

مقاله مروری

تأثیر روزه‌داری بر عملکرد سیستم ایمنی و اثرات مثبت آن در شیمی‌درمانی انواع سرطان

صنم نامی^۱ (Ph.D)، علی عاقبتی ملکی^{۲،۳} (Ph.D)، زهره بابالو^۴ (Ph.D)، لیلی عاقبتی ملکی^{۳،۴*} (Ph.D)

۱- گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳- مرکز تحقیقات ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۴- گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۵- مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۵/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۷/۲۰

leili_aghebati_maleki@yahoo.com

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۴۱۳-۳۳۶۴۶۶۵

چکیده

روزه‌داری یکی از اساسی‌ترین آیین‌های دین اسلام می‌باشد. بدن روزه‌داری را به عنوان یک استرس در نظر گرفته و سعی می‌کند از طریق مسیری تحت عنوان (مدیریت خود تنظیمی استرس) با آن مقابله نماید. اثرات روزه‌داری بر بیماری‌های مختلف و شرایط فیزیولوژیک مختلف مورد ارزیابی قرار گرفته و اثرات مثبت آن در بسیاری از بیماری‌ها نشان داده شده است. بررسی اثرات روزه‌داری بر سیستم ایمنی افراد سالم به طور کلی نشان‌دهنده تأثیر تعدیل‌کنندگی روزه‌داری بر شبکه کموکایینی، استرس اکسیداتیو و سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌باشد. روزه‌داری باعث کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، کموکاین‌ها، آنتی‌بادی‌ها، CRP و سلول‌های سیستم ایمنی شده و باعث افزایش اینترفرون گاما، $TNF-\alpha$ ، آنزیم نیتریک اسید سنتتاز القایی، اندورفین و اندوکانابینوئید می‌گردد. علاوه بر این روزه‌داری تأثیری بر مارکرهای استرس اکسیداتیو از جمله مالون دی آلدئید (MDA)، گلوتاتیون (GSH)، گلوتاتیون پراکسیداز و سطح کاتالاز ندارد. هم‌چنین روزه‌داری اثرات مفیدی بر بیماری‌های خود ایمنی داشته و در اکثر موارد باعث تعدیل بیماری می‌گردد. تحقیقات مختلفی نشان داده‌اند که روزه‌داری به همراه شیمی‌درمانی قادر است بدون این‌که اثر ضد سرطانی داروهای شیمی‌درمانی کاهش یابد عوارض جانبی شیمی‌درمانی را کاهش داده و حتی باعث کاهش رشد برخی از سلول‌های سرطانی در شرایط آزمایشگاهی شود. اگر چه شیمی‌درمانی به همراه روزه‌داری گزینه مناسبی در درمان سرطان برای پیش‌آگهی بهتر است ولی به مطالعات کارآزمایی بالینی بسیار دقیق قبل از استفاده از آن به عنوان یک روش استاندارد تعریف شده وجود دارد.

واژه‌های کلیدی: روزه‌داری، سیستم ایمنی، سرطان، شیمی‌درمانی

مقدمه

یکی از پنج آیین اساسی اسلام روزه‌داری در ماه مبارک رمضان یعنی نهمین ماه در تقویم قمری مسلمانان می‌باشد که به معنای پرهیز از خوردن و آشامیدن از طلوع خورشید تا غروب آفتاب بوده و یک فرصت عالی به منظور تحقیقات علمی در زمینه اثرات روزه‌داری بر متابولیسم و مکانیسم‌های مختلف بدن انسان را در اختیار محققین قرار داده است [۱]، هر چند که بچه‌های نابالغ، خانم‌ها در دوره قاعدگی، بارداری و شیردهی، بیماران مختلف، افراد مسن ناتوان و مسافران از انجام این فریضه الهی مستثنی می‌باشند. ماه مبارک رمضان می‌تواند در هر یک از چهار فصل اتفاق بیافتد و ساعت‌های ناشتا به ترتیب از ۱۱ تا

۱۸ ساعت (به طور میانگین ۱۳ ساعت) در روز متغیر باشد [۲]. دوره روزه‌داری در ماه رمضان با تغییر الگوهای تغذیه‌ای، خواب و عادت‌های آیینی در مسلمانان همراه می‌باشد [۳]، که باعث تغییر چرخه بیولوژیک بدن شده و در نقش یک محرک استرس‌زا عمل کرده و بدن به این استرس واکنش نشان می‌دهد [۴]. هر استرسی از دو قسمت ادراک استرس و پاسخ به استرس تشکیل می‌شود [۵]. استرس ظرفیت و مکانیسم‌های حفظ و تنظیم شرایط چالش برانگیز خارجی یا داخلی را توصیف می‌نماید [۶]. پاسخ به استرس توسط سیستم استرس که در هر دو سیستم عصبی مرکزی و محیطی قرار دارد آغاز می‌گردد [۷]، بنابراین موجود زنده می‌تواند با توانائی ذاتی و به صورت خودتنظیمی با استرس

و استرس‌زا مقابله نماید که از آن به عنوان (مدیریت خود تنظیمی استرس)) یاد می‌شود [۶]. عوامل موثر سیستم استرس شامل هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)، آرژنین وازوپرسین، پپتیدهای حاصل از پروپومیلانو کورتین، هورمون تحریک‌کننده آلفا ملانوسیت، بتا اندورفین، کاتکول آمین‌هایی مانند اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین می‌باشد [۷].

