

Effect of Aloe Vera and Swimming Training on Serum Levels of Epidermal Growth Receptors (HER2, EGFR), in mice with Breast Cancer

Barari AR: Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University Amol, Amol, Iran

Hadian S: Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University Amol, Amol, Iran

Amini Sh: Nutrition and Metabolic Disease Research Center, Department of Nutrition, Faculty of Paramedicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Corresponding Author: Shirin Amini, aminishirin83@yahoo.com

Abstract

Introduction: The *Aloe vera* plant of the *Liliaceae* family is a known medicinal plant and contains compounds that play an important role in the improvement of inflammatory diseases. On the other hand, exercise plays an important role in the rehabilitation of cancer patients. The aim of this study was to investigate the effect of *Aloe vera* extract and swimming exercise on serum levels of epidermal growth receptors in mice with breast cancer.

Methods: The experiment was implemented for six weeks. Thirty-five mice were randomly divided into five groups: 1- healthy control, 2 - control (cancerous), 3 - exercise (cancerous), 4 - aloe vera (cancerous) and 5-practice + extract (cancerous) groups. *Aloe vera* extract at 300 mg/kgBW/day, was given to the mice. The workout time for the first day was 10 minutes, increasing by five minutes to 60 minutes daily. At the end, serum levels of epidermal growth receptors were measured by the ELISA method.

Results: Consumption of *Aloe vera* extract had a significant effect on levels of HER2 ($P=0.017$) but did not have a significant effect on EGFR ($P=0.576$). Endurance swimming training had a significant effect on levels of HER2 ($P=0.002$), but had no significant effect on EGFR ($P=0.769$). Also, the use of *Aloe vera* extract with endurance training had a significant effect on HER-2 level ($P=0.002$), but there was no significant effect on the EGFR ($P=0.558$).

Conclusion: It is possible that *Aloe Vera* extract and swimming exercise has beneficial effect on the improvement of breast cancer by reducing the excessive expression of HER2 and pro-inflammatory cytokines.

Keywords: Breast Cancer, Aloe Vera, Swimming, Epidermal Growth Factor Receptor 2, Human Epidermal Growth Factor Receptor.

بررسی اثر عصاره گیاه آلئهورا و تمرین شنا بر سطح سرمی گیرنده‌های رشد اپیدرمال (HER2 و EGFR)، در موش‌های مبتلا به سرطان پستان

علیرضا براری: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت‌الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
 سارا هادیان: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت‌الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
 شیرین امینی*: گروه تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

چکیده

مقدمه: گیاه آلئهورا از خانواده *Liliaceae*، یکی از گیاهان دارویی شناخته شده است و حاوی ترکیباتی است که در بهبود بیماری‌های التهابی نقش موثری دارند. از طرفی ورزش نقش مهمی در توانبخشی افراد مبتلا به سرطان دارد. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر عصاره آلئهورا و تمرین شنا بر سطح سرمی گیرنده‌های رشد اپیدرمال در موش‌های مبتلا به سرطان پستان انجام گرفت.

روش بررسی: روش تحقیق از نوع تجربی و مدت زمان آن ۶ هفته بود. ۳۵ سر موش، به صورت تصادفی به ۵ گروه ۱- کنترل سالم ۲- کنترل سرطانی ۳- تمرین (سرطانی) ۴- آلئهورا (سرطانی) و ۵- تمرین+عصاره (سرطانی) تقسیم شدند. عصاره آلئهورا به میزان ۳۰۰ mg/kgBW/day، به موش‌ها خوراند. زمان تمرین شنا در روز اول ۱۰ دقیقه بود که با افزایش روزانه پنج دقیقه به ۶۰ دقیقه رسید. در پایان مقادیر سرمی گیرنده‌های رشد اپیدرمال با روش الایزا اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: مصرف عصاره آلئهورا بر سطح HER-2 تاثیر معنادار ($P=0/017$) اما بر EGFR تاثیر معناداری نداشت ($P=0/576$). تمرین استقامتی شنا، بر سطح HER-2 تاثیر معنادار ($P=0/002$) اما بر EGFR تاثیر معناداری نداشت ($P=0/769$). همچنین مصرف عصاره آلئهورا به همراه تمرین استقامتی بر سطح HER-2 تاثیر معنادار ($P=0/002$) اما بر EGFR تاثیر معناداری نداشت ($P=0/558$).

نتیجه‌گیری: این احتمال وجود دارد که عصاره آلئهورا و فعالیت ورزشی شنا، از طریق کاهش بیان بیش از حد HER2 و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، اثرات مفیدی در بهبود سرطان پستان داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، آلئهورا، ورزش شنا، گیرنده ۲ فاکتورهای رشد اپیدرمال انسانی، رسپتور فاکتور رشد اپیدرمال.

