

## The Effects of Prophylactic and Adjuvant Therapy of Endurance Training on the Levels of Tissue IL-6 and Tumor Volume in Mice Breast Cancer

Hamid Agha-Alinejad<sup>1\*</sup>, Fatemeh Shokrollahi<sup>2</sup>, Hassan MatinHomaei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Physical Education and Sports Sciences, School of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Department of Exercise Physiology, School of Physical Education & Sports Science, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Tehran, Iran

Received: 12 Jan, 2014      Accepted: 27 Feb, 2014

### Abstract

**Background and Objectives:** Many studies have shown that the exercise has preventive effects on breast cancer. The objective of this study was assessment the effects of prophylactic and adjuvant therapy of endurance training on tissue IL-6 levels in mice with breast cancer.

**Material and Methods:** Forty female Balb/C mice were randomly assigned to Exercise-Tumor-Exercise (ETE), Exercise-Tumor-Rest (ETR), Rest-Tumor-Exercise (RTE) and Rest-Tumor-Rest (RTR) groups. After adaptation in the environment, two groups of mice performed continuous endurance training (8 weeks; %55-85 VO<sub>2</sub>max), and cancer cells were injected to all of them. Then, one group of trained and one group of non-trained mice continued the endurance training (6 weeks; %55-70 VO<sub>2</sub>max). Tumor volume was measured by a digital caliper weekly. Finally, the mice were sacrificed, tumor sample was homogenized and levels of IL-6 were measured by ELISA method.

**Results:** There was significant difference ( $P=0.0001$ ) in the IL-6 level among the groups performed endurance exercise after malignancy (RTE and ETE) and groups not performed (ETR and RTR). These results had with tumor growth rate ( $P=0.0001$ ).

**Conclusions:** Intratumoral inflammation reaction leads to the progression and metastasis of cancer cells and the decrease of tumor volume in exercise groups is related to the decrease of inflammatory mediators such as IL-6. Finally the endurance training can be effective as a non-pharmaceutical method in prophylaxis and adjuvant therapy of breast cancer.

**Keywords:** Breast cancer, Endurance training, IL-6, Tumor volume.

**\*Corresponding author:**

**E-mail:** halinejad@modares.ac.ir

## مقاله پژوهشی

# اثر پیشگیرانه و کمک درمانی تمرینات استقامتی بر سطوح اینترلوکین-۶ بافتی و حجم تومور موش‌های مبتلا به سرطان پستان

حمید آقاعلی نژاد<sup>۱\*</sup>، فاطمه شکرالهی<sup>۲</sup>، حسن متین همایی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران  
<sup>۲</sup>گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز، تهران، ایران

دریافت: ۹۲/۱۰/۲۲ پذیرش: ۹۲/۱۲/۸

## چکیده

**زمینه و اهداف:** ورزش اثر پیشگیری بر سرطان پستان (رایج‌ترین سرطان در میان زنان) دارد. هدف پژوهش حاضر بررسی اثرات پیشگیرانه و کمک درمانی یک دوره تمرین استقامتی بر سطوح IL-6 بافتی و حجم تومور موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** چهل موش بلبسی ماده در چهار گروه ورزش-تومور-ورزش (ETE)، ورزش-تومور-استراحت (ETR)، استراحت-تومور-ورزش (RTE) و استراحت-تومور-استراحت (RTR) قرار گرفتند. پس از آشناسازی با محیط، دو گروه از موش‌ها به مدت ۸ هفته با شدت ۸۵-۵۵ درصد  $VO_2max$  و به مدت ۲۵-۳۵ دقیقه به تمرین استقامتی تداومی پرداختند. سپس سلول‌های سرطانی به موش‌های ۴ گروه تزریق شد. پس از سرطانی شدن، یک گروه از موش‌های تمرین کرده و یک گروه از موش‌های تمرین نکرده به مدت ۶ هفته با شدت ۷۰-۵۵ درصد  $VO_2max$  تمرین استقامتی را ادامه دادند. حجم تومور به صورت هفتگی با کولیس دیجیتال اندازه‌گیری شد. در پایان، موش‌ها قربانی شدند و بافت برداشته شد و پس از هموزن کردن بافت، سطوح IL-6 با روش الیزا اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** سطوح IL-6 بافتی در دو گروهی که پس از سرطانی شدن تمرین استقامتی انجام دادند (ETE و RTE)، به‌طور معناداری پایین‌تر ( $P=0/0001$ ) از دو گروهی بود که تمرین را ادامه ندادند (ETR و RTR). این نتایج با میزان رشد تومور هم‌خوانی داشت ( $P=0/0001$ ).

**نتیجه‌گیری:** التهاب زمینه رشد و متاستاز سلول‌های سرطانی را فراهم می‌آورد و کاهش حجم تومور در گروه‌های تمرین به افت عوامل التهابی IL-6 قابل استناد می‌باشد. در مجموع تمرین استقامتی به‌عنوان روش غیر دارویی موثر می‌تواند نقش پیشگیرانه و کمک درمانی در مورد سرطان پستان داشته باشد.