امروزه اثرات روزه‌داری بر بیماری‌های مختلف و شرایط فیزیولوژیک مختلف مورد ارزیابی قرار گرفته است. تحقیقات بسیاری نشان داده‌اند که روزه‌داری در دو ماهه سوم بارداری بدون خطر بوده و هیچ‌گونه تاثیر منفی بر جنین یا تغییرات اکسیداتیو مادران ندارد [۸]. در بیماران قلبی، روزه‌داری اثرات مفیدی از جمله بهبود پروفایل لیپیدی و کاهش استرس اکسیداتیو را به دنبال داشته است [۹]. همچنین در بیماران مبتلا به آسم، نقص سیستم ایمنی، سندرم نقص ایمنی اکتسابی و بیماران مبتلا به بیماری‌های اتوایمیونروزه‌داری اثرات مثبتی را به همراه داشته است [۱۰]. به علاوه مطالعات بسیاری اثرات روزه‌داری بر سیستم ایمنی را مورد ارزیابی قرار داده‌اند با این وجود مطالعه‌ای منسجم برای نتیجه‌گیری کلی از مطالعات انجام شده وجود ندارد. بنابراین در این مقاله مروری بر آن شدیم تا مروری جامع و کلی بر اثرات روزه‌داری بر سیستم ایمنی و همچنین تاثیر آن بر درمان سرطان داشته باشیم.

اثرات روزه‌داری بر سیستم ایمنی افراد سالم

لطیفی‌نیا و همکارانش در مطالعه‌ای تاثیر روزه‌داری بر انفجار تنفسی نوتروفیل‌ها و کمپلکس‌های ایمنی در گردش را در ۲۴ مرد سالم ۱۸ تا ۴۵ سال مورد ارزیابی قرار دادند [۱۲، ۱۱]. نتایج به‌دست آمده از این بررسی تفاوت معنی‌داری را در فعالیت نوتروفیلی و کمپلکس‌های ایمنی در گردش قبل و بعد از رمضان را نشان نداد که این نتیجه احتمال اثرات منفی روزه‌داری بر سیستم ایمنی ذاتی را منتفی می‌نماید.

در طی مطالعات نشان داده‌اند که روزه‌داری به طور مثبت شرایط التهابی را تحت تاثیر قرار داده و باعث کاهش التهاب و جلوگیری از پیشرفت تومور در مدل‌های حیوانی می‌شود. در یک مطالعه انسانی نوسانات سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (اینترلوکین $\beta 1$ ، اینترلوکین ۶، TNF آلفا) و سلول‌های ایمنی (لکوسیت‌ها، مونوسیت‌ها، گرانولوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها) را یک، سه و چهار هفته پس از شروع ماه رمضان مورد ارزیابی قرار گرفت که نتایج حاصل نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و سلول‌های ایمنی در طول ماه رمضان بود با این حال میزان سلول‌های ایمنی کم‌تر از محدوده طبیعی نبود [۱۳]. در مطالعه دیگری که میزان اینترلوکین $\alpha 1$ ، اینترلوکین ۲، اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۸ را در ۳۰ فرد روزه‌دار

در مقایسه با ۳۰ فرد که روزه نداشته‌اند مورد ارزیابی قرار داده بود نتایج حاصل نشان داد با وجود کاهش میزان سایتوکاین‌ها در افراد روزه‌دار ولی از نظر آماری این نتایج معنی‌دار نبود که نشان‌دهنده یک اثر احتمالی تعدیل سیستم ایمنی توسط روزه‌داری می‌باشد [۱۴]. در این خصوص همچنین اثرات روزه‌داری بر سطح ایمونوگلوبولین‌ها توسط Develioglu و همکارانش مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه نمونه‌های خون و بزاق ۳۵ داوطلب مرد سالم یک هفته قبل و یک هفته بعد از شروع رمضان جمع‌آوری گردید. در این مطالعه نتایج حاصل نشان داد که میزان IgG و IgA به میزان معنی‌داری در اثر روزه‌داری کاهش یافته است ولی کم‌تر از محدوده طبیعی نشده است در مقایسه میزان IgM پایدار بوده و افزایش یا کاهش معنی‌داری را نداشته است [۱۵]. در مطالعه‌ای تاثیر روزه‌داری بر سطح کموکاین‌های CXCL10، CXCL12 و CXCL1 را در ۵۸ فرد سالم مورد ارزیابی قرار داده‌اند که نتایج حاصل نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار این کموکاین‌ها در اثر روزه‌داری بود. با توجه به این فرض که کموکاین‌ها به عنوان اهداف پائین دست TNF آلفا می‌باشند و در اثر روزه‌داری کاهش می‌یابند [۱۳] بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که روزه‌داری التهاب را از طریق کموکاین‌ها کنترل می‌نماید. همچنین چندین مطالعه تاثیر روزه‌داری بر سطح مارکرها التهابی از جمله CRP، اینترلوکین ۶ و هموسیستئین را مورد ارزیابی قرار داده‌اند که نتایج حاصل از این مطالعات نشان داده‌اند که مارکرها التهابی یاد شده در اثر روزه‌داری نسبت به زمان قبل از روزه‌داری کاهش معنی‌داری داشته‌اند [۱۶]. در یک مطالعه تاثیر روزه‌داری بر سطح C3 کمپلمان، نیتریک اکساید سنتاز القایی (iNOS) و سوپراکسید دسموتاز (SOD) در سرم، سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMC) و ماکروفاژ مورد ارزیابی قرار گرفت با این فرض که آیا روزه‌داری قادر به تغییر توانایی PBMCها در کشتن باکتری‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس هست یا نه؟ که نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد روزه‌داری باعث افزایش قدرت کشندگی PBMCها و ماکروفاژها علیه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می‌شود هر چند سطح سرمی C3، iNOS و SOD در اثر روزه‌داری تغییر معنی‌داری را نشان نمی‌دهد [۱۷].

