



بررسی اثر ۶ هفته تمرین استقامتی بر سطوح توموری اینترلوکین ۸ و اینترلوکین ۱۷ در سطح سرم موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان

عبدالرضا کاظمی^۱، حمید آقا علی‌نژاد^{۲*}، رسول اسلامی^۳، پریرسا احسان^۴، راضیه بقایی^۴، راضیه دباغ‌زاده^۵، مختار قنبرزاده^۵

۱- گروه تربیت بدنی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ولی عصر (عج)، رفسنجان و مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

۲- گروه تربیت بدنی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه علامه طباطبایی، تهران، ایران.

۴- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان، کرمان، ایران.

۵- مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۰۵/۲۵

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۰۳/۰۴

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پستان امروزه مهم‌ترین عامل تهدید کننده سلامتی در زنان است. از طرف دیگر تمرینات ورزشی نقش پیشگیرانه و کمک درمانی در سرطان ایفا می‌کنند؛ لذا هدف پژوهش حاضر بررسی اثر ۶ هفته تمرین استقامتی بر سطوح توموری اینترلوکین ۸ و اینترلوکین ۱۷ در سطح سرم موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان بود.

مواد و روش‌ها: ۲۰ سر موش (Balb/c) ماده به صورت تصادفی به دو گروه تومور- ورزش (RTE) و تومور- استراحت (RTR) تقسیم شدند و یک میلیون سلول سرطانی به صورت زیر جلدی (MC4L2) به ناحیه بالای ران سمت راست آن‌ها تزریق شد. گروه تمرین به مدت ۶ هفته (۵ روز در هفته) تمرین استقامتی را انجام دادند. پس از پایان تمرینات موش‌ها بیهوش شدند، تومور و سرم از بدن آن‌ها خارج و در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

نتایج: کاهش معنی‌دار پس از ۶ هفته تمرین استقامتی در گروه تجربی در مقادیر اینترلوکین ۸ در بافت تومور ($P=0/0001$) و اینترلوکین ۱۷ سرمی ($P=0/003$) مشاهده شد و همچنین حجم تومور نیز کاهش پیدا کرد ($P=0/0001$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که شش هفته تمرین استقامتی سطوح اینترلوکین ۸ بافت تومور، اینترلوکین ۱۷ سرمی و حجم تومور به طور معنی‌داری در گروه تمرین کرده کاهش می‌دهد. بنابراین می‌توان از فعالیت بدنی به عنوان عاملی کمک درمانی در کنار سایر روش‌های درمانی در بهبود درمان سرطان پستان استفاده کرد.

کلمات کلیدی: تمرین استقامتی، اینترلوکین ۸، اینترلوکین ۱۷، سرطان پستان

مقدمه

سرطان یکی از مشکلات اصلی سلامت در سراسر جهان است و یکی از مهم‌ترین علت مرگ و میر و بیماری در کودکان و بزرگسالان به شمار می‌رود. سرطان در انواع مختلفی بروز می‌کند و بالغ بر ۲۰۰ بیماری را شامل می‌شود (۱). سرطان پستان پستان وجود دارد اما سن بروز سرطان پستان در زنان ایران دست کم یک دهه کمتر از زنان کشورهای توسعه یافته است

سرطان یکی از مشکلات اصلی سلامت در سراسر جهان است و یکی از مهم‌ترین علت مرگ و میر و بیماری در کودکان و بزرگسالان به شمار می‌رود. سرطان در انواع مختلفی بروز می‌کند و بالغ بر ۲۰۰ بیماری را شامل می‌شود (۱). سرطان پستان

* نویسنده مسئول: حمید آقا علی‌نژاد، گروه تربیت‌بدنی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
Email: halinejad@modares.ac.ir

و اینترلوکین ۶ موجب افزایش رشد و آنژیوژنز تومورهای سرطانی می‌شود و بدین صورت می‌تواند به صورت غیر مستقیم نیز در رشد تومور تاثیر داشته باشد (۵). بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک قابل ملاحظه در مورد فعالیت بدنی و سرطان پستان، شواهد معتبری وجود دارد که فعالیت بدنی نه تنها می‌تواند در پیشگیری از عود بیماری، بلکه در کاهش خطر سرطان پستان در دوران بعد از یائسگی نیز نقش مهمی ایفا کند (۶) و از آن به عنوان یک عامل کمکی در بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان پستان استفاده می‌شود (۷).

نقش فعالیت بدنی در درمان و بهبود انواع سرطان، موضوعی است که در دهه‌های اخیر توجه بسیاری از پژوهشگران را به خود جلب کرده است پژوهش‌های اولیه در این زمینه به بررسی ارتباط فعالیت بدنی و عوامل خطرزا در انواع شایع سرطان پرداختند و مطالعات زیادی نشان دادند که فعالیت بدنی سبک، موجب کاهش عوامل خطرزا در سرطان‌های مختلف از جمله سرطان پستان، روده بزرگ و رحم می‌شود (۸).

