

بررسی مروری تأثیر ورزش بر موبیلیزاسیون سلول های بنیادی خونساز

ثمینه هدایتی^۱، علیرضا رحیمی^۲، فریبا آقایی^۳، مهسا محسن زاده^۴

چکیده

سابقه و هدف

پیوند سلول های بنیادی خونساز یا HSCT، یک درمان امیدوارکننده برای بیماری هماتولوژیک است. اگرچه مغز استخوان منبع اصلی HSCs می باشد، اما بخش کوچکی از این سلول ها در خون محیطی وجود دارد. موبیلیزاسیون، فرآیند آزادسازی HSC ها به خون محیطی است که توسط چندین فاکتور فیزیولوژیکی و دارویی القا می شود. فاکتور محرک کلونی گرانولوسیتی یا G-CSF، داروی برون زاد اصلی برای القای موبیلیزاسیون است. ورزش یک رویکرد غیرتهاجمی برای تحریک موبیلیزاسیون می باشد.

مواد و روش ها

در این مقاله مروری، کلید واژه های پیوند سلول های بنیادی خونساز، موبیلیزاسیون و ورزش را در پایگاه های اطلاعاتی معتبر از جمله Google Scholar، PubMed، Scopus جستجو کردیم. از بین ۹۸ مقاله انتخاب شده، تعداد ۸۱ مقاله معیارهای لازم را داشتند و مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها

ورزش در بیماران تحت HSCT ایمن و امکان پذیر است و می تواند باعث افزایش ۴-۲ برابری در مقدار HSC های خون محیطی شود. با این حال، این تأثیر گذرا است و مدت کوتاهی پس از تمرین به حالت اولیه باز می گردد. مطالعه ها نشان می دهند که موبیلیزاسیون ناشی از ورزش وابسته به شدت است و ورزش با شدت بالاتر نسبت به شدت پایین تر به طور مؤثرتری باعث موبیلیزاسیون می شود.

نتیجه گیری

از آن جایی که اثر ورزش در مقایسه با G-CSF گذرا و ناکافی است، نمی تواند به طور کامل جایگزین درمان با G-CSF در بالین شود. با این حال، می توان آن را همراه با G-CSF به عنوان یک درمان کمکی برای کمک به کاهش دفعات و مدت آفرزیس، کاهش دوز G-CSF و عوارض جانبی مرتبط با آن و جلوگیری از مداخلات دارویی اضافی استفاده کرد.

کلمات کلیدی: پیوند سلول های بنیادی خونساز، ورزش، فاکتور محرک کلونی گرانولوسیتی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۱۰

۱- دانشجوی دکتری تخصصی گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

۲- مؤلف مسئول: دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران، صندوق پستی: ۳۱۳-۳۱۴۸۵

۳- استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

۴- استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

مقدمه

سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs، Hematopoietic stem cells) ابتدایی‌ترین سلول‌ها در رده سلول‌های خونساز هستند که توانایی خودنوزایی (Self-renewal) و تمایز به تمام رده‌های سلول‌های بالغ خونی را دارند. وجود این جمعیت سلولی به عنوان پشتیبان برای تولید، حفظ، ترمیم و بازسازی سلول‌های خونی در گردش ضروری است. سلول‌های $CD34^+$ پیش‌سازهای چندتوان (Pluri-potent progenitors) هستند که می‌توانند در مغز استخوان بیمار جایگزین شوند (۱). HSCها از طریق مولکول‌های چسبندگی خاص و اتصال بین رسپتورهای سطحی‌شان با لیگاند‌های سطح سلول‌های استرومایی در نیچ (Niche) خود می‌مانند (۲).

برای حفظ هموستاز سلول‌های در گردش خون از طریق خودنوسازی، تکثیر و تمایز HSCها به روزانه تقریباً ۱۰ میلیارد سلول خونی جدید نیاز است. تعداد HSCها بسیار کم است و تنها یک سلول به ازای هر 10^{4-5} سلول از کل سلول‌های مغز استخوان را شامل می‌شود (۳). اگر چه جایگاه اصلی HSCها در مغز استخوان است، تعداد کمی از این سلول‌ها در خون محیطی نیز دیده می‌شود. تحت شرایط هموستاتیک، HSCها ۱٪ از سلول‌های هسته‌دار مغز استخوان و ۰/۱٪ از سلول‌های تک‌هسته‌ای (Mononuclear cell; MNC) خون محیطی را تشکیل می‌دهند (۴). روزانه ۵٪-۱٪ از HSCها بین مغز استخوان و خون محیطی در گردش هستند (۵). با این حال، تعداد این سلول‌ها در شرایط خاصی هم‌چون استرس فیزیکی، التهاب و هیپوکسی در گردش خون افزایش می‌یابد (۶-۸).

پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (Hematopoietic stem cell transplantation; HSCT) در واقع همان پیوند سلول‌های $CD34^+$ با هدف بازگرداندن عملکرد طبیعی مغز استخوان است که با عنوان پیوند مغز استخوان (Bone marrow transplantation; BMT) نیز شناخته می‌شود (۹). اولین گزارش تزریق HSCها به سال ۱۹۵۷ برمی‌گردد و از آن زمان در سراسر جهان رو به افزایش است (۱۰). در حال حاضر، سالانه حدود ۵۰۰۰۰ تا ۷۰۰۰۰ پیوند در سراسر جهان انجام می‌شود (۱۱). HSCT اغلب تنها راه درمانی

برای بیماری‌های خونی بدخیم و غیربدخیم، به ویژه برای بدخیمی‌ها و بالأخص بیماری‌های عودکننده و مقاوم به درمان، است (۱۲). HSCT، یکی از مهم‌ترین راه‌کارهای درمانی برای کم‌خونی آپلاستیک، بیماری‌های متابولیک، اختلالات سیستم ایمنی و اختلالات سیستم عصبی به شمار می‌آید (۱۷-۱۳). بررسی‌های سیستماتیک و متاآنالیزهای متعددی برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی HSCT در بیماری‌های مختلف انجام شده است (۹).

در HSCT، سلول‌های خونساز و سیستم ایمنی بیمار با استفاده از دوزهای بالای شیمی‌درمانی و پرتودرمانی حذف می‌شوند و سپس با سلول‌های بنیادی فرد دیگر (آلوتژنیک، allogenic) یا از خود بیمار (اتولوگ، Autologous) جایگزین می‌شوند (۱۸). HSCT اتولوگ برای درمان بیماری‌های خود ایمنی ارجح است، زیرا HSCT آلوتژنیک عمدتاً به دلیل واکنش‌های پیوند در مقابل میزبان (Graft versus host disease; GVHD)، با مرگ و میر بالایی همراه است (۱۹).

