced Breast Cancer Treated With Doxorubicin*. *IJBD* 2023; 16(2): 67-83. [Persian]
- 48- Moghiseh M, Mirzayan Shanjani S, Banaifar AA, Kazemzadeh Y. *Effect of Aerobic Training and Use of Nanomicelle Curcumin on Geneexpression of GPX, Cat, SOD and MDA Enzymes in Heart Tissue of Balbc Female Mice with Induced Breast Cancer in Treatment Phase with Doxorubicin*. *Journal of*

Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
2023; 15(1): 63(13). [Persian]

49- Moghiseh M, Mirzayan Shanjani S, Banaifar AA,
Kazemzadeh Y. *The Effect of Aerobic Training and
Nanomicelle Curcumin Supplementation on MDA*

*Concentration and BAX and BCL2 Activity Levels
on Toxicity Heart of Female Rats with Mammary
Cancer in Mania Phase with Doxorubicin.* Journal
of Zabol Medical School 2023; 6(2): 71-82. [Persian].

A Review on the Effects of Physical Activity and Curcumin Supplementation on the Toxicity of Disease Caused by Anthracyclines with a Review of Doxorubicin

Majid Moghiseh¹, Abdul Ali Banaifar², Sanaz Mirzayan Shanjani³, Masomeh Mehrabi¹

Review Article

Introduction: Today, cancer is known as one of the biggest public health problems and the second cause of death in the world, and due to its high prevalence, it is considered as one of the main health problems all over the world. There are many treatment strategies, including chemotherapy, to treat cancer in patients. Chemotherapy is actually the use of antineoplastic drugs alone or in combination with other drugs. Of course, these drugs can also damage the function of healthy cells and cause many side effects. Anthracyclines are one of the most widely class of drugs used in cancer chemotherapy, doxorubicin, daunorubicin, and epirubicin are among the anthracycline drug group, the most widely used of which is doxorubicin, which causes cardiotoxicity in the patients undergoing chemotherapy, and unfortunately, there is no definite and reliable treatment for it. Various strategies have been used to reduce the toxic effects of doxorubicin on non-target tissues, including the use of medicinal plants, diet and various types of long-term exercises with the aim of increasing tissue antioxidant levels. Therefore, determining the appropriate exercise and nutrition program considering the physical conditions for cancer patients who are undergoing chemotherapy treatment is so important. Therefore, the current review study aimed to determine the effects of DOX cytotoxicity on heart tissue and the benefits of regular physical activity and curcumin supplementation were investigated and discussed.

Conclusion: The use of curcumin with aerobic exercise is likely to be a potentially useful candidate to protect against the toxicity of blood cells caused by the drug doxorubicin, which is used to prevent the growth and progression of cancer cells in patients

Keywords: Physical activity, Anthracyclines, Doxorubicin, Curcumin, Heart tissue.

Citation: Moghiseh M, Banaifar AA, Mirzayan Shanjani S, Mehrabi M. **A Review on the Effects of Physical Activity and Curcumin Supplementation on the Toxicity of Disease Caused by Anthracyclines with a Review of Doxorubicin.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2024; 32(3): 7578-95.

¹Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Chamran Campus of Farhangian University, Islamshahr, Iran.

²Department of Sports Physiology, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

³Department of Sports Physiology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran University, Islamshahr, Iran.

*Corresponding author: Tel: 09127966396, email: moghimajid@gmail.com