گزارش شده است که ۲۵ درصد از انواع سرطان‌ها ناشی از افزایش وزن، چاقی و سبک زندگی کم تحرک است. بنابراین کاهش سطوح فعالیت بدنی و سبک زندگی کم تحرک می‌تواند موجب افزایش شیوع سرطان در جهان گردد و بر این اساس می‌توان فعالیت بدنی را به عنوان راه‌کاری موثر و بی‌خطر در پیشگیری و درمان سرطان معرفی کرد (۹).

در کشورهای در حال توسعه اغلب بیماری سرطان پستان در مراحل پیشرفته‌تر شناسایی می‌شود که این امر کارآمدی روش‌های درمانی را کاهش می‌دهد (۱۰) که همه این موارد اهمیت فعالیت بدنی را مخصوصاً به عنوان یک مداخله گر جهت کاهش خطر ابتلا به سرطان و بهبود بیماران مبتلا به سرطان پستان، بیش از پیش نمایان می‌سازد. پژوهشگران در طی سالیان متمادی در پی یافتن بهترین راه حل برای درمان این بیماری بوده‌اند، در این راستا فعالیت بدنی و ورزش به عنوان یک مداخله بی‌خطر در بهبود کیفیت زندگی افراد مبتلا به سرطان سینه پذیرفته شده ولی جنبه درمانی آن هنوز مورد بحث است (۱۱) و همچنین با توجه به عملکرد اینترلوکین ۸ در آنژیوژنز و نقش دوگانه اینترلوکین ۱۷ در بافت تومور هدف تحقیق حاضر بررسی

میانگین سن تشخیص سرطان پستان در کشورهای غربی ۵۶ سال و در ایران ۴۵ سال است (۲). آمارها، سرطان پستان را در رده نخست موارد سرطان در زنان و دومین علت مرگ و میر بر اثر سرطان مطرح کرد (۳). سایتوکاین‌ها، پروتئین‌ها یا لیوپروتئین‌های تنظیمی با وزن مولکولی کوچک هستند که نقش موثری در تنظیم عملکردهای ایمنی بدن دارند (۴). این تاثیرات می‌تواند از طریق تحریک، جلوگیری از فعال‌سازی و تکثیر یا تمایز سلول‌های هدف اعمال شود. انواع مختلف سایتوکاین‌ها نقش‌های گوناگونی را در شروع یا تکثیر سرطان ایفا می‌کنند و می‌توانند از یک طرف زمینه را برای بروز و حتی تکثیر و متاستاز سرطان فراهم بکنند و از طرف دیگر از طریق آثار ضد التهابی و ضد توموری، از پیشرفت و توسعه سرطان جلوگیری کنند.

اینترلوکین ۸ که به عنوان یک کموکاین CXC طبقه‌بندی می‌شود، به طور ویژه در کموتاکسی گلبول‌های سفید مخصوصاً نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها نقش دارد که تحریک کننده و افزایش‌دهنده آنژیوژنز می‌باشند (۴). تحقیقات نشان داده‌اند که اینترلوکین ۸ دارای اثرات پیش‌التهابی فراوانی است و به وسیله سلول‌های طبیعی از قبیل فیبروبلاست‌ها و مونوسیت‌ها ترشح می‌شود، اما این سایتوکاین به وسیله انواع سلول‌های تومور از قبیل: پروستات، ریه، پستان، معده و رحم ترشح می‌شود. بیان بیش از حد اینترلوکین ۸ با افزایش رشد تومور و رشد بیماری و همچنین عود کردن سرطان پستان همراه است. علاوه بر این رابطه مستقیمی بین سطوح اینترلوکین ۸ و آنژیوژنز، رشد و متاستاز تومور وجود دارد (۴).

همچنین تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که سلول‌های Th17 نقش مهمی در بیماری‌های خودایمنی و التهاب ایفا می‌کنند، اینترلوکین ۱۷ یک سایتوکاین پیش‌التهابی است که ثابت شده است که در انواع مختلف بیماری‌ها، نقش دارد (۵). برای مثال مشاهده شده است که اینترلوکین ۱۷ در رشد و پیشرفت تومور از طریق سازوکارهای مختلف مانند گسترش آنژیوژنز در ریز محیط تومور از طریق مسیر سیگنالینگ STAT-3 و سایر سازوکارها می‌شود و همچنین در افزایش جریان خون به بافت تومور نقش موثری ایفا می‌کند. از طرف دیگر اینترلوکین ۱۷ با افزایش سایتوکاین‌های التهابی و آنژیوژنیک از قبیل اینترلوکین ۸