* نشانی نویسنده مسئول: اهواز، مرکز تحقیقات تغذیه و بیماری‌های متابولیک، گروه تغذیه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، شیرین امینی.
 نشانی الکترونیک: aminishirin83@yahoo.com

مقدمه

سرطان سینه رایج‌ترین سرطان در میان زنان است. بر اساس آمارهای سازمان جهانی بهداشت از هر ۸ تا ۱۰ زن، یک نفر دچار سرطان سینه می‌شود. در کشور ایران از هر ۱۰ تا ۱۵ زن، احتمال ابتلای یک زن به سرطان سینه وجود دارد، اما سن بروز سرطان سینه در زنان ایران دست کم یک دهه کمتر از زنان کشورهای توسعه یافته است (۱). سرطان سینه در اثر تأثیر متقابل عوامل خطر وراثتی و محیطی ایجاد می‌شود. تقریباً ۲۰٪ سرطان‌های سینه را انواع خانوادگی تشکیل می‌دهد و از نظر بیماری‌زایی، وابستگی خاصی به ژن مستعدکننده ویژه آن بیماری دارد (۲) اگرچه شواهد نشان می‌دهد وجود سابقه خانوادگی سرطان سینه قوی‌ترین عامل خطر برای این بیماری به شمار می‌آید، اما مطالعات اپیدمیولوژیک بر وجود عوامل خطر ویژه مانند سن، چاقی، مصرف استروژن و الکل در طول زندگی نیز تأکید دارند (۳)، بنابراین ترکیبی از ژن‌های مستعد و روش زندگی نادرست می‌تواند از عوامل خطرزای بالقوه تغییرپذیر برای سرطان سینه باشد (۴). گیرنده‌های عامل رشد نقش اساسی در آغاز مسیرهای تکثیر و بقای سلولی در پستان و سایر بافت‌های اپیتلیال دارند. این گیرنده‌ها یک ناحیه اتصال به لیگاند برون سلولی، یک ناحیه میان غشایی و یک قلمرو سیتوپلاسمی حاوی تیروزین کیناز دارند که می‌تواند آبخار انتقال پیام رو به پایین را فعال کند. گیرنده‌های عامل رشد می‌توانند از طریق سطح بیش از حد لیگاند، جهش‌های فعال‌کننده، تکثیر یا بیان بیش از حد ژن به شکل پیوسته فعال شوند که در نهایت منجر به فعالیت کینازی نامتناسب و فعال شدن پیامبرهای ثانویه پیش برنده رشد شود (۵). شواهد متعددی نشان می‌دهد که رسپتور فاکتور رشد اپیدرمال (Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR) و گیرنده ۲ فاکتورهای رشد اپیدرمال انسانی (Human Epidermal Growth Factor: HER2:Receptor-2) گیرنده‌هایی اثر گذار در سرطان سینه می‌باشند. در چندین مطالعه نشان داده شده است که تکثیر یا بیان بیش از حد HER2 در سرطان سینه سبب متاستاز گردیده است (۵). همچنین در پاره‌ای از مطالعات مشاهده شده که با افزایش بیان ژن و فعال شدن EGFR بسیاری از فرآیندهای سلولی از قبیل تکثیر سلولی، تمایز، مهاجرت، چسبندگی، محافظت در برابر

آپوپتوز و تحریک رگ‌زایی آغاز می‌گردد (۶) و بقا بیماران مبتلا به سرطان سینه کاهش می‌یابد (۷).

گیاه آلوئه‌ورا (*Aloe vera*) از خانواده *Liliaceae* یکی از گیاهان دارویی شناخته شده است که به طور عمده در مناطق خشک آفریقا، آسیا، اروپا و آمریکا رشد می‌کند (۸). پژوهش‌ها درباره گیاه آلوئه‌ورا نشان می‌دهد که عصاره این گیاه بر عملکردهای فیزیولوژیک از جمله بهبود کنترل قند و کلسترول خون (۹)، تسکین درد مفاصل، زخم‌ها و جراحات پوستی (۱۰) و اختلالات گوارشی (۱۱) تأثیر بسزایی دارد. آلوئه‌ورا به‌طور بالقوه دارای اجزا فعالی شامل ویتامین‌ها (A, C, E و ...)، آنزیم‌ها (آلیاز، آلکالین فسفاتاز، آمیلاز و ...)، مواد معدنی (کلسیم، مس، سلنیوم، منیزیم و ...)، قندها (گلوکز، فروکتوز، پلی ساکارید و ...)، لیگنین، ساپونین، اسید آمینه سالیسیلیک و آمینواسیدها می‌باشد (۱۲).

نتایج مطالعات نشان می‌دهد که آلوئه‌ورا مسیر سیکلواکسیژناز را مهار می‌کند و تولید پروستاگلاندین E2 از اسید آراشیدونیک را کاهش می‌دهد (۱۱، ۱۳). از طرفی مطالعات پیشین نشان داده است که ورزش نقش مهمی در توانبخشی افراد مبتلا به سرطان بازی می‌کند (۱۴). با این حال ویژگی‌های فعالیت مطلوب برای به حداکثر رساندن برون ده مفید و کاهش خطرات احتمالی در این افراد هنوز تأیید نشده است (۱۵). با توجه به خطرات بالقوه این بیماری، هزینه‌های زیاد این بیماری و گسترش بی‌تحریکی در جامعه انجام تحقیقاتی در این زمینه و ارائه راه‌کارهایی از جمله تغییر و اصلاح روش زندگی و استفاده از گیاهان دارویی برای پیشگیری و یا درمان این بیماری می‌تواند سودمند باشد. لذا در مطالعه حاضر، اثر شش هفته مصرف عصاره آلوئه‌ورا و تمرین استقامتی شنا بر سطح سرمی EGFR و HER-2 در موش‌های مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، روش تحقیق از نوع تجربی بود. ۳۵ سر موش بلب سی که از لحاظ ژنتیکی مشابه با یکدیگر بود از مرکز پژوهش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور شمال ایران (آمل) تهیه و به مرکز تحقیقات منتقل شدند. حیوانات پس از ورود به محیط پژوهش و آشنایی دو هفته‌ای با محیط جدید به صورت تصادفی به ۵ گروه

نرمال سالی‌ن و به وسیله گاواژ به موش‌های مورد نظر خوراندند.