از نقطه نظر ایمونولوژیک روزه گرفتن در ماه رمضان می‌تواند به عنوان یک محرک استرس در نظر گرفته شود که منجر به تغییر سیستم ایمنی بدن می‌شود. ماکروفاژها معمولاً در پاسخ به استرس و آسیب اکسیداتیو تعداد زیادی مولکول و کموکاین را ترشح می‌کنند. در این زمینه Lahdimawan و همکارانش عملکرد فعالیت ماکروفاژها را در اثر روزه‌داری مورد ارزیابی قرار داده‌اند [۱۸] که نتایج حاصل نشان داد که روزه‌داری منجر

گلوکاتینون پراکسیداز و سطح کاتالاز نیز مورد ارزیابی قرار گرفته است. نتایج حاصل نشان داد به جز کاهش جزئی میزان پراکسیداز لیپیدی، روزه‌داری منجر به تغییر معنی‌داری در پارامترهایی که نشان‌دهنده استرس اکسیداتیو یا آسیب سلولی باشد نبوده است [۳].

از طرفی گرانولایزین در گرانول سلول‌های مختلفی از جمله سلول‌های کشنده طبیعی وجود داشته و اثرات ایمنولوژیک متعددی بر لیز سلول‌های آلوده، سلول‌های توموری و کموتاکسی گلبول‌های سفید بر جای می‌گذارد و به عنوان یک نشانگر در نظر گرفته می‌شود و میزان پلاسمایی گرانولایزین و CRP را در روز ۲۹ ماه رمضان و ۴ ماه پس از رمضان مقایسه کرده بود نشان داد که روزه‌داری منجر به تعدیل سطح CRP شده ولی بر سطح پلاسمایی گرانولایزین تاثیری نداشته است [۲۱] (شکل ۱).

به افزایش معنی‌دار اینترفرون گاما، TNF آلفا و iNOS و کاهش SOD شده است این نتایج نشان می‌دهد که روزه‌داری در ماه رمضان منجر به فعال شدن ماکروفاژ و از طرفی باعث کاهش استرس اکسیداتیو در ماکروفاژ می‌گردد. مطالعات پیش‌تر به منظور ارزیابی تاثیر روزه‌داری به عنوان عامل استرس‌زای ایمنولوژیک محققین را بر آن داشت تا تاثیر روزه‌داری بر میزان اندورفین و اندوکائینوئید را نیز مورد ارزیابی قرار دهند. مشخص است که اندورفین و اندوکائینوئید از طریق مهار فعالیت سلول‌های T کمکی و کاهش تولید آنتی‌بادی نقش مهمی در تنظیم سیستم ایمنی دارند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که روزه‌داری منجر به افزایش معنی‌دار اندورفین در سرم، PBMC و ماکروفاژ و افزایش اندوکائینوئید در سرم و PBMC و کاهش آن در ماکروفاژ در مقایسه با قبل از رمضان شده است [۱۹]. تاثیر روزه‌داری بر مارکرهاي استرس اکسیداتیو و آسیب سلولی از جمله مالون دی‌آلدئید (MDA)، گلوکاتینون (GSH)،



شکل ۱. اثرات روزه‌داری بر سیستم ایمنی. روزه‌داری باعث افزایش کاندیدی ماکروفاژ، TNF α ، IFN- γ ، اندورفین، اندوکائینوئید و کاهش CRP، هموسیستئین، سایتوکاین‌های پیش التهابی، IgA، IgG، لکوسیت، مونوسیت، گرانولوسیت و کموکاین‌ها شده ولی اثری بر فعالیت نوتروفیل، کمپلکس‌های ایمنی، MDA، IgM، GSH، کاتالاز و گرانولایزین ندارد.

MS توسط دو مطالعه جداگانه بر روی بیماران مبتلا به MS با نمره وضعیت ناتوانی گسترش یافته (EDSS) کم‌تر از ۳ مورد ارزیابی قرار گرفته است [۲۳، ۲۲] نتایج حاصل از این مطالعات هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری را در نرخ بازگشت، نمره EDSS و عکس‌های MRI بیماران نشان نداد، بنابراین می‌توان نتیجه

تاثیر روزه‌داری بر سیستم ایمنی بیماران مبتلا به بیماری‌های اتوایمنی در کل مطالعاتی که تاثیر روزه‌داری بر پاتوژنیز و پیشرفت بیماری‌های خودایمنی را مورد ارزیابی قرار داده باشد بسیار کم می‌باشد. در موردی تاثیر روزه‌داری بر پیشرفت بیماری

کنترل گلیسمی، کاهش سایتوکاین‌های التهابی مانند اینترلوکین ۴ و اینترلوکین ۶، افزایش سایتوکاین‌های ضد التهابی مانند اینترلوکین ۱۰ شده است [۲۶]. جدول ۱ مطالعاتی که تاثیر روزه‌داری بر سیستم ایمنی را بررسی کرده‌اند نشان می‌دهد.

روزه‌داری و سرطان

مطرح شده است که روزه‌داری می‌تواند اثرات مثبت در پیشگیری و درمان سرطان داشته باشد. در این زمینه مطالعه‌ای که توسط Descamps و همکارانش انجام شد نشان داد که روزه متناوب در موش‌ها می‌تواند موجب کاهش چشمگیر میزان بروز لنفوم شود [۳۵]. هم‌چنین نتایج حاصل از مطالعه دیگری که تاثیر روزه‌داری به مدت ۱ روز در هفته را بر ایجاد تومورهای خودبه‌خودی در موش‌های با نقص در P-53 مورد ارزیابی قرار داده بود نشان داد میزان ایجاد تومورهای خودبه‌خودی در موش‌های دارای نقص در P-53 که به عنوان یک سرکوب‌کننده تومور شناخته می‌شود به طور معنی‌داری کم‌تر می‌باشد [۳۶].