روی نوارگردان بود، که بعد از یک هفته آشناسازی با نوارگردان شروع شد، سرعت دویدن از ۱۴ متر در دقیقه در دو هفته اول شروع شد و در نهایت در دو هفته آخر به ۱۸ متر در دقیقه رسید (۷۰-۵۵ درصد VO_2max). ساعت اجرای تمرینات ۹ صبح تا ۲ بعد از ظهر انجام شد. به دنبال تزریق سلول‌های سرطانی و پیدایش تومور تا پایان هفته ششم، هر دو روز یک‌بار تومور توسط کولیس دیجیتالی^۴ (Mitutoyo Japan) اندازه‌گیری شد و با استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور $[V=1/2(L^2 \times w)]$ (۱۳) میزان حجم تومور در هر دو گروه اندازه‌گیری شد. در مدتی که گروه RTE برنامه تمرین استقامتی را انجام می‌داد گروه RTR هیچ فعالیتی نداشت و زندگی عادی خود را تا زمان قربانی شدن ادامه دادند. نمونه خونی ۲۴ ساعت قبل از شروع پروتکل تمرین به میزان لازم از چشم آزمودنی‌ها گرفته شد و در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد فریز شدند و ۴۸ ساعت بعد از جلسه آخر تمرین، موش‌ها استراحت کردند تا اثر کوتاه مدت جلسه آخر تمرین از بین برود، پس از آن که موش‌ها با تزریق داخل صفاقی محلول زایلازین و کنامین (Senes lab american) بیهوش و سپس کشته شدند تومور سرطانی برداشته شد و در نیتروژن مایع در دمای ۸۰- سانتی‌گراد نگهداری شد. علاوه بر این، خون از چشم آن‌ها با سرنگ خارج گردید و بلافاصله جهت جداسازی سرم‌ها به مدت ۵ دقیقه و با ۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ (Hermle Labor Technic) شدند. غلظت اینترلوکین ۸ و اینتر لوکین ۱۷ در سرم با استفاده از کیت Eliza^۵ اختصاصی شرکت (ManTech, Sweden) اندازه‌گیری شد. برای تعیین نحوه توزیع داده‌های غلظت اینترلوکین ۸ و اینتر لوکین ۱۷ از آزمون کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد و با توجه به این که نتایج این آزمون نرمال بودن توزیع داده‌ها را نشان داد؛ بنابراین از آزمون‌های پارامتریک استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای پژوهش در دو گروه تمرین و کنترل از آزمون t مستقل استفاده گردید. برای تعیین همبستگی بین متغیرهای پژوهش از آزمون همبستگی پیرسون و جزئی استفاده شد. همچنین برای بررسی آزمون فرضیه‌ها و تصمیم‌گیری در مورد پذیرش و یا رد فرضیه‌ها، سطح معنی‌داری (۰/۰۵)

اثر ۶ هفته تمرین استقامتی بر سطوح توموری اینترلوکین ۸ و اینترلوکین ۱۷ در سطح سرم موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان بود.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی بود که به صورت آزمایشگاهی انجام شد. جامعه آماری این تحقیق را تعداد ۲۰ سر موش (Balb/c) ماده (۴ تا ۵ هفته، میانگین توده بدنی ۱۷ گرم) تشکیل می‌دادند که به صورت تصادفی ساده به ۲ گروه ده‌تایی تجربی (استراحت - تومور- ورزش، RTE) و گروه کنترل (استراحت - تومور - استراحت، RTR) تقسیم شدند. تمامی اقدامات و آزمایش‌ها بر اساس آیین نامه حمایت از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد (۱۲). موش‌ها به صورت جداگانه (۱۰ موش در هر قفس) در آزمایشگاه حیوانات دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس در اتاقی به ابعاد ۱/۶۰ در ۲/۲۰ متر در شرایط کنترل نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) دما (۲۳-۲۲ درجه سلسیوس) و رطوبت (حدود ۴۵ درصد) نگهداری شدند. غذای حیوانات شامل آب و غذای معمول موش بود که به صورت آزاد و در اختیار^۱ تا پایان پروتکل، در دسترس موش‌ها بود. در ابتدا سلول‌های سرطانی به صورت زیر جلدی به ناحیه بالای ران سمت راست تزریق شد و بعد از تزریق به مدت دو هفته استراحت کردند، پس از آن که دو هفته از تزریق سلول‌های سرطانی گذشت موش‌ها به مدت یک هفته با دستگاه نوار گردان آشنا شدند و پس از آشنایی با نوارگردان، شش هفته پروتکل استقامتی را انجام دادند. موش‌های گروه RTR نیز بعد از دو هفته ریکاوری به مدت یک هفته با نوارگردان آشنا شدند. سپس بدون انجام هیچ تمرینی به زندگی طبیعی خود ادامه دادند (انجام دادن فرایند آشناسازی با نوارگردان در گروه RTR به خاطر اثرات احتمالی یک هفته آشناسازی بر فاکتورهای مورد بررسی بود). بعد از این که موش‌ها به مدت یک هفته با شرایط زندگی در حیوان‌خانه و نحوه دویدن روی نوارگردان آشنا شدند و سپس پروتکل تمرین مورد نظر آغاز شد. تمرین استقامتی در پژوهش حاضر شامل شش هفته دویدن

4. Digital Calipers

5. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

1. Rest-Tumor-Exercise

2. Rest-Tumor-Rest

3. Libitum

این دو سایتوکاین در جدول ۱ گزارش شده است. همان گونه که مشاهده می‌کنید میزان اینترلوکین ۸ و اینترلوکین ۱۷ در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشت. همان‌طور که در جدول شماره ۱ ملاحظه می‌شود، نتایج آزمون t مستقل نشان داد بین سطوح توموری اینترلوکین ۸ و اینترلوکین