تمرین استقامتی شنا: زمان تمرین شنا در روز اول ۱۰ دقیقه بود که با افزایش روزانه پنج دقیقه به ۶۰ دقیقه در هفته دوم رسید. این زمان تا پایان هفته سوم ثابت ماند. اضافه بار تمرینی از طریق تنظیم قدرت و سرعت آب هنگام شنا انجام می‌شد. تمامی مراحل نگهداری و کشتار موش‌ها براساس کمیته اخلاقی حیوانات مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه شهید بهشتی انجام شد (۱۹). نمونه‌گیری ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه فعالیت استقامتی انجام شد. موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰ mg/kg) و زایلوزین (۵,۳g/kg) بیهوش و به منظور خون‌گیری از محفظه خارج و به روی میز جراحی انتقال داده شدند. جهت خون‌گیری آزمودنی‌ها به پشت روی میز آزمایشگاه ثابت شدند و با استفاده از سرنگ ۵ سی‌سی بعد از برش شکم به‌صورت مستقیم از بطن راست حیوانات خون‌گیری انجام شد. خون جمع‌آوری شده با سرعت ۳۰۰۰ دور در ثانیه سانتریفوژ شد و جداسازی سرم و پلاسما انجام پذیرفت. مقادیر سرمی EGFR و HER2 با استفاده از کیت Rat EGFR (Minneapolis, USA) و Typical Mouse HER2 به روش الایزا اندازه‌گیری شد.

پس از جمع‌آوری داده‌ها، از روش‌های آمار توصیفی و استنباطی برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون کلموگروف اسمیرنوف و بعد از حصول اطمینان از نرمال بودن داده‌ها، از آزمون پارامتریک جهت تجزیه و تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) برای بررسی تفاوت‌های بین گروهی استفاده شده و سپس در صورت مشاهده اختلاف آماری معنی‌دار برای شناسایی و مقدار آن از آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. کلیه تجزیه و تحلیل‌های آماری جهت آزمون فرضیه‌های تحقیق با ضریب اطمینان در سطح $(P \leq 0.05)$ با استفاده از نرم‌افزار SPSS 20 انجام شد. برای رسم نمودار نیز از نرم‌افزار Excel استفاده گردید.

۱- کنترل (غیرسرطانی) ۲- کنترل سرطانی (بدون تمرین و عصاره) ۳- تمرین (سرطانی) ۴- آلوئه‌ورا (سرطانی) و ۵- تمرین+عصاره (سرطانی) تقسیم شدند.

حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش در طی دوره آشنایی با محیط جدید و همچنین دوره اجرای پروتکل در قالب گروه‌های ۷ سر موش در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف با ابعاد $15 \times 15 \times 30$ سانتی‌متر ساخت شرکت رازی راد و در دمای محیطی با $22 \pm 1/4$ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت هوا $45 \pm 4\%$ نگهداری شدند. در تمام مراحل پژوهش، آب مورد نیاز حیوان به صورت آزاد در اختیار آنها قرار داده شد. غذای آزمودنی‌های این پژوهش، تولید شرکت خوراک دام به‌پرور کرج بود که همین میزان با توجه به وزن کشتی هفتگی در هر قفس قرار داده شد. القای سرطان سینه در موش‌های مورد مطالعه از طریق روش کاشت تومور (۱۶) انجام شد. برای این منظور ابتدا موش دارای تومور آدنوکارسینومای سینه تهیه گردید. پس از بیهوش کردن، توده ی توموری این موش به سرعت و تحت شرایط استریل خارج و سپس سه مرتبه در محلول بافر فسفات استریل مورد شستشو قرار گرفت. پس از آن تمامی موش‌های مورد مطالعه با تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین و زایلازین بیهوش شدند و بخش کوچکی از تومور سرطان سینه در منطقه زیر پوستی و بالای ران به صورت جراحی کاشته شد. پس از کاشت تومور، موش‌ها روزانه توسط لمس کردن ناحیه کاشت تومور از نظر تشکیل یا عدم تشکیل تومور مورد بررسی قرار گرفتند.