گرفت که روزه‌داری هیچ‌گونه پیامد نامطلوبی در بیماران مبتلا به MS همراه نداشته است. هم‌چنین در یک بررسی توکلی و همکارانش تاثیر روزه‌داری بر بیماری التهابی روده (IBD) را مورد ارزیابی قرار دادند که نتایج حاصل ارتباط معنی‌داری بین روزه‌داری با شدت بیماری و کیفیت زندگی این بیماران نشان نداد [۲۴] که این نتایج تاثیر منفی روزه‌داری برای بیماران مبتلا به IBD را منتفی می‌نماید. مطالعه Sharma و همکارانش بر روی تاثیر روزه‌داری بر بیماری آرتریت روماتوئید نشان داد کمپلکس‌های ایمنی در بیش از ۷۰ درصد بیماران به میزان معنی‌داری کاهش یافته است که نشان‌دهنده اثرات مثبت روزه‌داری بر بهبود بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید می‌باشد [۲۵].

هم‌چنین در مدل‌های حیوانی از رژیم‌های غذایی مشابه روزه‌داری به منظور بررسی تاثیر روزه‌داری بر بیماری‌های اتوایمنی استفاده شده است. استفاده از چنین رژیم‌های غذایی در مدل موشی دیابت ملیتوس تیپ ۱ منجر به بهبود بخشیدن

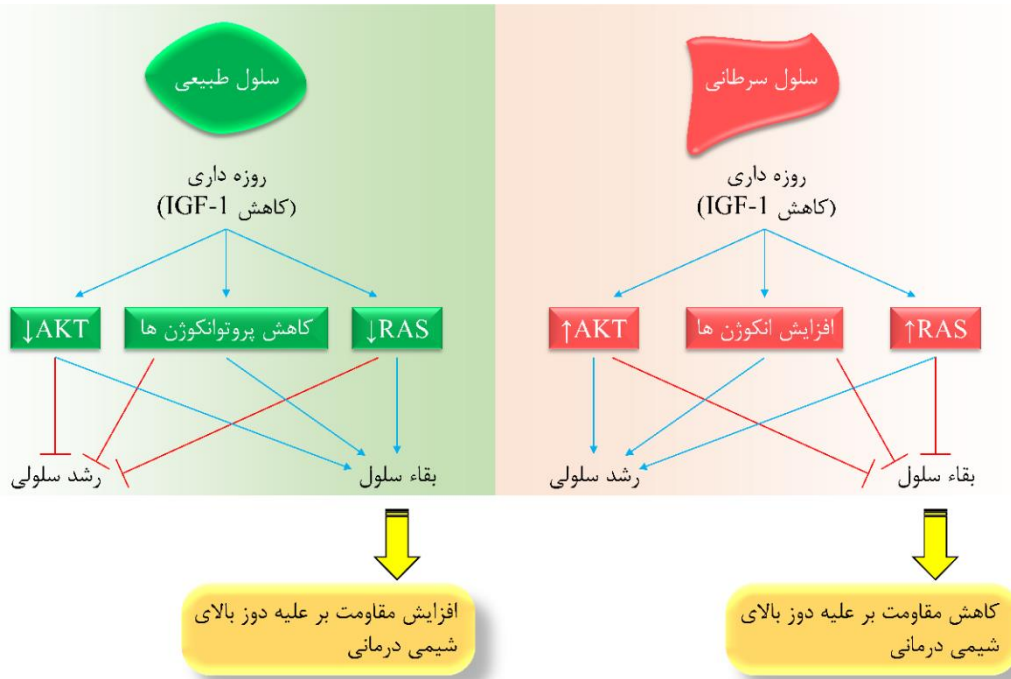
جدول ۱. مطالعاتی که تاثیر روزه‌داری بر سیستم ایمنی را بررسی کرده‌اند.

مارکرهای ایمنونولوژیک مورد مطالعه	کشور	تعداد نمونه	متوسط سن (رنج سال)	جنسیت	نتیجه	رفرانس
IL-1α -GGT	عربستان	۲۳	۱,۲±۲۳,۲ (۴۲-۱۸)	مرد(۱۸) زن(۵)	کاهش - GGT - IL-1α افزایش	(۲۷)
لکوسیت و لنفوسیت	ایران	۲۸	۳,۸۳±۱۹,۲۱ (۳۵-۱۴)	مرد	کاهش میزان نوتروفیل و لنفوسیت	(۲۸)
پروفایل پراکسیداسیون لیپیدی (MDA)	عربستان	۸	۴±۲۶,۶ (۳۵-۲۰)	مرد	تغییری مشاهده نشد	(۲۹)
سطح IgG, IgA, IgM	عربستان	۲۳	۱,۲±۲۳,۲ (۴۲-۱۸)	مرد(۱۸) زن(۵)	کاهش IgA و IgG عدم کاهش IgM	(۳۰)
CRP و گرانولایزین	ایران	۴۴	۱۳,۶±۴۱,۱۵ (۴۲-۱۸)	مرد	کاهش معنی‌دار CRP عدم تغییر در گرانولایزین	(۲۱)
کموکاین های CXCL1, CXCL10, CXCL12	ایران	۵۸	۴۰-۲۰	مرد	کاهش کموکاین‌ها	(۳۱)
سطح اندورفین و اندوکابینوئید	اندونزی	۲۷	۱,۱۳±۲۰,۲۶ (۲۲-۱۸)	مرد	سطح اندورفین در سرم، PBMC و ماکروفاژ افزایش سطح اندوکابینوئید در سرم و PBMC افزایش در ماکروفاژ کاهش	(۳۲)
IFN-γ, TNF-α, iNOS, SOD	اندونزی	۲۷	۱,۱۳±۲۰,۲۶ (۲۲-۱۸)	مرد	IFN-γ, TNF-α, iNOS, SOD افزایش معنی‌دار کاهش معنی‌دار SOD	(۱۸)
سایتوکاین‌های پیش التهابی و سلول‌های ایمنی	اردن	۵۰	۵۱-۱۸	مرد(۲۱) زن(۲۹)	کاهش معنی‌دار	(۱۳)
کمپلکس ایمنی	ایران	۲۸	۲۶,۲	مرد	عدم تغییر در سطح کمپلکس‌های ایمنی	(۳۳)
C3 و C4 کمپلمان	ایران	۵۰	۲۵-۲۰	مرد(۲۰) زن(۳۰)	عدم تغییر سطح C3 و C4 کمپلمان	(۳۴)