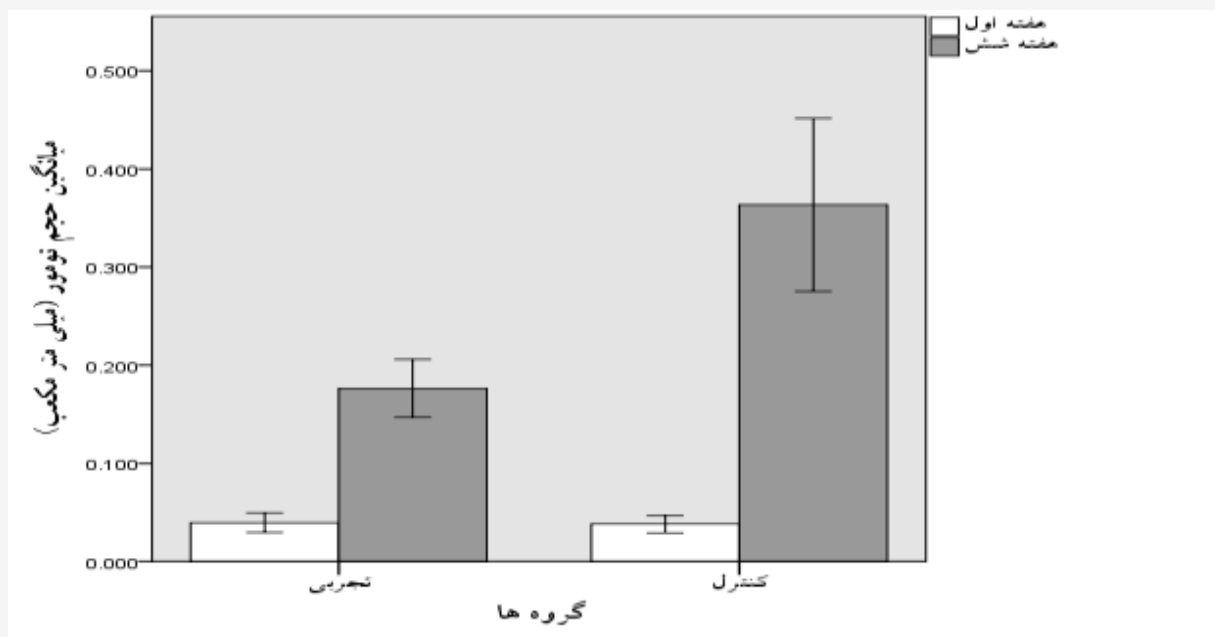
($P \leq$) در نظر گرفته شد. کلیه روش‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ (IBM in America) انجام گرفت.

نتایج

۶ هفته تمرین استقامتی موجب تغییر میزان سطوح توموری اینترلوکین ۸ و اینترلوکین ۱۷ سطح سرم شد. میزان تغییرات

جدول ۱- نتایج آزمون t مستقل برای مقایسه‌ی سطوح توموری اینترلوکین ۸ و اینترلوکین ۱۷ سطح سرم در گروه‌های تحقیق (پیکوگرم بر میلی‌لیتر).

متغیر	گروه	میانگین و انحراف استاندارد	ارزش T	درجه آزادی	ارزش P
اینترلوکین ۸	تجربی	$12/46 \pm 2/55$	۱۴/۳۴۰	۱۸	۰/۰۰۰۱
	کنترل	$33/21 \pm 3/79$			
اینترلوکین ۱۷	تجربی	$21/93 \pm 1/76$	۴/۱۲۶	۸/۹۴۱	۰/۰۰۳
	کنترل	$25/54 \pm 1/23$			



نمودار ۱. توصیف مقادیر حجم تومور در گروه‌های تحقیق ارائه شده است.



پستان بعد از یک دوره تمرین استقامتی ارتباط معنی داری وجود ندارد.

جدول ۴. نتایج آزمون ضریب همبستگی جزئی تعدیل شده بین اینترلوکین ۱۷ با اندازه حجم تومور

رابطه بین اینترلوکین ۱۷ با حجم تومور	
ضریب همبستگی	۰/۰۲۸
سطح معنی داری	۰/۹۳۶
درجه آزادی	۹

جدول ۵. نتایج آزمون ضریب همبستگی پیرسون بین اینترلوکین ۱۷ با حجم تومور به تفکیک گروه های تحقیق

گروه ها	تعداد	ضریب همبستگی	سطح معنی داری
تجربی	۶	-۰/۲۹۷	۰/۵۶۷
کنترل	۶	۰/۱۹۳	۰/۷۱۵