**کلید واژه‌ها:** سرطان پستان، تمرین استقامتی، IL-6، حجم تومور

\*ایمیل نویسنده رابط: halinejad@modares.ac.ir

## مقدمه

در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به این بیماری هستند (۲). این داده‌های آماری و همه‌گیر شناسی وضعیت نامساعد سرطان پستان را برجسته می‌کند و نیاز به اهداف درمانی جدید و استراتژی‌های پیشگیری را تاکید می‌نماید. به علت مشکلاتی که در زمینه انجام فعالیت ورزشی بر روی انسان‌ها وجود دارد، استفاده از مدل‌های حیوانی برای فهم مکانیزم‌های مرتبط با فعالیت بدنی و سرطان مهم می‌باشند، زیرا این

امروزه سرطان پستان مهم‌ترین عامل نگران‌کننده سلامتی در زنان است، زیرا شایع‌ترین نوع سرطان در زنان است و در کشورهای غربی در حدود یک سوم از کل سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد (۱). در کشور ایران نیز سرطان پستان رایج‌ترین سرطان در میان زنان است و تقریباً از هر ۱۰ زن ایرانی یک نفر احتمال ابتلا به این بیماری را خواهد داشت (۲). در ایران برخلاف کشورهای غربی زنان در سنین پایین‌تر،

تعدیل التهاب درون تومور نقش کمک درمانی در بازداری از رشد تومور دارد؟

### مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی و بنیادی است. این پژوهش در دانشگاه تربیت مدرس روی ۳۲ موش ماده بلب‌سی ۳ تا ۵ هفته‌ای با وزن اولیه ۱۴-۱۵ گرم اجرا شد که از انیستیتو پاستور خریداری شده بودند. تمامی موش‌ها به مدت دو هفته با شرایط زندگی در حیوان خانه و نحوه دویدن روی نوارگردان آشنا شدند و سپس پروتکل پژوهشی مورد نظر آغاز شد. به علت این که در پژوهش حاضر به دنبال بررسی اثرات پیشگیری و درمانی ورزش بودیم، برای بررسی اثرات پیشگیرانه طرح پژوهش یک سری از موش‌ها پیش از پیوند تومور باید ورزش می‌کردند و برای بررسی اثرات درمانی یک سری از موش‌ها باید پس از پیوند تومور تمرین استقامتی انجام می‌دادند. به این منظور موش‌ها به شکل تصادفی در ۴ گروه هشت‌تایی تقسیم شدند. این گروه‌ها شامل ورزش-تومور-ورزش (ETE)، ورزش-تومور-استراحت (ETR)، استراحت-تومور-ورزش (RTE) و استراحت-تومور-استراحت (RTR) بودند. برنامه تمرین در جدول ۱ آمده است. تمرین ورزشی بر اساس پروتکل تمرینی تعدیل شده آقاعلی‌نژاد و همکاران (۱۳۸۷) روی نوارگردان اجرا شد (۱۹). تمرینات در ۸ هفته اول با شدت ۵۰ تا ۸۰ درصد  $Vo_{2max}$  اجرا شد و در ۶ هفته دوم با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد  $Vo_{2max}$  اجرا شد. برای ایجاد تومور، سلول‌های آدنوکارسینومای موشی وابسته به گیرنده استروژن پس از بی‌هوشی با دوز مناسب کتامین و زایلوزین، به میزان یک میلیون سلول به صورت زیر جلدی به ناحیه بالای ران راست موش-ها تزریق شد. در حدود ۱۰ روز پس از تزریق سلول‌های سرطانی، تومور در ناحیه تزریق شده قابل لمس می‌باشد و تمرینات دور دوم آغاز شد. حجم تومور در ۲ بعد اندازه‌گیری شد. بزرگ‌ترین بعد تومور به عنوان طول (L) تومور در نظر گرفته شد و بعد دیگر (در زاویه ۹۰ درجه) به عنوان عرض (W) در نظر گرفته شد. پس از پیدایش تومور، هر هفته یک‌بار طول و عرض تومور توسط کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری شده و با استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور ( $V = \pi/6(W \times L^2)$ ) میزان آن تعیین شد (۱۰). سپس عدد محاسباتی روز آخر تقسیم بر روز اول شد تا میزان نهایی حجم تومور برای عملیات بعدی در هر موش به دست آید. پس از قربانی کردن موش‌ها، بلافاصله بافت تومور برداشته شده و در دمای ۷۰- نگهداری شد. میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بافت تومور در ظرف هموژنایزر به همراه محلول لیزات ریخته شد و پس از خرد کردن بافت، سوسپانسیون رویی در میکروتیوب جدید منتقل شد و با سانتریفیوژ (۱۰ دقیقه، ۱۵۰۰ g و ۴ درجه سلسیوس) قطعات بزرگ رسوب کردند و از سوپرناتانت رویی برای