ایمنی بدن به ویژه سلول‌های کشنده طبیعی و هم‌چنین سیستم اکسیداسیون داشته و بنابراین کنترل رشد سرطان را قادر می‌سازد [۴۸،۴۶]. هم‌چنین مشخص شده است که روزه‌داری از طریق تاثیر بر یکسری مسیرهای یکسان تکاملی موسوم به nutrient sensing باعث افزایش طول زندگی ارگانسیم‌های مختلف می‌گردد [۴۹]. در حال حاضر اعتقاد بر این است که راه‌های مشابهی در میان‌جیگری پاسخ‌های استرس مختلف به روزه‌داری در سلول‌های نرمال و سرطانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. منطق اساسی این اعتقاد این است که در طول زمان محرومیت مواد مغذی، یک ارگانسیم تا جایی که امکان دارد مسیرهای مربوط به رشد و توسعه را کاهش داده و بیش‌تر مکانسیم‌هایی را به کار می‌برد که منجر به بقاء و حفاظت ارگانسیم شود. در نتیجه کاهش عوامل رشد مانند فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) باعث می‌گردد که سلول‌های نرمال بتوانند مکانسیم‌های رشد و تکثیر را کاهش داده و از طرفی مکانسیم‌های محافظتی و بقاء را افزایش دهند [۵۰]. به بیان دیگر روزه‌داری باعث کاهش سطح IGF-1, P-Akt, JRS, BAD, mTOR, P-S6K, RAS می‌شود [۵۱،۴۶] که در چندین مسیر متابولیسمی از جمله Akt, PI3K, mTOR و MAPK دارای اهمیت هستند در نتیجه فاکتورهای رشد و سیگنال‌های تکثیر در طول روزه‌داری کاهش می‌یابد و این امر باعث می‌شود سلول‌های نرمال که برای رشد و تکثیر طبیعی به این فاکتورها و سیگنال‌ها نیاز دارند به منظور بقاء، تغییر رفتار داده با کاهش سنتز، رشد و تکثیر، نیاز انرژی خود را به حداقل برسانند. این در حالی است که سلول‌های سرطانی به دلیل جهش در پروتئوکوزن‌ها کم‌تر تحت تاثیر شرایط استرسی قرار گرفته و فاکتورهای رشد تولید شده توسط خود تومور برای تکثیر سلول‌های سرطانی کافی می‌باشد [۵۲] بنابراین سلول‌های سرطانی کم‌تر تحت تاثیر شرایط استرسی ناشی از روزه‌داری قرار می‌گیرند و فعالیت متابولیک خود را در سطح بالایی نگه می‌دارند. از آنجائی‌که تاثیر داروهای شیمی‌درمانی با میزان فعالیت متابولیک سلول‌ها در ارتباط می‌باشد بنابراین در شرایط روزه‌داری که سلول‌های نرمال فعالیت متابولیک کم‌تری نسبت به سلول‌های سرطانی دارند، کم‌تر تحت تاثیر داروهای شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند که این امر باعث کاهش عوارض جانبی شیمی‌درمانی در اثر روزه‌داری می‌گردد (شکل ۲). بنابراین روزه‌داری باعث القاء مکانسیم‌های محافظتی یکسانی بر ضد تعدادی از عوارض جانبی داروهای شیمی‌درمانی می‌شود.