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که شش هفته تمرین استقامتی موجب کاهش معنی دار سطوح توموری اینترلوکین ۸ و اینترلوکین ۱۷ سطح سرم در موش های ماده مبتلا به سرطان پستان می شود. مطالعات صورت گرفته در سال های اخیر نقش اینترلوکین ها را در سرطان پستان ثابت کرده اند که سطوح بالای سایتوکاین های التهابی در سرم و بافت های توموری سرطان پستان مشاهده شده است، بالا بودن برخی از این سایتوکاین ها در سرم بیماران مبتلا به سرطان با پیشرفت مرحله بیماری و تهاجم سلول های سرطانی مرتبط است (۱۴). مطالعات اخیر نشان داده اند که پیشرفت و توسعه چندین گونه از سرطان پستان با وضعیت التهاب و تولید نامنظم و نامناسب کموکاین ها به ویژه اینترلوکین ۸ همراه است که به نظر می رسد یکی از مراحل حیاتی در متاستاز سلول های سرطانی باشد (۱۵). اعتقاد بر این است که اینترلوکین ۸ نه تنها یک عامل در فعال کردن مسیرهای تکثیری سلول های

۱۷ سطح سرم در دو گروه پژوهش تفاوت معنی داری وجود دارد ($P \leq 0/001$) ($P \leq 0/003$).

همان طور که در نمودار ۱ ملاحظه می شود، بین اندازه حجم تومور در دو گروه تحقیق تفاوت معنی داری وجود دارد ($P = 0/001$) نتایج ضریب همبستگی نشان داد که بین سطوح توموری اینترلوکین ۸ با اندازه حجم تومور در موش های ماده نژاد بالب/سی مبتلا به سرطان پستان بعد از شش هفته تمرین استقامتی ارتباط معنی داری وجود نداشت ($P = 0/164$) (جدول ۲).

جدول ۳. نتایج آزمون ضریب همبستگی پیرسون بین اینترلوکین ۸ با اندازه حجم تومور به تفکیک گروه های پژوهش

گروه ها	تعداد	ضریب همبستگی	سطح معنی داری
تجربی	۱۰	۰/۰۷۶	۰/۸۳۵
کنترل	۱۰	۰/۴۶۰	۰/۱۸۱

نتایج آزمون همبستگی پیرسون نشان داد که بین سطوح توموری اینترلوکین ۸ با اندازه حجم تومور در موش های ماده نژاد بالب/سی مبتلا به سرطان پستان بعد از شش هفته تمرین استقامتی ارتباط معنی داری وجود ندارد ($P > 0/05$) (جدول ۳).

جدول ۳. نتایج آزمون ضریب همبستگی پیرسون بین اینترلوکین ۸ با اندازه حجم تومور به تفکیک گروه های پژوهش.

گروه ها	تعداد	ضریب همبستگی	سطح معنی داری
تجربی	۱۰	۰/۰۷۶	۰/۸۳۵
کنترل	۱۰	۰/۴۶۰	۰/۱۸۱

همان طور که در جداول ۴ و ۵ ملاحظه می شود، نتایج آزمون همبستگی نشان داد که بین سطوح سرمی اینترلوکین ۱۷ با اندازه حجم تومور در موش های ماده (Balb/c) مبتلا به تومور سرطان

8، IL-17) می‌تواند تاثیر بارزی در کاهش رشد تومور و در نتیجه بهبود بیماری سرطان پستان داشته باشد. تمرینات ورزشی از طریق کاهش سطوح سایتوکاین‌های التهابی مانند اینترلوکین ۸ و اینترلوکین ۱۷ و احتمالاً افزایش سطوح سایتوکاین‌های ضد التهابی در بازداری از رشد تومور نقش دارد. احتمالاً یکی از سازوکارهای کاهش اینترلوکین ۸ و اینترلوکین ۱۷ با تمرینات ورزشی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان می‌تواند افزایش ترشح سایتوکاین‌های ضد التهابی از جمله اینترلوکین ۱۰ باشد که نقش سرکوب‌گر در بیان سایتوکاین‌های التهابی دارد. برخی تحقیقات همبستگی معکوس سطوح اینترلوکین ۱۰ و سایتوکاین‌های التهابی در بیماران مبتلا به سرطان پستان را گزارش کردند (۲۱). علاوه بر تحقیقاتی که اثر مثبت فعالیت ورزشی بر کاهش رشد تومور را بررسی کرده‌اند، برخی دیگر از تحقیقات بر نقش پیشگیرانه تمرینات ورزشی اشاره کرده‌اند و ثابت کرده‌اند که تمرینات منظم ورزشی نقش موثری در پیشگیری از انواع سرطان از جمله سرطان پستان دارند و میزان ابتلا به این بیماری را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد.