امروزه، به دلیل سهولت در روش انجام، استفاده از HSCهای خون محیطی تا حد زیادی جایگزین استفاده از HSCهای مغز استخوان به عنوان منبع سلولی برای HSCT شده‌اند. مزایای استفاده از HSCهای جمع‌آوری شده از خون در مقایسه با HSCهای جمع‌آوری شده از مغز استخوان شامل دوره کوتاه‌تر نوتروپنی، کاهش خطر عفونت، بستری کوتاه‌تر در بیمارستان و کاهش هزینه‌ها می‌باشد (۲۰). موفقیت پیوند تا حد زیادی به تعداد و کیفیت سلول‌های $CD34^+$ و MNC بستگی دارد (۲۱). هر چه تعداد این سلول‌ها بیشتر و کیفیت آن‌ها بهتر باشد، پیوندپذیری (Engraftment) سریع‌تر است (۲۲).

اصطلاح موبیلیزاسیون توصیف فرآیندی است که طی آن HSCها از مغز استخوان به داخل خون آزاد می‌شوند. سلول‌های $CD34^+$ موبیلاز شده موجود در خون محیطی متداول‌ترین منبع سلول‌های دهنده برای HSCT است (۴). در پاسخ به شرایط مختلف می‌توان ورود این سلول‌ها به گردش خون را تحریک کرد (۲۳). یک رژیم موبیلیزاسیون ایده‌آل باید به جمع‌آوری HSCهای کافی منجر شود که باعث پیوندپذیری سریع و با دوام و هم چنین کاهش تعداد

موبیلیزاسیون استفاده شوند (۲۶). اهداکنندگان معمولاً ۴-۵ روز متوالی G-CSF دریافت می‌کنند و سپس تحت آفریزس قرار می‌گیرند که می‌تواند سلول‌های $CD34^+$ در گردش را از ۲-۴ برابر تا ۲۰ برابر افزایش دهد. موبیلیزاسیون از فردی به فرد دیگر بسیار متفاوت است (۲۸).

متأسفانه، رژیم‌های درمانی G-CSF، به ویژه در پیوند اتولوگ، در بیماران خاص مانند افراد مبتلا به سرطان یا دیابت و همچنین افراد مسن اغلب با شکست مواجه می‌شوند (۳۰). رژیم‌های موبیلیزاسیون دارای نرخ شکست ۳۰ درصدی در میان افراد سالم و نرخ شکست بیش از ۶۰ درصدی در بیماران پرخطر، مانند بیماران مبتلا به بدخیمی‌های لنفوئیدی که تحت شیمی درمانی یا پرتو درمانی قرار گرفته‌اند، هستند (۳۱). شکست در موبیلیزاسیون و جمع‌آوری مقادیر ناکافی از سلول‌های $CD34^+$ می‌تواند منجر به حذف گزینه HSCT از روند درمان بیمار یا پیوندپذیری ناکافی و در نتیجه افزایش خطر عفونت و خونریزی شود (۳۲). علاوه بر این، استفاده از G-CSF با عوارض جانبی شایعی مانند درد شدید استخوان، تب و ضعف همراه است (۳۳).

بهبود موبیلیزاسیون و کاهش عوارض ناشی از القای دارویی موبیلیزاسیون همواره یکی از مسائل مورد توجه در حوزه پیوند سلول‌های بنیادی خونساز بوده است (۳۴). از همین رو، جایگزینی یا همراهی سایر عوامل افزایش‌دهنده موبیلیزاسیون مورد بحث است. یکی از مواردی که می‌تواند موجب القای موبیلیزاسیون شود، ورزش است. اولین بار در دهه ۱۹۸۰، ورزش به عنوان یک مکانیسم غیر تهاجمی برای موبیلیزاسیون HSCها پیشنهاد شد (۳۵). تاکنون، مطالعه‌های زیادی افزایش شمارش HSCها را پس از انواع مختلف فعالیت‌های بدنی مانند قایقرانی، دویدن و دوچرخه سواری گزارش کرده‌اند (۳). هدف از مطالعه حاضر، بررسی مروری تاثیر ورزش بر موبیلیزاسیون سلول‌های بنیادی خونساز، مکانیزم‌های القای موبیلیزاسیون توسط ورزش، مقایسه تاثیر G-CSF و ورزش بر موبیلیزاسیون و امکان جایگزینی ورزش به جای روش متداول موبیلیزاسیون بود.

دفعات آفریزس می‌شود (۲۳). در هر پیوند، هدف نهایی از آفریزس بر اساس تعداد از پیش تعیین شده سلول‌های $CD34^+$ اهداکننده به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن گیرنده تعیین می‌شود که حداقل آن 2×10^6 سلول $CD34^+$ به ازای هر کیلوگرم در نظر گرفته شده است (۲۴). معمولاً اهداکننده زمانی آفریزس می‌شود که احتمال جمع‌آوری $4-4.5 \times 10^6$ سلول $CD34^+$ به ازای هر کیلوگرم وزن بدن گیرنده وجود داشته باشد (۲۵). تعداد بیشتر سلول‌های $CD34^+$ با پیوندپذیری سریع‌تر نوتروفیل‌ها و پلاکت‌ها مرتبط است (۲۶). پیوندپذیری مناسب به دستیابی به شمارش مطلق نوتروفیل بیشتر از $10^9/L$ در فاصله ۱۰-۱۲ روز پس از پیوند و شمارش پلاکت بیشتر از $10^9/L$ $20 \times$ در فاصله ۱۵-۳۰ روز پس از پیوند اتلاق می‌گردد (۲۷).

تا به امروز، دو روش اصلی برای القای موبیلیزاسیون، استفاده از سیتوکین‌ها به تنهایی یا استفاده از سیتوکین‌ها در ترکیب با شیمی درمانی است (۲۳). ترکیب سیتوکین با شیمی درمانی، موجب رسیدن به اهداف دوگانه موبیلیزاسیون و فعالیت ضد توموری می‌شود و باعث دستیابی به مقدار $CD34$ بالاتری نسبت به استفاده سیتوکین به تنهایی می‌گردد. اضافه شدن شیمی درمانی به رژیم موبیلیزاسیون، دارای معایبی از جمله نیاز به بستری شدن در بیمارستان برای انجام شیمی درمانی، قرار گرفتن بیمار در معرض عوارض جانبی و هم چنین نوتروپنی و خطر عفونت مرتبط با آن است (۲۸).