یکی از موانع اصلی در مبارزه با سرطان محدود بودن بازه درمانی مواد سمی مورد استفاده در شیمی‌درمانی می‌باشد. بنابراین استراتژی‌هایی که باعث کاهش اثرات سمی مرتبط با شیمی‌درمانی است می‌تواند بسیار موثر باشد. در این راستا تحقیقات مختلفی نشان داده‌اند که روزه‌داری به همراه شیمی‌درمانی قادر است بدون این‌که اثر ضد سرطانی داروهای شیمی‌درمانی کاهش یابد عوارض جانبی شیمی‌درمانی را کاهش دهد. اولین مطالعات در این راستا نشان داد روزه‌داری به مدت ۴۸-۶۰ ساعت موش‌ها را در مقابل دوز کشنده اتوپوزاید که یک داروی شیمی‌درمانی با محدوده درمانی بسیار باریک می‌باشد محافظت می‌نماید، این نتایج در سه سویه مختلف موشی تأیید گردید و مشخص شد این افزایش محافظت در مقابل اثرات شیمی‌درمانی تأثیری بر قدرت کشندگی اتوپوزاید بر روی سلول‌های سرطانی نداشته است [۳۷]. از ۹ مطالعه‌ای که اثرات شیمی‌درمانی ترکیبی با روزه‌داری را در مدل‌های موشی مبتلا به سرطان مورد بررسی قرار داده بودند ۷ مطالعه نتایج بسیار چشمگیر و معنی‌داری را از جمله کاهش سایز تومور، کاهش متاستاز و بقاء بهتر در مقایسه با گروهی که شیمی‌درمانی را بدون روزه‌داری انجام داده بودند مشاهده کردند [۳۸]. ۴ مطالعه فعالیت متابولیک تومور را با استفاده از عکس‌برداری بیولو‌مینیسانس مورد ارزیابی قرار دادند و نتایج آن‌ها نشان داد که متابولیسم تومور در گروه‌های شیمی‌درمانی ترکیبی با روزه‌داری به میزان چشمگیری کم‌تر از گروه کنترل می‌باشد [۴۰،۳۹]. مطالعات بعدی نشان داد که شرایط مشابه روزه‌داری حساسیت سرطان‌های مختلف را به طیف وسیعی از شیمی‌درمانی‌ها افزایش می‌دهد حتی باعث کاهش رشد برخی از سرطان‌ها در شرایط آزمایشگاهی می‌شود [۴۰]. یک آزمایش کارآزمایی بالینی تاثیر روزه‌داری کوتاه‌مدت بر شیمی‌درمانی بر پایه پلاتین را مورد ارزیابی قرار داد، که نتایج حاصل از این مطالعه هم نتایج رضایت‌بخشی را به همراه داشت [۴۱]. این اثرات بر روی انواع مختلفی از سرطان‌ها از جمله پانکراس [۳۹]، پستان [۴۲]، ریه [۴۳]، کولون [۴۴] و پروستات [۴۵] نیز بررسی گردید که نتایج حاصل اثرات مشابهی را نشان داد. در ادامه مطالعات بعدی نشان دادند که روزه‌داری باعث کاهش متاستاز در مدل موشی سرطان ریه در مقایسه با گروه کنترل شده است [۴۶].

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که روزه‌داری منجر به القای تغییراتی در سازمان‌یابی ژنوم، بازسازی کروماتین و تنظیم مسیرهای متابولیسمی از جمله گلوکز، فاکتور رشد شبه انسولین (IGF) و آنزیم‌ها و پروتئین‌های مربوطه دیگر می‌شود که تاثیرگذاری شیمی‌درمانی را افزایش می‌دهند [۴۷]. علاوه بر این روزه‌داری اثرات مثبتی در تجدید سلول‌های بنیادی، سیستم



شکل ۲. روزه‌داری منجر به القای مقاومت سلول به شیمی‌درمانی می‌شود. میزان انرژی در دسترس ارگانیزم یا سلول تعادل نهایی بین رشد سلولی و بقاء سلول را تنظیم می‌نماید. شرایط استرسی مانند روزه‌داری باعث کاهش IGF-1 و در نتیجه کاهش انرژی سلول شده و در نهایت شرایطی را ایجاد می‌نماید که سلول‌های نرمال بتوانند مکانیسم‌های رشد و تکثیر را کاهش داده و از طرفی مکانیسم‌های محافظتی و بقاء را افزایش دهند.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه مروری داشتیم بر تاثیر روزه‌داری بر سیستم ایمنی و اثرات مثبت آن بر کاهش عوارض شیمی‌درمانی. هر چند ارزیابی تاثیر روزه‌داری بر سیستم ایمنی نیاز به تحقیقات بیشتری دارد ولی مطالعات بررسی شده در این بخش به طور کلی نشان‌دهنده تاثیر تعدیل‌کنندگی روزه‌داری بر شبکه کموکاینی، استرس اکسیداتیو و سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌باشد. به طور کلی اگر چه ترکیب شیمی‌درمانی به همراه روزه‌داری باعث کاهش عوارض جانبی شیمی‌درمانی شده و اثرات ضد توموری چشمگیری داشته و در نتیجه گزینه مناسبی در درمان سرطان برای پیش‌آگهی بهتر است ولی به مطالعات کارآزمایی بالینی بسیار دقیق قبل از استفاده از آن به عنوان یک روش استاندارد تعریف شده وجود دارد.

تقدیر و تشکر

از دانشگاه علوم پزشکی تبریز بابت حمایت از این مطالعه تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

منابع

- [1] Yarahmadi S, Larijani B, Bastanagh MH, Pajouhi M, Baradar Jalili R, Zahedi F, et al. Metabolic and clinical effects of Ramadan fasting in patients with type II diabetes. J Coll Physicians Surg Pak 2003; 13: 329-332.
- [2] Latifynia A, Vojgani M, Gharagozlou MJ, Sharifian R. Neutrophil function (innate immunity) during Ramadan. J Ayub Med Coll Abbottabad 2009; 21: 111-115.