تاکنون تحقیقات زیادی در رابطه با تاثیر فعالیت بدنی بر سطوح سایتوکاین‌های مختلف در طحال، سرم و... صورت گرفته است ولی تاکنون هیچ پژوهشی به بررسی تاثیر تمرینات استقامتی بر سطوح توموری اینترلوکین ۸ و اینترلوکین ۱۷ در سطح سرم نپرداخته است و در پژوهش حاضر برای نخستین بار سطوح سایتوکاین‌ها در بافت تومور و سرم به دنبال تمرین استقامتی اندازه‌گیری شد که نتایج حاکی از کاهش معنی‌دار این سایتوکاین‌های ضد توموری در ریزمحیط تومور و سطح سرم بود. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که حجم تومور ($P=0/0001$)، در گروه تمرین کرده در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری کمتر بود. در پژوهشی کولبرت و همکاران (۲۰۰۹) به بررسی تاثیر دو نوع پروتکل دویدن اختیاری و دویدن روی نوارگردان بر رشد تومور در موش‌های (p53-deficient) پرداختند، نتایج پژوهش آنان بر خلاف پژوهش حاضر نشان داد که دویدن روی نوارگردان (۴۵ دقیقه با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه با شیب ۵ درصد) بر خلاف دویدن اختیاری موجب افزایش رشد تومور و کاهش بقاء در موش‌ها می‌شود (۲۲)، تناقض این یافته‌ها با یافته‌های پژوهش حاضر احتمالاً به دلیل تفاوت در نوع موش‌های مورد بررسی در دو

سرطانی است بلکه مسیرهای آپوپتیک را نیز از طریق تعامل با NF- κ B و Act کنترل می‌کند و به این خاطر است که کاهش بیان اینترلوکین ۸ به وسیله سلول‌های توموری می‌تواند یکی از مسیرهای کاهش رشد و متاستاز سلول‌های سرطانی باشد (۱۶). چنان‌چه در پژوهش حاضر نیز مشاهده شد که کاهش سطوح اینترلوکین ۸ در بافت تومور سرطان پستان در پی تمرینات استقامتی با کاهش غیر معنی‌داری سرعت رشد تومور همراه بوده است و کاهش اینترلوکین ۸ در ریزمحیط تومور یکی از اثرات مثبت فعالیت ورزشی در موش‌های حامل تومور سرطان پستان بوده است (۱۷).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که احتمالاً این نقش فعالیت بدنی به دلیل اثرات ضدالتهابی آن و کاهش عوامل التهابی از جمله اینترلوکین ۸ و اینترلوکین ۱۷ در ریز محیط تومور و به تبع آن در سرم می‌باشد که کاهش این سایتوکاین و سایر سایتوکاین‌های التهابی در نهایت می‌تواند منجر به کاهش رشد تومور و بهبود بیماران مبتلا به سرطان پستان شود (۱۸). در پژوهش مورفی و همکاران (۲۰۱۱) غلظت پلاسمایی اینترلوکین ۶ به عنوان سایتوکاینی که موجب گسترش و رشد تومور می‌شود، اندازه‌گیری شد، که نتایج کاهش معنی‌دار حجم تومور و سایتوکاین اینترلوکین ۶ را به دنبال یک دوره بلند مدت تمرینات استقامتی نشان دادند (۱۹). از این بابت یافته‌های پژوهش حاضر در توجیه رابطه اینترلوکین ۸ و اینترلوکین ۱۷ با تغییرات حجم تومور قابل توجیه‌تر است. چون به نظر می‌رسد سطوح موضعی سایتوکاین‌ها در ریزمحیط تومور نسبت به سطوح در گردش و سیستمیک آن‌ها تاثیر بیشتری در تغییرات رشد تومور داشته باشد. دناتو و همکاران (۲۰۱۳) به بررسی اثر ۶ هفته تمرین مقاومتی بر سطوح برخی از سایتوکاین‌ها از قبیل اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱۷ در بافت چربی مزانتریک رت‌های توموری چاق پرداختند (۲۰)، نتایج این پژوهش مشابه با پژوهش حاضر است. در کل اکثر مطالعات صورت گرفته در این زمینه از تاثیر مثبت فعالیت بدنی در کاهش التهاب حمایت می‌کنند و فعالیت بدنی را به عنوان یک راه کار موثر در کاهش التهاب معرفی کرده‌اند. پس به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی از طریق تنظیم افزایشی عوامل ضد توموری و فاکتورهای تحریک کننده مسیرهای آپوپتوز از قبیل (IL-2, IFN- γ) و کاهش عوامل موثر در افزایش آنژیوژنز و فاکتورهای التهابی (IL-, TGF- β)



آلمیدا و همکاران (۲۰۰۹) نیز اثر ۶ هفته تمرین شنا کردن با دو شدت مختلف را بر تغییرات بافت تومور در موش‌های توموری بررسی کردند، نتایج این پژوهش نشان داد که تمرین استقامتی موجب کاهش معنی‌دار توده بدن و حجم تومور می‌شود (۲۵). این کاهش در حجم تومور به کاهش تجمع نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها در ریزمحیط بافت تومور نسبت داده شد، نتایج این پژوهش هم راستا با یافته‌های پژوهش حاضر بود. که دلیل آن می‌تواند وجود مدت زمان انجام دادن تمرین استقامتی (۶ هفته) در دو پژوهش مشابه بود.

نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که شش هفته تمرین استقامتی سطوح توموری اینترلوکین ۸ و اینترلوکین ۱۷ سطح سرم را به طور معنی‌داری در گروه تمرین کرده در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌دهد و میزان حجم تومور نیز به صورت معنی‌دار کاهش نشان داد. بنابراین می‌توان از فعالیت بدنی به عنوان عاملی کمک درمانی در کنار سایر روش‌های درمانی در بهبود درمان سرطان پستان استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر حاصل طرح پژوهشی مرکز فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان و پایان‌نامه کارشناسی ارشد می‌باشد. نویسندگان این مقاله از همه افرادی که در اجرای این تحقیق همکاری کرده‌اند تشکر و قدردانی می‌نمایند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی را اعلام نکرده‌اند.