روش تهیه عصاره: پس از توزین برگ‌های گیاه و ثبت وزن خام، پوست آن جدا، پارانشیم آن خارج شده و با استفاده از دستگاه مخلوط کن، مخلوط یکنواخت و همگنی تهیه شد، پس از سانتریفوژ مخلوط با سرعت ۴۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه، فیبر در قسمت پایین و عصاره در قسمت بالایی لوله قرار گرفت (۱۷). دوز مناسب عصاره، با توجه به مطالعه حسینی و همکاران تعیین شد (۱۸). ۲۰ میلی‌لیتر از عصاره با ۸۰ میلی‌لیتر آب مقطر رقیق شد و عصاره ۲۰ در صد آلوئه‌ورا به دست آمد و مورد استفاده قرار گرفت. عصاره آلوئه‌ورا با دوز روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم در وزن بدن) به همراه

یافته‌ها

میانگین متغیرهای مورد مطالعه در تحقیق حاضر در تمام گروه‌ها در جدول شماره ۱ ارایه شده است. با مقایسه فاکتورهای مورد بررسی در موش‌ها مشاهده شد که تفاوت بین گروهی در HER-2 و EGFR آنها، در مرحله پیش‌آزمون، وجود ندارد. همچنین آزمون آماری کولموگروف-اسمیرنوف جهت بررسی توزیع داده‌ها نشان داد که داده‌ها در هر گروه از توزیع نرمالی برخوردار می‌باشند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که در موش‌های مبتلا به سرطان سینه، شش هفته مصرف عصاره آلوئه‌ورا بر سطح HER-2 تاثیر معنادار ($P=0/017$) اما بر EGFR تاثیر معناداری ندارد ($P=0/576$). همچنین شش هفته تمرین استقامتی شنا در موش‌های مبتلا به سرطان سینه، بر سطح HER-2 تاثیر معناداری دارد ($P=0/002$) اما بر

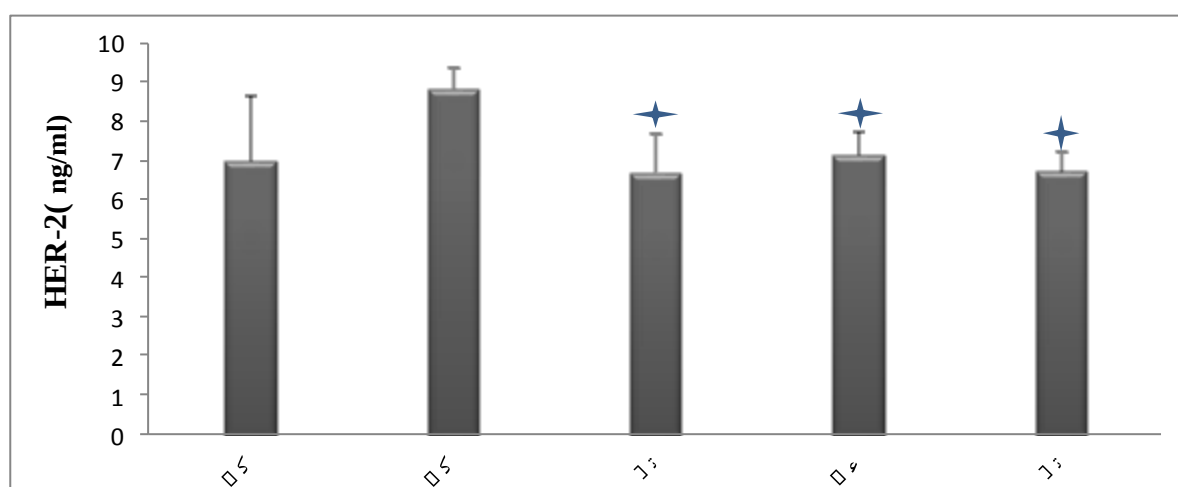
EGFR تاثیر معناداری ندارد ($P=0/769$). در موش‌های مبتلا به سرطان سینه، شش هفته مصرف عصاره آلوئه‌ورا همراه با تمرین استقامتی بر سطح HER-2 تاثیر معناداری داشته ($P=0/002$) اما بر EGFR تاثیر معناداری ندارد ($P=0/558$) (نمودار ۱ و ۲).

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه نشان داد که تغییرات معناداری در سطح HER-2 در گروه‌های مختلف وجود دارد ($P=0/001$), اما تغییرات معناداری در سطح EGFR در گروه‌های مختلف وجود ندارد ($P=0/324$) (جدول ۲).

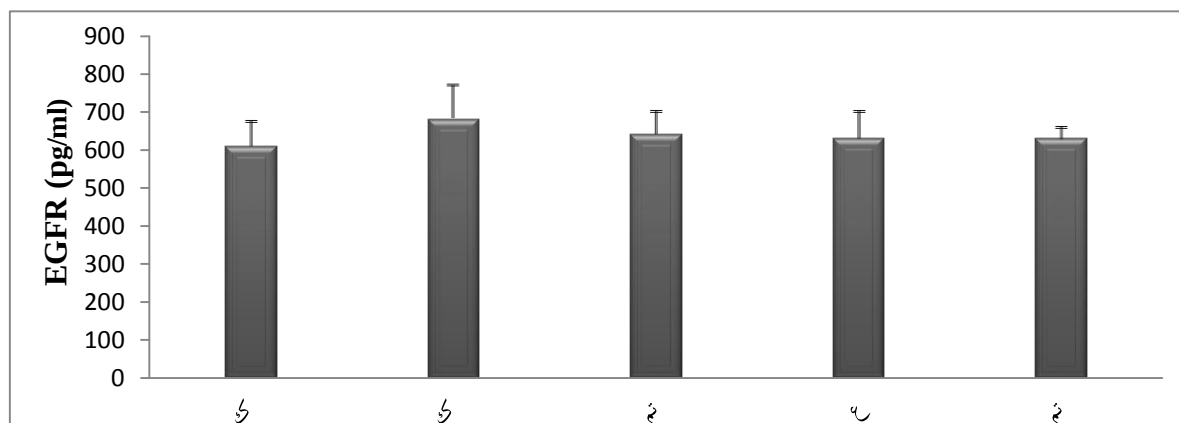
همچنین با استفاده از آزمون تعقیبی توکی تفاوت سطح تغییرات HER-2 در بین گروه‌های مختلف و سطح معناداری آنها نشان داده شده است (جدول ۳). نتایج این جدول نشان می‌دهد که تمرین ورزشی و ترکیب تمرین و عصاره آلوئه‌ورا بیشترین تغییر را در سطح HER-2 ایجاد کردند.