تا به امروز، فاکتور تحریک‌کننده کلنی گرانولوسیتی (Granulocyte colony stimulating factor; G-CSF) بیشترین سیتوکین مورد استفاده برای موبیلیزاسیون می‌باشد (۴). G-CSF یک فاکتور تحریک‌کننده کلنی است که توسط سلول‌های مختلف در سراسر بدن ترشح می‌شود تا تولید گرانولوسیت‌ها را تحریک کند. این فاکتور هم چنین دارای خواص موبیلیزاسیون قوی است و موجب رهاسازی سلول‌های $CD34^+$ و MNC از مغزاستخوان به خون محیطی می‌گردد (۲۹). اگر چه G-CSF عمدتاً به تنهایی استفاده می‌شود، بسیاری از اینترلوکین‌ها، کموکین‌ها یا فاکتورهای رشد خونساز نیز می‌توانند همراه با G-CSF برای القای

مواد و روش‌ها

در این مقاله مروری روایی (Narrative review)، جهت بررسی تاثیر ورزش بر موبیلیزاسیون سلول‌های بنیادی خونساز، ابتدا جستجو برای مقالات منتشر شده بین سال‌های ۱۹۹۳ تا ۲۰۲۲ در پایگاه‌های اطلاعاتی انگلیسی و فارسی زبان انجام شد. جستجو بر اساس کلید واژه‌های مطابق با MeSH و در پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed، Cochrane، Science Direct، Medline، Google scholar صورت پذیرفت. کلمات کلیدی شامل Hematopoietic stem cell transplantation، mobilization و Exercise و معادل فارسی آن‌ها بود. بر این اساس، جمعاً ۱۱۹ مقاله تا پایان نوامبر ۲۰۲۲ استخراج شد. از این میان ۳۸ مقاله به علت در دسترس نبودن متن کامل مقاله به زبان فارسی یا انگلیسی، نوع طراحی مطالعه یا کم بودن حجم نمونه از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۶۳ مقاله که به روزتر و پر استنادتر بودند و معیارهای لازم را داشتند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. تمامی مقاله‌های تحقیقاتی که در آن‌ها تاثیر ورزش بر موبیلیزاسیون سلول‌های بنیادی مورد بررسی قرار گرفته بود، صرف نظر از به روز بودن مقاله یا تعداد استنادهای آن‌ها، مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

از آن جایی که اغلب اهداکنندگان اتولوگ سطح آمادگی بدنی نسبتاً پایینی دارند، تحمل ورزش در چنین افرادی سؤال برانگیز است (۳۰). مطالعه‌های بالینی متعددی نشان داده‌اند که مداخلات ورزشی در بیماران تحت HSCT ایمن و امکان‌پذیر است (۳۶). این بیماران می‌توانند در طیفی از برنامه‌های ورزشی با شدت کم تا زیاد شرکت کنند (۳۷). شواهد هم‌چنین نشان می‌دهد که ورزش در مراحل مختلف درمان سرطان، از جمله در بیماران دچار نقص ایمنی، مفید است (۳۸). به‌علاوه، از کاهش کیفیت زندگی جلوگیری می‌کند و موجب بهبود قابل توجهی در توان بدنی بیماران نیز می‌شود (۳۹). انجام دستورالعمل‌های ورزشی با شدت بالاتر نیز در بیماران تحت پیوند اتولوگ به خوبی تحمل شده‌اند که نشان می‌دهد این دستورالعمل‌ها در افراد غیر

سالم نیز قابل اجرا هستند. علاوه بر این، ورزش می‌تواند موجب ارتقای موبیلیزاسیون HSCها در افراد کاندید HSCT اتولوگ به همان اندازه افراد عادی شود. در واقع مطالعه‌ها نشان دادند که حتی افرادی که در موبیلیزاسیون با G-CSF با شکست روبه‌رو می‌شدند، به کمک ورزش می‌توانند HSCهای کافی را برای جمع‌آوری یک پیوند موفق، موبیلایز کنند (۳۰).

شواهد زیادی نشان می‌دهد که ورزش تعداد سلول‌های بنیادی/پیش‌ساز خونساز را در مغز استخوان و خون محیطی افزایش می‌دهد (۴۰). با این حال، اکثر مطالعه‌ها تاثیر ورزش را در افراد سالم و پس از ورزش شدید یا متوسط بررسی کرده‌اند (۴۱، ۴۰). این تاثیر در میان مردان و زنان، جمعیت جوان و مسن و ورزش شدید یا متوسط یکسان بوده است (۴۳، ۴۲). به همین جهت ورزش به عنوان یک کمک بالقوه برای ارتقای جمع‌آوری HSCها از خون محیطی اهداکنندگان برای HSCT معرفی شده است (۴۴).

اگر چه افزایش موبیلیزاسیون HSCها پس از ورزش ثابت شده است، میزان و مدت زمان ماندگاری این افزایش مورد بحث است. موریسی و همکارانش گزارش کردند که ورزش تعداد سلول‌های CD34⁺ در گردش را دو برابر می‌کند (۴۵). در حالی که شادی و همکارانش افزایش ۳/۱ برابری، بن سیگنور و همکارانش افزایش ۳-۴ برابری و می‌یر و همکارانش افزایش ۴ برابری را گزارش کردند (۴۸-۴۶).

در تمامی مطالعه‌ها افزایش سلول‌های CD34⁺ در خون محیطی به دنبال ورزش گذرا بوده است و پس از مدت کوتاهی به مقادیر اولیه باز گشته است (۴۰، ۳۵). اگر چه تمامی مطالعه‌ها افزایش شمارش سلول‌های CD34⁺ را بلافاصله پس از پایان ورزش نشان می‌دهند، اما گزارش‌ها در مورد مدت زمان بالا ماندن این سلول‌ها پس از اتمام ورزش از چند دقیقه تا چند ساعت و حتی یک روز متغیر است (۴۷، ۴۹-۵۱). این افزایش گذرا می‌تواند به دلیل موبیلیزاسیون سلول‌های متمایزتر در جمعیت سلول‌های HSC یا به علت حذف سریع این سلول‌ها از گردش خون برای کمک به ترمیم آسیب بافتی ناشی از ورزش باشد (۳).

تیجسن و همکارانش مشاهده کردند که شمارش سلول‌های $CD34^+$ در خون محیطی افراد کم‌تحرک (کمتر از ۱ ساعت ورزش در هفته) و افراد پرتحرک (بیش از ۸ ساعت ورزش در هفته) تفاوتی نداشت (۴۳). به طور مشابه، واردین و همکارانش نیز هیچ تفاوتی در شمارش سلول‌های $CD34^+$ در خون محیطی افراد کم‌تحرک و پرتحرک گزارش نکردند (۴۲).

تمرینات تناوبی و هوازی با تقویت و استقامت عضلات تنفسی می‌تواند موجب بهبود عملکرد ریوی شود (۶۰). با این حال، محمد نادر شلبی و همکارانش گزارش کردند که تعداد سلول‌های $CD34^+$ در خون محیطی پس از ورزش بی‌هوازی نسبت به ورزش هوازی افزایش بیشتری یافته است که علت آن احتمالاً استرس بیشتر در طول ورزش بی‌هوازی بوده است (۶۱). در مقابل برخی از مطالعه‌ها نیز بیانگر عدم تاثیر معنادار ورزش بر موبیلیزاسیون بوده‌اند (۴۱).