پژوهش می‌باشد، هم‌چنین اگرچه شدت فعالیت در پژوهش حاضر مشابه با پژوهش کولبرت و همکاران (۲۰۰۹) بود ولی بر خلاف پژوهش کولبرت و همکاران که موش‌ها در سن ۱۰ هفتگی تمرینات ورزشی را آغاز کردند، در پژوهش حاضر موش‌ها در هفته ۷ تمرین ورزشی را آغاز کردند، هم‌چنین مدت زمان پروتکل ورزشی در پژوهش حاضر تقریباً یک سوم (۲۰ هفته در برابر ۶ هفته) پروتکل مذکور بود (۲۲).

وودس و همکاران (۱۹۹۴) در پژوهشی موش‌های مبتلا به سرطان پستان را با دو شدت متوسط و بالا به مدت ۱۴ روز روی نوارگردان تمرین دادند، ولی نتایج پژوهش آنان هیچ تغییری در حجم تومور در گروه تمرین کرده در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد (۲۳)، که دلیل تفاوت نتایج پژوهش آن‌ها با پژوهش حاضر احتمالاً به دلیل دوره زمانی کمتر تمرینات باشد، چون در پژوهش حاضر تمرینات به مدت ۶ هفته بعد از سرطانی شدن ادامه داشت ولی تمرینات ورزشی در پژوهش وودس و همکاران کوتاه مدت بود و فقط ۲ هفته به طول انجامید. هم‌چنین نوع تومور و نوع رژیم غذایی در دو پژوهش متفاوت بود و موش‌ها در پژوهش مذکور غذای پرچرب دریافت می‌کردند ولی در پژوهش حاضر رژیم غذایی موش‌ها شامل غذای معمول موش بود.

هم راستا با نتایج پژوهش حاضر آبدالا و همکاران (۲۰۱۳) اثر ۸ هفته تمرین شنا کردن را بر سطوح برخی سایتوکاین‌ها از جمله IFN- γ در طحال موش‌های بالب سی مبتلا به سرطان پستان بررسی کردند، که در این تحقیق سطوح سایتوکاین‌های تحریک کننده رشد تومور از قبیل TGF- β در گروه تمرین در مقایسه با گروه‌های کنترل کاهش یافته بود (۲۴)، هم‌چنین در تحقیق حاضر نیز کاهش سیستمیک اینترلوکین ۱۷ به عنوان یک سایتوکاین تحریک کننده رشد تومور نشان داده شد.

References

- Jehn CF, Flath B, Strux A, Krebs M, Possinger K, Pezzutto A, Lüftner D. Influence of age, performance status, cancer activity, and IL-6 on anxiety and depression in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 136(3):789-794
- Norii Daloi MR, Tabarestani S. Molecular Genetics. Diagnosis and treatment of breast cancer, review. *Journal*

of Sabzevar University of Medical Sciences. 2010;17(2):74-87.

3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(4):225-49.