جدول ۱: متغیرهای تحقیق در گروه‌های مختلف

گروه‌های مورد مطالعه	کنترل (سالم)	کنترل (سرطانی)	تمرین (سرطانی)	عصاره (سرطانی)	تمرین + عصاره (سرطانی)
میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار
تعداد	۷	۷	۷	۷	۷
EGFR (pg/ml)	۶۰۹/۰ ± ۶۵/۴۲	۶۸۲/۵۷ ± ۸۶/۶۴	۶۴۱/۸۶ ± ۵۹/۵۷	۶۳۰/۵۷ ± ۷۱/۲۱	۶۲۹/۵۷ ± ۳۰/۷۰
HER-2 (ng/ml)	۶/۹۸ ± ۱/۶۴	۸/۸۱ ± ۰/۵۱	۶/۶۷ ± ۰/۹۶	۷/۱۱ ± ۰/۵۸	۶/۷۱ ± ۰/۵



نمودار ۱: تغییرات سطح HER-2 بعد از شش هفته مداخله



نمودار ۲: تغییرات سطح EGFR بعد از شش هفته مداخله

جدول ۲: نتایج آزمون تحلیل واریانس مربوط به EGFR و HER-2 در گروه‌های مختلف

متغیر	مجموع مجذورات	درجات آزادی	میانگین مجذورات	نسبت F	P-Value
HER-2	بین گروه‌ها	۴	۵۱۹۰/۷۸۶	۵/۵۲۴	* ۰/۰۰۱
	درون گروه	۳۰	۴۲۵۸/۴	۰/۹۰۱	
	مجموع	۳۴			
EGFR	بین گروه‌ها	۴	۵۱۹۰/۷۸۶		۰/۳۲۴
	درون گروه	۳۰	۴۲۵۸/۴	۱/۲۱۹	
	مجموع	۳۴			

* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها

جدول ۳: نتایج آزمون آزمون تعقیبی توکی مربوط به HER-2 در گروه‌های مختلف

گروه	گروه	اختلاف میانگین	P-Value
کنترل (سالم)	کنترل (سرطان)	-۱/۸۲	* ۰/۰۰۹
	تمرین (سرطان)	۲/۱۴	* ۰/۰۰۲
کنترل (سرطان)	عصاره (سرطان)	۱/۷۰۰	* ۰/۰۱۷
	عصاره+تمرین (سرطان)	۲/۱۰۰	* ۰/۰۰۲

* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها

بحث

در تحقیق حاضر مصرف شش هفته عصاره آلونهورا موجب کاهش معنادار سطوح HER-2 در گروه عصاره در مقایسه با گروه کنترل شد. گیرنده ۲ فاکتورهای رشد اپیدرمال انسانی (HER-2)، یک عضو از خانواده گیرنده‌های فاکتور رشد اپیدرمال است که در رشد طبیعی و تمایز نقش دارد. حدود ۲۰ تا ۲۵٪ از سرطان‌های سینه، از نوع تهاجمی و دارای بیان بیش از حد پروتئین‌های HER-2

هستند. این نوع سرطان HER2 مثبت نامیده می‌شود (۲۰). تقویت یا ظهور بیش از حد ژن HER2/neu، معمولاً با درجه بالاتر و اندازه بزرگ‌تر تومور، درگیری غدد لنفاوی، متاستاز دوردست، بدتر شدن بیماری، بازگشت سریع‌تر بیماری و کوتاه شدن عمر مرتبط بوده است (۲۱)، (۲۲) بیماری سرطان می‌تواند موجب واکنش سلول‌های دفاعی بدن شود که التهاب و متعاقب آن ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را به دنبال دارد (۲۳). این

احتمال وجود دارد که مصرف مکمل‌هایی که خاصیت ضدالتهابی دارند، از طریق مهار سایتوکاین‌های التهابی بتوانند سطوح فعالیت آن را نیز مهار کنند. مطالعات در خصوص تاثیر آلونه‌ورا بر سطوح فاکتورهای پیش‌شناختی سرطان کم و نادر می‌باشد. آلونه‌ورا دارای پلی‌ساکاریدی با ویژگی تحریک‌کنندگی سیستم ایمنی به نام آسمانان (acemannan) می‌باشد. تصور می‌شود که آسمانان، فعالیت ماکروفاژها را افزایش داده و کمک کننده‌های سیستم ایمنی بدن را آزاد می‌سازد، در نتیجه روند سرطان را تحت تاثیر قرار می‌دهد. مطالعات نشان داده‌اند که آسمانان می‌تواند سلول‌های ایمنی موش را تحریک کند تا سایتوکاین‌ها و پروتئین‌های کشنده سرطان را تولید کنند (۲۴). احتمالاً آلونه‌ورا با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و کاهش اکسایش لیپید و عوامل پیش‌التهابی، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بدن را افزایش و در نتیجه عوامل التهابی و بیان بیش از حد HER2 را کاهش می‌دهد (۱۱).