بحث

همان طور که بررسی مطالعه‌های گذشته نشان داده است، ورزش و به ویژه ورزش متوسط و شدید می‌تواند موجب القای موبیلیزاسیون سلول‌های بنیادی خونساز و افزایش تعداد سلول‌های تک‌هسته‌ای و سلول‌های $CD34^+$ در خون محیطی شود. با توجه به یافته‌های موجود، در این بخش مکانیزم‌های القای موبیلیزاسیون توسط ورزش مورد بحث قرار می‌گیرد. تاثیر پیچیده ورزش بر بدن، شناسایی مکانیزم‌های دقیق مسئول موبیلیزاسیون را دشوار می‌کند (۶۲). ورزش شدید با درجات مختلفی از آسیب عضلانی و التهاب همراه است که موجب افزایش سلول‌های خونساز در خون محیطی می‌شود (۶۳، ۴۰). به علاوه، حضور HSC در ماهیچه‌های اسکلتی حیوانات نشان دهنده یک رابطه عملکردی بین ورزش و بخش خونساز است (۶۴). آسیب بافتی ناشی از ورزش موجب برداشت HSC از گردش خون برای کمک به ترمیم بافت می‌گردد (۴۶). این سلول‌ها با مشارکت در رگ‌زایی، تمایز به سلول‌های ایمنی بافتی، یا از طریق عوامل پاراکرین به ترمیم بافت عضلات کمک می‌کنند (۴۰). ورزش موجب بروز هیپوکسی در بدن

بنابراین به نظر می‌رسد زمان ایده‌آل برای جمع‌آوری این سلول‌ها بلافاصله بعد از ورزش است (۳۰). تاثیر ورزش ممکن است به شدت تمرینات ورزشی وابسته باشد (۴۲). اولین بار، در سال ۱۹۷۸، مشخص شد که یک جلسه ورزش شدید می‌تواند مقدار سلول‌های $CD34^+$ را در خون محیطی تا چهار برابر افزایش دهد (۵۲). سایر مطالعه‌ها نیز بیانگر تاثیر ورزش شدید بر موبیلیزاسیون هستند (۵۵-۵۳، ۴۷، ۴۵، ۴۳، ۳۰، ۲۵). اگر چه اغلب یافته‌ها بر تاثیر ورزش استقامتی طولانی مدت بر موبیلیزاسیون تاکید دارند (۵۷، ۵۶)، بارت و همکارانش گزارش کردند که حتی ورزش شدید در مدت زمان کوتاه نیز می‌تواند موجب افزایش سلول‌های $CD34^+$ در خون محیطی شود (۵۲). با این حال، مطالعه‌ها پیشنهاد می‌کنند که HSCهای اولیه به ورزش شدید پاسخ نمی‌دهند و ورزش احتمالاً جمعیت متمایزتری از HSC را موبیلاز می‌کند و ابتدایی‌ترین جمعیت HSCها، تحت تاثیر ورزش شدید قرار نمی‌گیرند (۴۵). از طرفی، چنگ و همکارانش افزایش موبیلیزاسیون تحت تاثیر فعالیت بدنی با شدت کم را در بیماران پیوندی نشان دادند (۵۸).

در برخی از مطالعه‌ها تاثیر ورزش شدید، متوسط و آهسته بر موبیلیزاسیون مورد مقایسه قرار گرفت. به عنوان مثال، بن سیگنور و همکارانش شمارش HSCها پس از دوی مارتن و دوی ۱۵۰۰ متر را مقایسه کردند و مشاهده نمودند که HSCها پس از دوی ۱۵۰۰ متر افزایش بیشتری نشان دادند (۵۹). آقا و همکارانش مشاهده کردند که پس از ۱۵ دقیقه ورزش شدید در مقایسه با ۱۵ دقیقه ورزش متوسط، تعداد بیشتری از سلول‌های $CD34^+$ به خون موبیلاز می‌شود (۲۵). بیکر و همکارانش (۲۰۱۷) گزارش کردند که سلول‌های $CD34^+$ در خون پس از یک دوره کامل دوچرخه‌سواری با حداکثر توان (Peak work rate) ۷۰٪، افزایش ۲/۵ برابری داشتند اما پس از دوچرخه‌سواری با حداکثر توان ۳۰٪ هیچ تغییری مشاهده نشد. کاهش توانایی ورزش آهسته در القای موبیلیزاسیون نشان می‌دهد که شدت ورزش بسیار مهم‌تر از کل کار است (۳۰).

ورزش مداوم و یک جلسه ورزش، می‌تواند شمارش HSCهای در گردش را به یک میزان افزایش دهد (۵۱).

می‌شود که باعث فعالیت لاکتات دهیدروژناز و متعاقباً افزایش شمارش سلول‌های $CD34^+$ می‌گردد (۶۵). ورزش با افزایش مداوم برون‌ده قلبی و افزایش فشار خون همراه است که با افزایش تنش برشی همودینامیک موبیلیزاسیون HSC را تسهیل می‌نماید (۶۶).

ورزش موجب تغییرات زیادی در فاکتورهایی در خون محیطی می‌شود. به عنوان مثال، ورزش باعث افزایش گلبول‌های سفید خون به ویژه نوتروفیل، افزایش هورمون‌هایی مانند کورتیزول و کاتکول‌آمین‌ها، افزایش سیتوکین‌های مانند اینترلوکین-۶ (IL-6; Interleukin-6)، IL-1، G-CSF، فاکتور نکروز تومور- α (Tumor necrosis factor- α ; TNF- α) و لیگاند $flt3$ ، و افزایش فاکتورهای رشد مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor; VEGF) در خون محیطی می‌شود (۶۷-۶۹). به طور مشابه، مطالعه پیشین ما نشان داد که یک دوره ۸ هفته‌ای تمرینات هوازی موجب افزایش معنادار TNF α در گروه آزمایش گردید (۷۰). علاوه بر این، هم VO_2^{max} و هم ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل در پاسخ به فعالیت‌های ورزشی منظم افزایش می‌یابد (۷۱).