4. Snoussi K, Mahfoudh W, Bouaouina N, Ahmed SB, Helal AN, Chouchane L. Genetic variation in IL-8

- associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma. *Hum Immunol.* 2006; 67(1-2):13-21.
5. Flanagan BF, Almeahadi M. The effects of IL-17 upon human natural killer cells. *Cytokine.* 2013; 62(1):123-30.
 6. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer Survivorship.* 2010;4(2):87-100.
 7. Na HK, Oliynyk S. Effects of physical activity on cancer prevention. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2011; 1229(1): 176-83.
 8. 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 human breast cancer. *Journal of Applied Physiology.* 2010;108(2):343-8.
 9. Shao N, Lu Z, Zhang Y, Wang M, Li W, HuZ. Interlukin 8 Upregulates integrin B3 Expression and Promotes estrogen receptor- negative breast cancer cell invasion by activating the Pi3k/Akt/ NF- KB Pathway. *Cancer lett.* 2015; 364(2): 165- 72
 10. Al-Foheidi M, Al-Mansour MM, Ibrahim EM. Breast cancer screening: review of benefits and harms, and recommendations for developing and low-income countries. *Med Oncol.* 2013; 30(2):471-5.
 11. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2007; 25(28):4396-4404.
 12. Ernest D, Olfert DV MB, Cross M, Ann A. Guide to the caread use of experimental animals-edited. McWilliams. 1993
 13. 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 human breast cancer. *J Appl Physiol.* 2010;108(2):343-348.
 14. De Andrés PJ, Illera JC, Cáceres S, Díez L, Pérez-Alenza MD, Peña L. Increased levels of interleukins 8 and 10 as findings of canine inflammatory mammary cancer. *Vet Immunol Immunopathol.* 2013; 152(3-4):245-51.
 15. Vogel CF, Li W, Wu D, Miller JK, Sweeney C, Lazennec G, et al. Interaction of aryl hydrocarbon receptor and NF- κ B subunit RelB in breast cancer is associated with interleukin-8 overexpression. *Arch Biochem Biophys.* 2011; 512(1):78-86.
 16. Shao N, Chen LH, Ye RY, Lin Y, Wang SM. The depletion of interleukin-8 cause's cell cycle arrest and increases the efficacy of docetaxel in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 431(3):535-41.
 17. Zuccari DA, Leonel C, Castro R, Gelaleti GB, Jardim BV, Moscheta MG, et al. An immunohistochemical study of interleukin-8 (IL-8) in breast cancer. *Acta Histochem.* 2012; 114(6):571-60
 18. Ji Y, Zhang W. Th17 cells: positive or negative role in tumor? *Cancer Immunol Immunother.* 2010; 59(7):979-87.
 19. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux TL, McClellan JL, Steiner JL, Carmichael MD, et al. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3 (1) SV40Tag mice. *Cytokine.* 2011; 55(2):274-279.
 20. Donatto FF, Neves RX, Rosa FO, Camargo RG, Ribeiro H, Matos-Neto EM, et al. Resistance exercise modulates lipid plasma profile and cytokine content in the adipose tissue of tumour-bearing rats, *Cytokine.* 2013; 61(2):426-432.
 21. Li Y, Yu H, Jiao S, Yang J. Prognostic value of IL-10 expression in tumor tissues of breast cancer patients Chinese journal of cellular and molecular immunology. 2014;30(5):517-20.
 - 22- Colbert LH, Westerlind KC, Perkins SN, Haines DC, Berrigan D, Donehower LA, et al. Exercise effects on tumorigenesis in a p53-deficient mouse model of breast cancer. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41(8):1597-605.
 - 23- Woods JA, Davis JM, Kohut ML, Ghaffar A, Mayer EP, Pate RR. Effects of exercise on the immune response to cancer. *Med Sci Sports Exerc.* 1994; 26(9) 1109–1115.
 - 24- Abdalla DR, Murta EF, Michelin MA. The influence of physical activity on the profile of immune response cells and cytokine synthesis in mice with experimental breast tumors induced by 7, 12-dimethylbenzanthracene. *Eur J Cancer Prev.* 2013; 22(3):251-8.
 - 25- Almeida PW, Gomes-Filho A, Ferreira AJ, Rodrigues CE, Dias-Peixoto MF, Russo RC, et al. Swim training suppresses tumor growth in mice, *J Appl Physiol.* 2009; 107(1):261-265.



Original Article

Investigating the Effect of Endurance Training on Tumor Level of IL-8 and Serum Level of IL-17 in Female Mice with Breast Cancer

Kazemi AR¹, Agha Alinejad H^{2*}, Rasul Eslami³, Ehsan P⁴, Baghaie R⁴, Dabaghzadeh R⁵, Ghanbarzadeh M⁵

1- Department of Physical Education and Sport Sciences, School of Humanities, Vali-e-Asr University, Rafsanjan and Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

2- Department of Physical Education and Sport Sciences, faculty of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

3- Department of Physical Education and Sport Sciences, faculty of Humanities, Allameh Tabatabaie University, Tehran, Iran

4- Department of exercise physiology, faculty of Humanities, Islamic Azad University, Kerman, Iran

5- Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

Received: 25 May 2015

Accepted: 16 Jul 2015

Abstract

Background & Objectives: Breast cancer is nowadays one of the most harmful threats to women's health. However, exercise training plays an adjuvant role in breast cancer (Adjuvant also means preventive. So, no need to repeat preventing.). Therefore, the aim of this study is to investigate the effect of 6-week endurance training on the levels of interleukin-8 in the tumor and Interleukin-17 in the serum of mice suffering from breast cancer.

Materials & Methods: In this study, 20 female Balb/C mice were randomly divided into exercise-tumor (RET) and rest-tumor (RRT) groups. The mice were oriented in the environment, and one million estrogen-dependent breast cancer cells (MC4L2) were injected into the top of the right thigh of each mouse. Subsequently, the RET group performed the endurance exercise 5 days per week for 6 weeks. The tumor volume was measured by a digital caliper each week. Finally, the mice were sacrificed, and the tumor tissue was removed and kept in -70°C. Then, ELISA method was performed and the data were collected.

Results: After 6 weeks of training, a significant decrease was observed in the RTE group in the serum level of IL-17 and IL-8 protein in tumor ($P < 0.05$). These results were consistent with the tumor growth rate.

Conclusion: The findings of the present study indicate that endurance training can reduce IL-8 and IL-17 proteins in the tumor and serum of mice ill with breast cancer. Therefore, the physical activity is utilized as an important factor in the improvement of adjuvant therapy along with other therapeutic methods to treat breast cancer.

Keywords: Endurance training, Interleukin 8 (IL-8), Interleukin 17 (IL-17), Breast cancer

* Corresponding author: Hamid Agha Alinejad, Department of Physical Education and Sport Sciences, School of Humanities, Tarbiat Modares University, Iran.

Email: halinejad@modares.ac.ir