همچنین تحقیق حاضر نشان داد که شش هفته تمرینات استقامتی موجب کاهش معنادار سطوح HER-2 در گروه تمرین (سرطان) نسبت به گروه کنترل (سرطانی) شد. هم راستا با نتایج مطالعه حاضر، جونز و همکاران (۲۰۱۰)، در مطالعه‌ای اثر تمرین هوازی را بر بافت توموری در موش‌های مبتلا به سرطان سینه بررسی کردند و گزارش کردند که تمرینات ورزشی هوازی می‌تواند ریزمحیط توموری را در موش‌های مبتلا به سرطان سینه به وضعیت نرمال و طبیعی نزدیک کند (۲۵). همچنین ژئو و همکاران (۲۰۰۸) گزارش کرده‌اند که تمرین ورزشی می‌تواند باعث کاهش عوامل تکثیر سلولی و افزایش آپوپتوز در موش‌های سرطانی شود (۲۶). در مطالعه هالیک و همکاران (۲۰۰۸) زنان با میانگین سنی ۲۰ تا ۷۹ سال و با تشخیص ابتلا به سرطان سینه مورد بررسی قرار گرفتند. این محققان گزارش کردند که زنانی که به طور هفتگی ۲۱ مت یا بیشتر از آن فعالیت بدنی داشتند، در مقایسه با زنانی که بی‌حرک بودند، در معرض خطر کمتر مرگ و میر ناشی از سرطان سینه بودند (۱۵). همچنین اشمیتز و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که ۴ تا ۶ هفته تمرینات فعالیت بدنی گروهی اثر محافظتی، قبل از تشخیص، بر روی زنده ماندن ناشی از سرطان سینه دارد (۲۷). با توجه به نتایج حاصل از مطالعه حاضر و مطالعات هم‌راستا، این احتمال

وجود دارد که فعالیت بدنی با شدت متوسط، از طریق کاهش HER2، اثرات پیشگیری‌کننده و کنترل‌کننده در سرطان پستان داشته باشد. همچنین تحقیق حاضر نشان داد کاهش معناداری در سطوح HER-2 در گروه ترکیبی (عصاره + تمرین) در مقایسه با گروه کنترل بوجود آمده است و مصرف توامان عصاره آلونه‌ورا و تمرین ورزشی اثرات سینرژیست در بهبود وضعیت موش‌های مبتلا به سرطان پستان داشت. با وجود اینکه این مسئله به خوبی روشن شده است که فعالیت بدنی منظم با کاهش وقوع تعدادی از سرطان‌ها مرتبط می‌باشد و نیز فعالیت ورزشی منظم در افراد مبتلا به سرطان کیفیت زندگی را بهبود می‌بخشد، اما تأثیرگذاری تمرین ورزشی منظم بر سازوکارهای سرطان تاکنون به‌طور کامل بررسی و مشخص نشده است. نتایج برخی مطالعات نشان داده است که سطوح بالای استروژن می‌تواند از دلایل ابتلا به سرطان سینه باشد و ورزش از طریق تعدیل میزان تولید استروژن از سرطان سینه پیشگیری می‌کند. علاوه بر این، احتمالاً ورزش از طریق اثرگذاری بر سایر عوامل موثر در سرطان، از جمله مهار فاکتورهای رشد عروقی و عوامل التهابی و نیز تاثیرات مثبت بر سیستم ایمنی و آنتی‌اکسیدانی بدن، بتواند در پیشگیری و کنترل سرطان پستان نقش داشته باشد، با این وجود، جهت اظهار نظر مطمئن‌تر نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه می‌باشد (۲۸).

یافته‌های تحقیق حاضر نشان می‌دهد که شش هفته تمرین استقامتی شنا یا مصرف عصاره آلونه‌ورا موجب ایجاد روند کاهشی در سطح EGFR شد، اما به سطح معناداری نرسید. ریسپتور فاکتور رشد اپیدرمال (EGFR) یک پروتئین بین‌غشایی با فعالیت تیروزین کینازی است که در عملکردهای مختلف از قبیل رشد، تکثیر و تمایز سلولی نقش دارد. مطالعات زیادی ژن EGFR را با مراحل پیشرفته در سرطان‌های مختلف مرتبط دانسته‌اند (۲۹). جهش در ژن EGFR سبب فعال شدن گیرنده آن در سطح سلول می‌شود و این گیرنده با مهار مسیرهای آپوپتوز باعث بقای سلول می‌شود (۳۰). تقریباً همه سلول‌ها EGFR را بیان می‌کنند ولی مشاهده شده است که در اکثر انواع سرطان‌ها EGFR بیش از حد نرمال بیان می‌شود (۳۱، ۳۲).