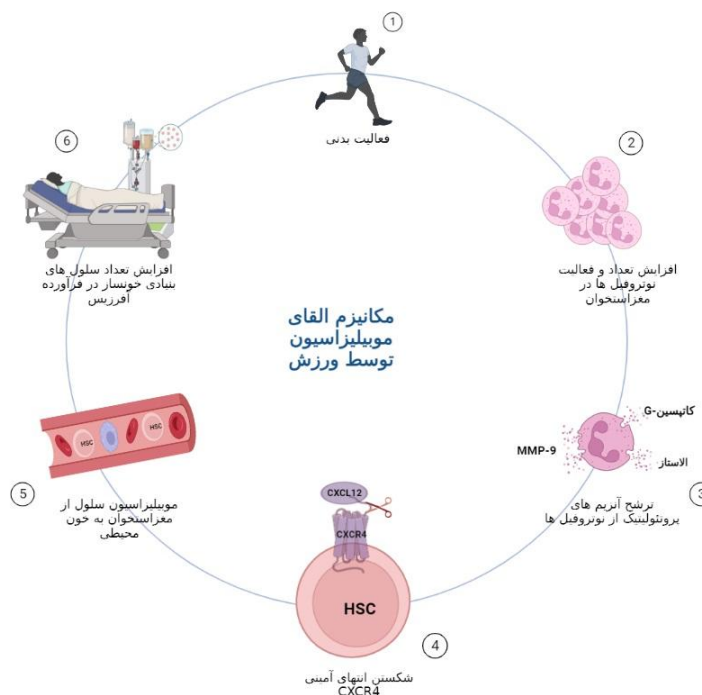
اگر چه ورزش موجب افزایش سطوح G-CSF پلاسما می‌گردد، اما افزایش G-CSF در گردش مسئول موبیلیزاسیون HSC نیست. بیشترین موبیلیزاسیون HSC به دنبال ورزش زمانی رخ می‌دهد که هنوز سطوح G-CSF افزایش نیافته است. موبیلیزاسیون HSC بسیار سریع و در طول ورزش یا بلافاصله پس از اتمام آن افزایش می‌یابد، در حالی که تاثیر G-CSF بر خروج HSC از مغز استخوان ممکن است چند روز طول بکشد (۲۵).

CXCR4 یک گیرنده کموکاینی (Chemokine receptor) است که بر روی سلول‌های دندریتیک (Dendritic cells)، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های عصبی، MSCها و HSCها بیان می‌شود (۲۸). سلول‌های پیش‌ساز خون‌ساز، CXCR4 را تنها در مراحل اولیه تمایز خود و تا زمان معینی بیان می‌کنند. اتصال CXCR4 به لیگاند خود، CXCL12 (Stromal derived factor-1 α ; SDF-1 α)، در سطح سلول‌های استرومایی مغز استخوان موجب استقرار HSCها

در نیچ خود می‌گردد. تمایز سلول‌های خون‌ساز موجب کاهش CXCR4 و در نتیجه قطع اتصال به CXCL12 سلول‌های استرومایی می‌شود که نهایتاً به آزاد شدن سلول‌های خونساز به خون محیطی منجر می‌گردد (۴۰). بر هم خوردن محور CXCL12/CXCR4 باعث افزایش موبیلیزاسیون سلول‌های HSC از مغز استخوان به جریان خون می‌شود. به طور مثال افزایش سطح پلاسمایی CXCL12 یا استفاده از آنتاگونیست‌های CXCR4 مثل AMD3100 می‌تواند به روند موبیلیزاسیون کمک کند. G-CSF باعث آزاد شدن آنزیم‌های پروتئولیتیک از نوتروفیل‌ها می‌شود. آنزیم‌های پروتئولیتیک مانند الاستاز (Elastase)، کاتپسین-G (Cathepsin-G) و ماتریکس متالوپروتئیناز (matrix metalloproteinase) با قطع کردن انتهای آمینی SDF-1 موجب غیرفعال شدن آن می‌شوند. فعال‌سازی MMP-9 یک امر ضروری در فرآیند موبیلیزاسیون است؛ چنان که موبیلیزاسیون HSCها پس از تزریق G-CSF در موش‌های فاقد MMP-9 به طور قابل توجهی مختل است. MMP-9 سلول‌های بنیادی را تحریک می‌کند تا از نیچ مغز استخوان به ناحیه عروقی مهاجرت کنند (۷۲) (شکل ۱). ورزش نیز موجب افزایش تعداد و فعالیت نوتروفیل‌ها می‌گردد که با آزاد نمودن MMP-9 موجب القای موبیلیزاسیون می‌شود (۷۳).

ترشح کاتکول‌آمین‌ها در حین و بعد از ورزش به صورت کاملاً مستقل از G-CSF، موبیلیزاسیون HSCها را افزایش می‌دهد (۲۵). اتصال کاتکول‌آمین‌ها به گیرنده‌های بتا دو - آدرنژیک موجب القای سیگنال‌های آدرنژیک می‌شود که موجب کاهش بیان CXCR4 و CXCL12 می‌گردد (۷۴). استفاده از کاتکول‌آمین‌ها در ترکیب با تزریق G-CSF نتایج مثبتی را نشان داده است (۷۵).

فاکتور سلول‌های بنیادی (Stem cell factor; SCF) سیتوکینی است که توسط انواع مختلف سلول، به ویژه سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها و MSCها ترشح می‌شود (۷۶). این سیتوکین به گیرنده CD117 (c-kit) در سطح سلول‌های خونساز متصل می‌شود و به عنوان یک مسیر جانبی برای تحریک موبیلیزاسیون HSC عمل می‌کند.



شکل ۱: فعالیت بدنی موجب افزایش تعداد و فعالیت نوتروفیل‌ها در مغز استخوان می‌شود. نوتروفیل‌های فعال شده آنزیم‌های پروتئولیتیک مانند الاستاز، کاتپسین - G و MMP-9 را از گرانول‌های خود آزاد می‌نمایند که موجب شکست انتهای آمینی رستپور CXCR4 روی سطح سلول‌های بنیادی خونساز و جدا شدن آن از لیگاندش CXCL12 می‌گردد. بر هم خوردن محور CXCR4-CXCL12 باعث جدا شدن HSCها از نیچ مغز استخوان و موبیلیزاسیون آن به خون محیطی می‌گردد که در نهایت شمارش HSCها را در خون محیطی اهداکننده و فرآورده آفریزس افزایش می‌دهد.

پرداخت تحلیلی موضوع:

اگر چه نمی‌توان القای موبیلیزاسیون توسط ورزش را جایگزین استفاده از G-CSF اگزوزن نمود، اما به عنوان یک روش کمکی برای هم‌افزایی با G-CSF کاربرد دارد.

چشم‌انداز آینده:

در آینده می‌توان از ورزش به منظور کاهش مدت زمان آفریزس برای رسیدن به شمارش کافی سلول‌های $CD34^+$ مورد نیاز برای پیوند، به ویژه در شرایط اختلاف وزنی زیاد بین اهداکننده و گیرنده، استفاده نمود. علاوه بر این، استفاده از ورزش می‌تواند منجر به تجویز دوزهای پایین‌تر G-CSF شود که به طور بالقوه شدت عوارض جانبی را کاهش دهد و همچنین از نیاز به مداخلات دارویی بیشتر

تماس طولانی مدت سلول‌های $CD34^+$ با SCF باعث آماده‌سازی این سلول‌ها به منظور مهاجرت خودبه‌خودی به سمت شیب گرایان CXCL12 می‌شود (۷۷).