- [3] Ibrahim WH, Habib HM, Jarrar AH, Al Baz SA. Effect of Ramadan fasting on markers of oxidative stress and serum biochemical markers of cellular damage in healthy subjects. Ann Nutr Metab 2008; 53: 175-181.
- [4] Achmad Zainullah, Suhartono Taat Putra. sychoneuroimmunological Response Change in Ramadan Fasting Individuals A Case Study in Pesantren Hidayatullah Surabaya using Psychoneuroimmunological Approach. Abstrac Disertation. 2005;1001-3542.
- [5] Dhabhar FS, McEwen BS. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96: 1059-1064.
- [6] Esch T, Stefano GB. The neurobiology of stress management. Neuro Endocrinol Lett 2010; 31: 19-39.
- [7] Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. Annu Rev Physiol 2005; 67: 259-284.
- [8] Bragazzi NL, Watad A. The Impact of Fasting on Rheumatic Diseases. Isr Med Assoc J 2017; 19: 378-379.
- [9] Nematy M, Alinezhad-Namaghi M, Rashed MM, Mozhdhifard M, Sajjadi SS, Akhlaghi S, et al. Effects of Ramadan fasting on cardiovascular risk factors: a prospective observational study. Nutr J 2012; 11: 69.
- [10] Adawi M, Watad A, Brown S, Aazza K, Aazza H, Zouhir M, et al. Ramadan fasting exerts immunomodulatory effects: insights from a systematic review. Front Immunol 2017; 8: 1144.
- [11] Latifynia A, Vojgani M, Gharagozlou MJ, Sharifian R. Effect of Ramadan on neutrophil's respiratory burst (innate immunity) and circulating immune complex. J Ayub Med Coll Abbottabad 2008; 20: 128-131.
- [12] Latifynia A, Vojgani M, Abofazeli T, Jafarieh H. Circulating immune complex during Ramadan. J Ayub Med Coll Abbottabad 2007; 19: 15-18.
- [13] Faris MA, Kacimi S, Al-Kurd RA, Fararjeh MA, Bustanji YK, Mohammad MK, et al. Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects. Nutr Res 2012; 32: 947-955.
- [14] Mohammed K, Mahmood M. Effect of Ramadan fasting on the levels of IL-1 α , IL-2, IL-6 and IL-8 cytokines. Diyala J Pure Sci 2010; 6: 308-313.
- [15] Develioglu ON, Kucur M, Ipek HD, Celebi S, Can G, Kulekci M. Effects of Ramadan fasting on serum immunoglobulin G and M, and salivary immunoglobulin A concentrations. J Int Med Res 2013; 41: 463-472.

- [34] GH. M, Dordi Q, Omran M, Habibi T. Effects of Ramadan fasting on complement components activities C3, C4, and CH50 of human serum. *J Ilam Univ Med Sci* 2006; 14. (Persian).
- [35] Descamps O, Riandel J, Ducros V, Roussel AM. Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: effect of alternate-day fasting. *Mech Ageing Dev* 2005; 126: 1185-1191.
- [36] Berrigan D, Perkins SN, Haines DC, Hursting SD. Adult-onset calorie restriction and fasting delay spontaneous tumorigenesis in p53-deficient mice. *Carcinogenesis* 2002; 23: 817-822.
- [37] Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G, et al. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 8215-8220.
- [38] Lei S, Li Y, Yang X, Gao L, Yi C. Effect of fasting therapy in chemotherapy-protection and tumorsuppression: a systematic review. *Transl Cancer Res* 2016; 6: 354-365.
- [39] D'Aronzo M, Vinciguerra M, Mazza T, Panebianco C, Saracino C, Pereira SP, et al. Fasting cycles potentiate the efficacy of gemcitabine treatment in vitro and in vivo pancreatic cancer models. *Oncotarget* 2015; 6: 18545-18557.
- [40] Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med* 2012; 4: 124ra27.
- [41] Dorff TB, Groshen S, Garcia A, Shah M, Tsao-Wei D, Pham H, et al. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer* 2016; 16: 360.
- [42] Lankelma J, Kooi B, Krab K, Dorsman JC, Joenje H, Westerhoff HV. A reason for intermittent fasting to suppress the awakening of dormant breast tumors. *Biosystems* 2015; 127: 1-6.
- [43] Katsuya Y, Fujiwara Y, Sunami K, Utsumi H, Goto Y, Kanda S, et al. Comparison of the pharmacokinetics of erlotinib administered in complete fasting and 2 h after a meal in patients with lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76: 125-132.
- [44] Bianchi G, Martella R, Ravera S, Marini C, Capitanio S, Orengo A. Fasting induces anti-Warburg effect that increases respiration but reduces ATP-synthesis to promote apoptosis in colon cancer models. *Oncotarget* 2015; 6: 11806-11819.
- [45] Thomas JA, 2nd, Antonelli JA, Lloyd JC, Masko EM, Poulton SH, Phillips TE, et al. Effect of intermittent fasting on prostate cancer tumor growth in a mouse model. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010; 13: 350-355.
- [46] Chen X, Lin X, Li M. Comprehensive modulation of tumor progression and regression with periodic fasting and refeeding circles via boosting IGFBP-3 loops and NK responses. *Endocrinology* 2012; 153: 4622-4632.
- [47] Goldstein I, Hager GL. Transcriptional and chromatin regulation during fasting - the Genomic Era. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26: 699-710.
- [48] Cheng CW, Adams GB, Perin L, Wei M, Zhou X, Lam BS, et al. Prolonged fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic-stem-cell-based regeneration and reverse immunosuppression. *Cell Stem Cell* 2014; 14: 810-823.
- [49] Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science* 2010; 328: 321-326.
- [50] Lee C, Safdie FM, Raffaghello L, Wei M, Madia F, Parrella E, et al. Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index. *Cancer Res* 2010; 70: 1564-1572.
- [51] Caffa I, D'Agostino V, Damonte P, Soncini D, Cea M, Monacelli F, et al. Fasting potentiates the anticancer activity of tyrosine kinase inhibitors by strengthening MAPK signaling inhibition. *Oncotarget* 2015; 6: 11820-11832.
- [52] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
- [16] Chennaoui M, Desgorges F, Drogou C, Boudjema A, Tomaszewski A, Depiesse F, et al. Effects of Ramadan fasting on physical performance and metabolic, hormonal, and inflammatory parameters in middle-distance runners. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009; 34: 587-594.
- [17] Lahdimawan A, Handono K, Indra M, Prawiro S. Effect of Ramadan fasting on the ability of serum, PBMC and macrophages from healthy subjects to kill *M. tuberculosis*. *IOSR J Pharm Biol Sci* 2014; 9: 24-29.
- [18] Lahdimawan A, Handono K, Indra M, Prawiro S. Effect of Ramadan fasting on classically activated, oxidative stress and inflammation of macrophage. *IOSR J Pharm (IOSRPHR)* 2013; 3: 14-22.
- [19] Lahdimawan A, Handono K, Indra M, Prawiro S. Effect of Ramadan fasting on endorphin and endocannabinoid level in serum, PBMC and macrophage. *Int J Pharm Sci Invent* 2013; 2: 46-54.
- [20] Fujita Y, Yoshioka N, Abe R, Murata J, Hoshina D, Mae H, et al. Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 65-68.
- [21] Gorjipour K, Yeganeh F, Haji Molla Hoseini M. The effect of fasting on the functioning of the immune system based on the measurement of plasma granulysin level. *J Res Religion Health* 2015; 1: 25-32.
- [22] El-Dayem S, Zyton H. The effect of Ramadan fasting on multiple sclerosis. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 2012; 49: 341-345.
- [23] Saadatnia M, Etemadifar M, Fatehi F, Ashtari F, Shaygannejad V, Chitsaz A, et al. Short-term effects of prolonged fasting on multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2009; 61: 230-232.
- [24] Tavakkoli H, Haghani S, Emami MH, Adilipour H, Tavakkoli M, Tavakkoli M. Ramadan fasting and inflammatory bowel disease. *Indian J Gastroenterol* 2008; 27: 239-241.
- [25] Sharma M, Veena S, Gupta M, Tailang M, Pathak A. Quantitative change in circulating immune complexes during Ramadan in rheumatoid arthritis patients. *J Pharm Res* 2011; 4: 1306.
- [26] Ugochukwu NH, Figgers CL. Caloric restriction inhibits up-regulation of inflammatory cytokines and TNF-alpha, and activates IL-10 and haptoglobin in the plasma of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 120-126.
- [27] Ajabnoor G, Bahijri S, Shaik NA, Borai A, Alamoudi AA, Al-Aama J. Ramadan fasting in Saudi Arabia is associated with altered expression of CLOCK, DUSP and IL-1alpha genes, as well as changes in cardiometabolic risk factors. *PLoS One* 2017; 12: e0174342.
- [28] Nasiri J, Khoshdel A, Kheiri S, Jafari BA. The effect of Ramadan fasting on tuberculin skin test and leukocyte count. *J Fast Health* 2016; 5: 1-5.
- [29] BaHammam AS, Pandi-Perumal SR, Alzoghbi MA. The effect of Ramadan intermittent fasting on lipid peroxidation in healthy young men while controlling for diet and sleep: A pilot study. *Ann Thorac Med* 2016; 11: 43-48.
- [30] Bahijri SM, Ajabnoor GM, Borai A, Al-Aama JY, Chrousos GP. Effect of Ramadan fasting in Saudi Arabia on serum bone profile and immunoglobulins. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6: 223-232.
- [31] Akrami Mohajeri F, Ahmadi Z, Hassanshahi G, Akrami Mohajeri E, Ravari A, Ghalebi SR. Dose Ramadan fasting affects inflammatory responses: evidences for modulatory roles of this unique nutritional status via chemokine network. *Iran J Basic Med Sci* 2013; 16: 1217-1222.
- [32] Lahdimawan A, Handono K, Indra MR, Prawiro SR. Effect of Ramadan fasting on endorphin and endocannabinoid level in serum, PBMC and macrophage. *Int J Pharm Sci Invent* 2013; 2: 46-54.
- [33] Latifynia A, Vojgani M, Abofazeli T, Jafarieh H. Circulating immune complex during Ramadan. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2007; 19. (Persian).