طی بررسی‌ها مطالعه‌ای که در آن تاثیر مصرف عصاره آلونه‌ورا بر فاکتورهای مورد نظر در بیماران سرطانی مورد

است و مصرف توامان عصاره آلوئه‌ورا و تمرین ورزشی اثرات سینرژیست در بهبود وضعیت موش‌های مبتلا به سرطان پستان داشت.

تحقیقات اخیر نشان دادند که با توجه به اینکه درمان‌های رایج از جمله جراحی، شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و هورمون‌درمانی، فقط در نیمی از سرطان‌ها موثر بوده است، شاید بتوان استفاده از گیاهان دارویی و فعالیت ورزشی با شدت متوسط را به‌عنوان یک درمان مکمل جهت بازتوانی انواع سرطان به شمار آورد (۳۷).

نتیجه‌گیری

یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که مصرف عصاره آلوئه‌ورا و تمرینات استقامتی شنا موجب کاهش معنی دار مقادیر HER-2 و کاهش غیرمعنی دار EGFR در موش‌های مبتلا به سرطان سینه می‌شود که احتمال می‌رود یکی از دلایل این کاهش، از طریق کاهش فعالیت سایتوکاین‌های پیش التهابی باشد. با این حال با توجه به محدودیت تحقیقات صورت گرفته در این زمینه، جهت اظهار نظر مطمئن‌تر، نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه می‌باشد. لازم به ذکر است در این مطالعه تضاد منافع وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح پایان‌نامه کارشناسی‌ارشد خانم سارا هادیان می‌باشد، بدینوسیله از کلیه افرادی که در انجام این طرح همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

بررسی قرار گرفته باشد، مشاهده نشد. تومازین و همکاران (۲۰۱۱) در تحقیقی به بررسی اثرات ترکیبی آلوئه‌ورا و عسل بر روی رشد تومور و تکثیر سلولی در موش‌های ویستار مبتلا به سرطان پرداختند و نتایج تحقیق آنها نشان داد که هم آلوئه‌ورا و هم عسل دارای خواصی هستند که موجب مهار رشد تومور و تکثیر سلولی می‌شوند (۳۳). سلول‌های سرطانی ظرفیت بالایی برای رشد و تکثیر دارند و مانند سلول‌های طبیعی به مواد مغذی و اکسیژن کافی و حذف مواد متابولیکی زاید نیاز دارند. عروق جدید توسط روند رگ زایی برای برآورد این نیازها شکل می‌گیرد. رگ‌زایی درون تومور فرآیندی فعال می‌باشد. چندین فاکتور رشدی و بازدارنده در روندهای اتوکراین و پاراکراین وجود دارد که تشکیل و عروق‌زایی را تحریک می‌کنند. خانواده فاکتور رشد اپیدرمال عروق از مولکول‌های مهم درگیر در رگ‌زایی می‌باشند و اینترلوکین ۱۰ به عنوان یک سیتوکین مهم ضد رگ‌زا می‌باشد. پژوهش‌ها نشان می‌دهند تمرین‌های ورزشی در ایجاد هموستاز سلولی و تولید سیتوکین‌ها نقش دارد. در سال‌های اخیر نشان داده شده فعالیت استقامتی موجب افزایش تولید IL-10 در ریزمحیط تومور می‌شود. از آنجا که IL-10 بازدارنده قوی رگ‌زایی درون تومور است و دارای ویژگی ضد متاستازی است (۳۴، ۳۵)، احتمال دارد فعالیت ورزشی از طریق افزایش تولید این سیتوکین در درون تومور، در روند کاهش EGFR نقش داشته باشد (۳۶). جالب توجه است که در گروه ترکیبی (تمرین استقامتی + عصاره) این روند کاهشی نسبت به سایر گروه‌ها بیشتر بود

References

1. Nori Daloi M, Tabarestani S. Molecular genetics, diagnosis and treatment of breast cancer: review. J Sabzevar University Med Sci 2010; 17:74-87.
2. YektaKooshali M, Esmaeilpour-Bandboni M, Sharemi S, Alipour Z. Survival Rate and Average Age of the Patients with Breast Cancer in Iran: Systematic Review and Meta-Analysis. JBUMS 2016; 18: 29-40.
3. Rad M, Borzooe F, Shahidsales S, Tabarraie Y, Varshoe-Tabrizi F. The Effects of Hurmon Therapy on the Fatigue in Breast Cancer Patients Undergoing External Radiotherapy. JBUMS 2015; 17:45-52.
4. Besharat S, Motie M, Besharat M, Roshandel GH. Breast Cancer Risk Factors in Women of Golestan Province in Iran: A Case-Control Study. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2011; 13:46-51.
5. Sanisburg JR, Malcom AJ, Appleton DR. Presence of Epidermal growth factor receptor as indicator of poor prognosis in patients with breast cancer. J Clin Pathol 1985; 38: 1225-8.