موبیلیزاسیون HSCها با ورزش در مقایسه با مداخلات دارویی مانند G-CSF نسبتاً کم است (۲۵). ورزش شدید موجب موبیلیزاسیون ۱-۲ سلول $CD34^+$ در هر لیتر می‌شود؛ در حالی که، G-CSF موجب موبیلیزاسیون ۱۰ تا ۲۰ سلول $CD34^+$ در هر لیتر و ترکیب G-CSF و Plerixafor موجب موبیلیزاسیون ۴۰ سلول $CD34^+$ در هر لیتر می‌گردد (۸۱-۷۸، ۳۰). علاوه بر این، G-CSF باعث افزایش مداوم تعداد $CD34^+$ در گردش می‌شود، در حالی که ورزش فقط به طور موقت تعداد HSCهای در گردش را افزایش می‌دهد (۴۰).

(مانند Plerixafor) جلوگیری می‌کند.

نتیجه‌گیری

بررسی مطالعه‌های صورت گرفته بر روی میزان موبیلیزاسیون سلول‌های بنیادی خونساز پس از ورزش‌های مختلف با شدت‌های متفاوت نشان داد که پس از انجام ورزش متوسط و شدید، تعداد سلول‌های $CD34^+$ (سلول‌های بنیادی خونساز) به صورت معناداری افزایش می‌یابد. اگر چه اغلب مطالعه‌ها تاثیر ورزش را بر افزایش موبیلیزاسیون HSCها تایید می‌نمایند، اما میزان این افزایش زیاد نیست و تعداد این سلول‌ها نیز برای مدت زمان زیادی در خون محیطی بالا باقی نمی‌ماند. ورزش با افزایش ترشح

آنزیم‌های پروتئولیتیک هم‌چون الاستاز و ماتریکس متالوپروتئیناز باعث بر هم زدن محور CXCL12/CXCR4، و در نهایت موجب افزایش موبیلیزاسیون سلول‌های HSC از مغز استخوان به جریان خون می‌شود.

تشکر و قدردانی

از ریاست و پرسنل محترم مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز و بخش پیوند مغز استخوان بیمارستان طالقانی و دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران که امکان انجام این مطالعه را فراهم آوردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

References:

- Majhail NS. How to Perform Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cardio Oncology* 2021; 3(5): 742-6.
- Dzierzak E, Bigas A. Blood development: hematopoietic stem cell dependence and independence. *Cell Stem Cell* 2018; 22(5): 639-51.
- Boppart MD, De Lisio M, Witkowski S. Exercise and stem cells. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; 135: 423-56.
- Chang HH, Liou YS, Sun DS. Hematopoietic stem cell mobilization. *Tzu Chi Med J* 2022; 34(3): 270-5.
- Bhattacharya D, Czechowicz A, Ooi AL, Rossi DJ, Bryder D, Weissman IL. Niche recycling through division-independent egress of hematopoietic stem cells. *J Exp Med* 2009; 206(12): 2837-50.
- Kröpfl JM, Stelzer I, Mangge H, Pekovits K, Fuchs R, Allard N, *et al.* Exercise-induced norepinephrine decreases circulating hematopoietic stem and progenitor cell colony-forming capacity. *PLoS One* 2014; 9(9): e106120.
- Kroepfl JM, Pekovits K, Stelzer I, Fuchs R, Zelzer S, Hofmann P, *et al.* Exercise increases the frequency of circulating hematopoietic progenitor cells, but reduces hematopoietic colony-forming capacity. *Stem Cells Dev* 2012; 21(16): 2915-25.
- Eliasson P, Rehn M, Hammar P, Larsson P, Sirenko O, Flippin LA, *et al.* Hypoxia mediates low cell-cycle activity and increases the proportion of long-term-reconstituting hematopoietic stem cells during in vitro culture. *Exp Hematol* 2010; 38(4): 301-10. e2.
- Simpson E, Dazzi F. Bone marrow transplantation 1957-2019. *Front Immunol* 2019; 10: 1246.
- Thomas ED, Lochte Jr HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957; 257(11): 491-6.
- Niederwieser D, Baldomero H, Bazuaye N, Bupp C, Chaudhri N, Corbacioglu S, *et al.* One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica* 2022; 107(5): 1045-53.
- Ji C-h, Dai R-c, Wu H-t, Li Q-s, Liu S, He P-j, *et al.* Efficacy and safety of hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies: A protocol for an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Medicine: Case Reports and Study Protocols*. 2021;2(12):e017.
- Iftikhar R, Anwer F, Neupane K, Rafae A, Mahmood SK, Ghafoor T, *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: current indications and transplant strategies. *Blood Rev* 2021; 47: 100772.
- Tan EY, Boelens JJ, Jones SA, Wynn RF. Hematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism. *Front Pediatr* 2019; 7: 433.
- Alexander T, Greco R, Snowden JA. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease. *Annu Rev Med* 2021; 72: 215-28.
- Kang E, Gennery A. Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiencies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014; 28(6): 1157-70.
- de Vasconcelos P, Lacerda JF. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Neurological Disorders: A Focus on Inborn Errors of Metabolism. *Front Cell Neurosci* 2022; 16: 895511.
- Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol* 2019; 26(3): 187-91.
- Ozdemir ZN, Bozdağ SC. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci* 2018; 57(2): 163-7.