Review article

Effects of fasting on the immune system function and its positive effects on the chemotherapy of various types of cancer

Sanam Nami (Ph.D)¹, Ali Aghebati-Maleki (Ph.D)^{2,3}, Zohreh Babaloo (Ph.D)^{4,5}, leili Aghebati-Maleki (Ph.D)^{*3,4}

1 - Dept. of Parasitology and Mycology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2 - Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3- Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

4- Dept. of Immunology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

5- Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

* Corresponding author. +98 413 3364665 leili_aghebati_maleki@yahoo.com

Received: 19 Aug 2018; Accepted: 12 Oct 2019

Fasting is one of the most basic religions in Islam. The body considers fasting as a stress and tries to cope with it through a path called self-regulating stress. The effects of fasting on various diseases and different physiological conditions have been evaluated and its positive effects have been shown in many diseases. The effects of fasting on the immune system of healthy people in general indicate the effect of fasting moderator on the chemokine network, oxidative stress and intrinsic and acquired immune system. Correspondingly, fasting reduces the pre-inflammatory cytokines, the chemokines, the antibodies, the CRP and the immune system cells, and increases IFN- γ , TNF α , iNOS, Endorphine and endocannabinoids. In addition, fasting does not have an effect on oxidative stress markers such as Malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH), glutathione peroxidase, and catalase levels. Fasting also has beneficial effects on autoimmune diseases and, in most cases, moderates the disease. Various studies have shown that fasting with chemotherapy can reduce the adverse effects of chemotherapy without even reducing the anti-cancer effect of chemotherapy drugs, and even reduce the growth of some cancers in vitro. Although, chemotherapy with fasting is a better option for cancer treatment for prognosis, there are very precise clinical trials prior to using it as a standardized method. In this review article, we discuss the significance of fasting effects on various diseases and different physiological conditions and their physiological elements on the chemokine network, oxidative stress and intrinsic immune system in cancer development.

Keywords: Fasting, Immune System, Cancer, Chemotherapy.