6. Price JE. The Biology of Metastatic Breast Cancer. USA: Mosby Co 1990; 1313-20.
7. Kumar A, Petri E, Halmos B, Boggon T. Structure and Clinical Relevance of the Epidermal Growth Factor Receptor in Human Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1742-51.
8. Reynolds T, Dweck A. Aloe vera leaf gel: a review update. *J Ethnopharmacol* 1999; 68: 3-37.
9. Rajasekaran S, Ravi K, Sivagnanam K. Beneficial effects of Aloe vera leaf gel extract on lipid profile status in rats with streptozotocin diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33:232-7.
10. Pokhraj G, Subhashis P, Avishek D, Biswajit H, Soumen B, et al. Analyses of human and rat clinical parameters in rheumatoid arthritis raise the possibility of use of crude Aloe vera gel in disease amelioration. *Immunome Res* 2014; 10:1-7.
11. Vogler B, Ernst E. Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *Br J Gen Pract* 1999; 49: 823-28.
12. Shelton RM. Aloe vera. *Int J Dermatol* 1991; 30: 679-83.
13. Hwang D, Byrne J, Scollard D, Levine E. Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human breast cancer. *J National Cancer Institute* 1998; 90: 455-60.
14. Patel AV, Calle EE, Bernstein L, Wu A H, Thun MJ. Recreational physical activity and risk of postmenopausal breast cancer in a large cohort of US women. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 519-29.
15. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Titus-Ernstoff L, Bersch AJ, Stampfer, MJ, Willett WC. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 379-86.
16. Mohamadi yegane S, Parian M, Azadmanesh K, Arefian E. Model of breast cancer metastasis in mice, BALB / c mouse cell lines and labeled with the stable cell line with lentiviral vector. *Iran breast disease* 2010; 4:7-12.
17. Hutter J A, Salman M, Stavinoha WB, Satsangi N, Williams RF, Streeper RT. Antiinflammatory C-glucosyl chromone from Aloe barbadensis. *J Nat Prod* 1996; 59: 541-43.
18. Hosseini A, Zar A, Mansouri A. Effect of Aloevera with Swimming Training on the Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase Levels of Diabetic Rats. *Iranian J Nutr Sci & Food Technol* 2017; 11:29-38.
19. Available at: <https://nrc.sbmu.ac.ir/2016/12/23>
20. Lo HW, Xia Y, Wei M, Ali-Sayed S F. Novel prognostic value of nuclear epidermal growth factor receptor in breast cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 338-48.
21. Shamsalinia A, Keyhanian SH, Ghaffari F, Saro M, Najafi M. Its expression of HER2/ neu status of estrogen receptors, progesterone and p53 gene in women with primary breast cancer. *J Obstetrics Gynecol and Infertil* 2010; 13.
22. Coussens L M, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-7.
23. Meric F, Hung MC, Hortobagyi G N, Hunt K K. HER2/ neu in the management of invasive breast cancer. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 488-501.
24. Ryan JL. Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 985-93.
25. Jones LW, Viglianti BL, Tashjian JA, Kothadia SM, Keir ST, Freedland SJ, et al. Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of humanbreast cancer. *J Appl Physiol* 2010; 108: 343-48.
26. Zhu Z, Jiang W, Sells JL, Neil ES, McGinley JN, Thompson HJ. Effect of nonmotorized wheel running on mammary carcinogenesis: circulating biomarkers, cellular processes, and molecular mechanisms in rats. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1920-9.
27. Schmitz K H, Courneya K S, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvao D A, Pinto B. American College of Sports Medicine roundtable on exercise

- guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports* 2010; 42:1409-26.
28. Kossman DA, Williams NI, Domchek SM, Kurzer MS, Stopfer JE, Schmitz KH. Exercise lowers estrogen and progesterone levels in premenopausal women at high risk of breast cancer. *J Appl Physiol* 2011; 111: 1687-93.
 29. Mu XL, Li LY, Zhang XT, Wang MZ, Feng RE, Cui QC. Gefitinib-sensitive mutations of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain in Chinese patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11:4289-94.
 30. Liakakos T, Xeropotamos N, Ziogas D, Roukos D. EGFR as a Prognostic Marker for Gastric Cancer. *World J Surg* 2008; 32:1225-6.
 31. Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 2008; 17: 722-31.
 32. Song M, Lee KM, Kang D. Breast cancer prevention based on gene–environment interaction. *Mol Carcinog* 2011; 50: 280-90.
 33. Tomasin R, Gomes-Marcondes MC. Oral administration of aloe vera and honey reduces walker tumour growth by decreasing cell proliferation and increasing apoptosis in tumour tissue. *Phytother Res* 2011; 25: 619-23.
 34. Kundu N, Beaty TL, Jackson MJ, Fulton AM. Antimetastatic and antitumor activities of interleukin 10 in a murine model of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 536-41.
 35. Bevilacqua P, Casparini G, Dalfior S, Corradi G. Immunocytochemistry Bevilacqua of EGFR with monoclonal antibody in primary breast cancer patients. *Oncology* 1990; 47: 313-27.
 36. Patel AV, Press MF, Meeske K, Calle E, Bernstein L. Lifetime recreational exercise activity and risk of breast carcinoma in situ. *Cancer* 2003; 98: 2161-69.
 37. Courneya KS, Segal RJ, McKenzie DC, Dong H, Gelmon K, Friedenreich CM et al. Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 46:1744-51.