- 20- Amouzegar A, Dey BR, Spitzer TR. Peripheral blood or bone marrow stem cells? Practical considerations in hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med Rev* 2019; 33(1): 43-50.
- 21- Wilk CM, Manz MG, Boettcher S. Clonal hematopoiesis in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 2021; 28(2): 94-100.
- 22- Körbling M, Freireich EJ. Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117(24): 6411-6.
- 23- Luo C, Wang L, Wu G, Huang X, Zhang Y, Ma Y, *et al.* Comparison of the efficacy of hematopoietic stem cell mobilization regimens: a systematic review and network meta-analysis of preclinical studies. *Stem Cell Res Ther* 2021; 12(1): 1-19.
- 24- Luo C, Wu G, Huang X, Zhang Y, Ma Y, Huang Y, *et al.* Efficacy of hematopoietic stem cell mobilization regimens in patients with hematological malignancies: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Res Ther* 2022; 13(1): 1-19.
- 25- Agha NH, Baker FL, Kunz HE, Graff R, Azadan R, Dolan C, *et al.* Vigorous exercise mobilizes CD34+ hematopoietic stem cells to peripheral blood via the β 2-adrenergic receptor. *Brain Behav Immun* 2018; 68: 66-75.
- 26- Menendez-Gonzalez JB, Hoggatt J. Hematopoietic Stem Cell Mobilization: Current Collection Approaches, Stem Cell Heterogeneity, and a Proposed New Method for Stem Cell Transplant Conditioning. *Stem Cell Rev Rep* 2021; 17(6): 1939-53.
- 27- Chen J, Wang H, Zhou J, Feng S. Advances in the understanding of poor graft function following allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Ther Adv Hematol* 2020; 11: 2040620720948743.
- 28- Devine H, Tierney DK, Schmit-Pokorny K, McDermott K. Mobilization of hematopoietic stem cells for use in autologous transplantation. *Clin J Oncol Nurs* 2010; 14(2): 212-22.
- 29- Theyab A, Algahtani M, Alsharif KF, Hawsawi YM, Alghamdi A, Alghamdi A, *et al.* New insight into the mechanism of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) that induces the mobilization of neutrophils. *Hematology* 2021; 26(1): 628-36.
- 30- Baker JM, Nederveen JP, Parise G. Aerobic exercise in humans mobilizes HSCs in an intensity-dependent manner. *J Appl Physiol* 2017; 122(1): 182-90.
- 31- Chen J, Lazarus HM, Dahi PB, Avecilla S, Giral SA. Getting blood out of a stone: Identification and management of patients with poor hematopoietic cell mobilization. *Blood Rev* 2021; 47: 100771.
- 32- Kong Y. Poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation—an old complication with new insights☆. *Semin Hematol* 2019; 56(3): 215-220.
- 33- Brockmann F, Kramer M, Bornhäuser M, Ehninger G, Hölig K. Efficacy and side effects of granulocyte collection in healthy donors. *Transfus Med Hemother* 2013; 40(4): 258-64.
- 34- Giral S, Costa L, Schriber J, DiPersio J, Maziarz R, McCarty J, *et al.* Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(3): 295-308.
- 35- Schmid M, Kroepfl JM, Spengler CM. Changes in circulating stem and progenitor cell numbers following acute exercise in healthy human subjects: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Rev Rep* 2021; 17(4): 1091-120.
- 36- Wiskemann J, Huber G. Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(4): 321-9.
- 37- Aziz JA, Smith C, Slobodian M, Du I, Shorr R, De Lisio M, *et al.* Impact of exercise training on hematological outcomes following hematopoietic cell transplantation: a scoping review. *Clin Invest Med* 2021; 44(2): E19-26.
- 38- Chamorro-Viña C, Guilcher GM, Khan FM, Mazil K, Schulte F, Wurz A, *et al.* EXERCISE in pediatric autologous stem cell transplant patients: a randomized controlled trial protocol. *BMC Cancer* 2012; 12(1): 1-12.
- 39- do Lago ASD, Zaffarani C, Mendonça JFB, Moran CA, Costa D, Gomes ELdFD. Effects of physical exercise for children and adolescents undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Transfus Cell Ther* 2021; 43(3): 313-23.
- 40- Niemiro GM, Parel J, Beals J, Van Vliet S, Paluska SA, Moore DR, *et al.* Kinetics of circulating progenitor cell mobilization during submaximal exercise. *J Appl Physiol* 2017; 122(3): 675-82.
- 41- Keser I, Suyani E, Aki SZ, Sucak AGT. The positive impact of regular exercise program on stem cell mobilization prior to autologous stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci* 2013; 49(2): 302-6.
- 42- Wardyn GG, Rennard SI, Brusnahan SK, McGuire TR, Carlson ML, Smith LM, *et al.* Effects of exercise on hematological parameters, circulating side population cells, and cytokines. *Exp Hematol* 2008; 36(2): 216-23.
- 43- Thijssen DH, Vos JB, Verseyden C, Van Zonneveld AJ, Smits P, Sweep FC, *et al.* Haematopoietic stem cells and endothelial progenitor cells in healthy men: effect of aging and training. *Aging Cell* 2006; 5(6): 495-503.
- 44- Emmons R, Niemiro GM, De Lisio M. Exercise as an adjuvant therapy for hematopoietic stem cell mobilization. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 7131359.
- 45- Morici G, Zangla D, Santoro A, Pelosi E, Petrucci E, Gioia M, *et al.* Supramaximal exercise mobilizes hematopoietic progenitors and reticulocytes in athletes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289(5): R1496-503.
- 46- Shady KA, Shehata AM, Ebrahim AS. Impact of Acute Exercise by Yo-Yo Intermittent Recovery Test on Hematopoietic Stem Cells, Muscle Damage and Inflammations Markers in Football Players. *The Scientific Journal of Physical Education and Sports Sciences* 2020; 39(1): 1-14.
- 47- Bonsignore MR, Morici G, Santoro A, Pagano M, Cascio L, Bonanno A, *et al.* Circulating hematopoietic progenitor cells in runners. *J Appl Physiol* 2002; 93(5): 1691-7.
- 48- Meyer T, Gabriel H, Rätz M, Müller HJ, Kindermann

- W. Anaerobic exercise induces moderate acute phase response. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(4): 549-55.
- 49- Brightman A, Heal J. Exercise and circulating hematopoietic progenitor cells (CFU-GM) in humans. *Transfusion* 1987; 27(2): 155-8.
 - 50- Jootar S, Chaisiripoomkere W, Thaikla O, Kaewborworn M. Effect of running exercise on hematological changes, hematopoietic progenitor cells (CFU-GM) and fibrinolytic system in humans. *J Med Assoc Thai* 1992; 75(2): 94-8.
 - 51- Möbius-Winkler S, Hilberg T, Menzel K, Golla E, Burman A, Schuler G, *et al.* Time-dependent mobilization of circulating progenitor cells during strenuous exercise in healthy individuals. *J Appl Physiol* 2009; 107(6): 1943-50.
 - 52- Barrett A, Longhurst P, Sneath P, Watson J. Mobilization of CFU-C by exercise and ACTH induced stress in man. *Exp Hematol* 1978; 6(7): 590-4.
 - 53- Zaldivar F, Eliakim A, Radom-Aizik S, Leu SY, Cooper DM. The effect of brief exercise on circulating CD34+ stem cells in early and late pubertal boys. *Pediatr Res* 2007; 61(4): 491-5.
 - 54- Van Craenenbroeck EM, Vrints CJ, Haine SE, Vermeulen K, Goovaerts I, Van Tendeloo VF, *et al.* A maximal exercise bout increases the number of circulating CD34+/KDR+ endothelial progenitor cells in healthy subjects. Relation with lipid profile. *J Appl Physiol* 2008; 104(4): 1006-13.
 - 55- Emmons R, Niemiro GM, Owolabi O, De Lisio M. Acute exercise mobilizes hematopoietic stem and progenitor cells and alters the mesenchymal stromal cell secretome. *J Appl Physiol* 2016; 120(6): 624-32.
 - 56- De Lisio M, Baker JM, Parise G. Exercise promotes bone marrow cell survival and recipient reconstitution post-bone marrow transplantation, which is associated with increased survival. *Exp Hematol* 2013; 41(2): 143-54.
 - 57- Baker J, De Lisio M, Parise G. Endurance exercise training promotes medullary hematopoiesis. *FASEB J* 2011; 25(12): 4348-57.
 - 58- Pan HC. Retraction: The effect of exercise on mobilization of hematopoietic progenitor cells involved in the repair of sciatic nerve crush injury. *J Neurosurg* 2015; 123(6): 1607.
 - 59- Bonsignore MR, Morici G, Riccioni R, Huertas A, Petrucci E, Veca M, *et al.* Hemopoietic and angiogenic progenitors in healthy athletes: different responses to endurance and maximal exercise. *J Appl Physiol* 2010; 109(1): 60-7.
 - 60- Moradians V, Rahimi A, Javad Moosavi SA, Sahebkar Khorasani FS, Mazaherinejad A, Mortezaade M, *et al.* Effect of eight-week aerobic, resistive, and interval exercise routines on respiratory parameters in non-athlete women. *Tanaffos* 2016; 15(2): 96-100.
 - 61- Shalaby MN, Sakoury MMA. Effect of different exercise intensities on CD34+ stem cells and physiological variables parameters. *Life Sci J* 2017; 14(1): 104-10.
 - 62- De Lisio M, Parise G. Characterization of the effects of exercise training on hematopoietic stem cell quantity and function. *J Appl Physiol* 2012; 113(10): 1576-84.
 - 63- Krüger K, Pilat C, Schild M, Lindner N, Frech T, Muders K, *et al.* Progenitor cell mobilization after exercise is related to systemic levels of G-CSF and muscle damage. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25(3): e283-e91.
 - 64- LaBarge MA, Blau HM. Biological progression from adult bone marrow to mononucleate muscle stem cell to multinucleate muscle fiber in response to injury. *Cell* 2002; 111(4): 589-601.
 - 65- Egan K, Singh V, Gidron A, Mehta J. Correlation between serum lactate dehydrogenase and stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(10): 931-4.
 - 66- Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the regulation of immune functions. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; 135: 355-80.
 - 67- Smith L, Anwar A, Fragen M, Rananto C, Johnson R, Holbert D. Cytokines and cell adhesion molecules associated with high-intensity eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol* 2000; 82(1): 61-7.
 - 68- Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Exercise and interleukin-6. *Curr Opin Hematol* 2001; 8(3): 137-41.
 - 69- Pedersen BK, Ostrowski K, Rohde T, Bruunsgaard H. The cytokine response to strenuous exercise. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76(5): 505-11.
 - 70- Rahimi A, Hojjat S, Besharati A, Shokrgozar A, Masoumi S. The effect of an Aerobic exercise on IL6, CRP and TNF α concentration in women. *Annals of Biological Research* 2012; 3(1): 125-31.
 - 71- Rahimi A, Kasbparast Jr M, Shokrgozar A. Aerobic capacity and Antioxidant profile in asthma patients. *Biological Forum* 2014; 6(2): 509-13.
 - 72- Heissig B, Hattori K, Dias S, Friedrich M, Ferris B, Hackett NR, *et al.* Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell* 2002; 109(5): 625-37.
 - 73- Schobersberger W, Hobisch-Hagen P, Fries D, Wiedermann F, Rieder-Scharinger J, Villiger B, *et al.* Increase in immune activation, vascular endothelial growth factor and erythropoietin after an ultramarathon run at moderate altitude. *Immunobiology* 2000; 201(5): 611-20.
 - 74- Cancelas JA, Williams DA. Stem cell mobilization by β 2-agonists. *Nat Med* 2006; 12(3): 278-9.
 - 75- Katayama Y, Battista M, Kao WM, Hidalgo A, Peired AJ, Thomas SA, *et al.* Signals from the sympathetic nervous system regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow. *Cell* 2006; 124(2): 407-21.
 - 76- Lennartsson J, Rönnstrand L. Stem cell factor receptor/c-Kit: from basic science to clinical implications. *Physiol Rev* 2012; 92(4): 1619-49.
 - 77- Cheng M, Zhou J, Wu M, Boriboun C, Thorne T, Liu T, *et al.* CXCR4-mediated bone marrow progenitor cell maintenance and mobilization are modulated by c-kit activity. *Circ Res* 2010; 107(9): 1083-93.
 - 78- Vaughn ML, Waller EK. Monitoring blood for CD34+ cells to determine timing of Hematopoietic Progenitor Cells Apheresis. *Methods Mol Biol* 2012; 904: 79-83.
 - 79- Stroncek D, Clay M, Herr G, Smith J, Jaszcz W, Ilstrup S, *et al.* The kinetics of G-CSF mobilization of CD34+ cells in healthy people. *Transfus Med* 1997; 7(1): 19-24.
 - 80- Lee S, Im SA, Yoo ES, Nam EM, Lee MA, Ahn JY, *et al.* Mobilization kinetics of CD34+ cells in association

- with modulation of CD44 and CD31 expression during continuous intravenous administration of G-CSF in normal donors. *Stem Cells* 2000; 18(4): 281-6.
- 81- Cashen A, Lopez S, Gao F, Calandra G, MacFarland R, Badel K, *et al.* A phase II study of plerixafor (AMD3100) plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization in patients with Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(11): 1253-61.

Review Article

Reviewing the effect of exercise on hematopoietic stem cell mobilization

Hedayati S.¹, Rahimi A.R.¹, Aghaei F.¹, Mohsenzadeh M.¹

¹Department of Exercise Physiology. Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

Abstract

Background and Objectives

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a promising treatment for the hematological disease. Although bone marrow is the major source of hematopoietic stem cells (HSCs), there is a small compartment of these cells in peripheral blood. Mobilization is the process of HSCs release into the peripheral blood, induced by several physiological and pharmaceutical factors. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is the main exogenous drug for mobilization induction. The exercise is a non-invasive approach for mobilization stimulation.

Materials and Methods

In this review, we searched the keywords of hematopoietic stem cell transplantation, mobilization, and exercise in reliable databases, including Google Scholar, PubMed, Scopus, and Elsevier. We selected the most relevant ones among potential candidates. Among the 98 selected articles, 63 articles met the necessary criteria and were evaluated.

Results

Exercise is safe and feasible in patients undergoing HSCT and can induce a 2-4 fold increase in peripheral blood HSC quantity. However, the influence is transient and drops back to baseline shortly after the exercise. Studies suggested that exercise-induced mobilization is intensity-dependent, and higher-intensity exercise induces mobilization more effectively than lower intensity.

Conclusions

As the exercise's effect is transient and insufficient compared to G-CSF, it cannot fully replace the exogenous G-CSF therapy in the clinic. However, it can be applied along with G-CSF as an adjuvant therapy to help with reducing apheresis time and duration, decreasing G-CSF dose and its related side effects, and preventing extra pharmaceutical interventions.

Key words: Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Exercise, G-CSF

Received: 7 Jan 2023

Accepted: 1 Mar 2023

Correspondence: Rahimi A.R., PhD of Exercise Physiology. Karaj Branch, Islamic Azad University. Postal code: 313-31483, Karaj, Iran. Tel: (+98261) 4418143-9; Fax: (+98261) 4418156
E-mail: a_r_rahimi@hotmail.com