مطالعات امکان کنترل بهتر شدت، مدت و نوع فعالیت بدنی و همین‌طور تغذیه و نوع تومور را فراهم می‌آورند (۳). در سال‌های اخیر، در کشورهای پیشرفته حوزه‌های جدیدی در رابطه با ورزش شکل گرفته است که با رویکرد درمانی و کمک درمانی به ورزش نگاه می‌کنند. نشان داده شده فعالیت بدنی با تاثیرات مفید بر بسیاری از ارگان‌ها و بافت‌های بدن اثر پیشگیرانه در بروز بیماری‌های التهابی دارد (۴). ورزش باعث کاهش درصد چربی بدن و افت التهاب سیستمی با درجه پایین می‌شود (۵) شواهد زیادی نشان می‌دهند که فعالیت جسمانی خطر انواع متفاوت سرطان‌های بدخیم مانند سرطان روده، پستان، پروستات، رحم و ریه را کاهش می‌دهد (۶). تمرینات ورزشی موجب علاوه بر نقش پیشگیری در سرطان پستان در کمک به کاهش اثرات جانبی درمان‌های سرطان پستان موثر است و لذا در بهبود این بیماری نقش دارد (۷). در بسیاری از پژوهش‌ها کاهش حجم تومور به دنبال فعالیت منظم ورزشی گزارش شده (۸-۱۰)، اما تا کنون ساز و کارهای دقیق آن مشخص نشده است. زیلینسکی و همکاران (۲۰۰۴) کاهش حجم تومور با تمرینات استقامتی را به چگالی ماکروفازها و نوتروفیل‌های داخل توموری که در تولید سایتوکاین‌های رگ‌زا نقش دارند (به ویژه در مراحل اولیه رشد تومور) نسبت دادند (۸). ورما و همکاران (۲۰۰۹) کاهش حجم تومور با تمرینات استقامتی را به تعدیلات متابولیکی و کاهش نفوذ لکوسیت‌ها و ایتروسیت‌ها به درون تومور نسبت دادند (۱۱). با توجه به اثرات ضد التهابی تمرینات ورزشی، به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی علاوه بر ساز و کارهای ذکر شده از طریق تعدیل التهاب درون تومور در کاهش حجم تومور نقش داشته باشد، لذا در پژوهش حاضر بدنبال بررسی این موضوع بودیم. در این راستا پژوهش‌های مختلف غلظت بالای اینترلوکین-۶ (IL-6) در نمونه‌های توموری پستان (۱۲) و سرم بیماران سرطانی (۱۳) گزارش شده است. IL-6 سایتوکاین پیش‌التهابی است و بیش بیانی آن در بافت تومور در گسترش سلول‌های سرطانی درگیر می‌باشد (۱۴). IL-6 در تغییر فنوتیپ اپی‌تلیال-مزانسیمال سلول‌های سرطان پستان (۱۵)، رگ‌زایی (۱۶) و متاستاز سلول‌های سرطان پستان (۱۶) نقش دارد. همچنین، IL-6 در رشد سلول‌های سرطان پستان با تحریک فعالیت آروماتاز (تبدیل پیش‌سازهای استرون به استروژن) (۱۷) و تحریک تولید VEGF درگیر می‌باشد (۱۸). IL-6 تولید مولکول‌های پیش‌رگ‌زایی مانند VEGF را تنظیم افزایشی می‌کند و از این طریق در رگ‌زایی درون تومور نقش کلیدی دارد (۱۸). با توجه به مطالب ذکر شده مشخص است که IL-6 نقش کلیدی در فرایند رشد سلول‌های سرطان پستان دارد و با توجه به اینکه پژوهشی تاکنون اثر تمرینات استقامتی بر IL-6 بافت تومور را بررسی نکرده است، در این پژوهش به دنبال بررسی این موضوع هستیم که آیا فعالیت بدنی منظم از راه

اندازه‌گیری پروتئین‌ها به روش برادفورد استفاده گردید. اندازه‌گیری و تعیین کمیت متغیر مورد سنجش با روش آزمایشگاهی الیزا بر اساس دستورالعمل کیت ویژه اندازه‌گیری IL-6 ساخت شرکت abcam استفاده شد. از نرم‌افزار SPSS-16 جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. جهت تعیین معنادار بودن تفاوت بین متغیرها از آزمون آماری One way ANOVA و آزمون تعقیبی توکی و ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی ارتباط بین متغیرها استفاده گردید. از میانگین و انحراف استاندارد نیز برای گزارش مقادیر متغیرهای سنجیده شده استفاده گردید.

## یافته‌ها

مقادیر میانگین و انحراف استاندارد متغیر مورد سنجش در جدول ۲ آمده است. داده‌ها نشان می‌دهد پایین‌ترین مقادیر IL-6 مربوط به گروه ETE می‌باشد و در مجموع گروه‌هایی که تمرین استقامتی را انجام می‌دادند نسبت به دو گروه دیگر مقادیر IL-6 پایین‌تری داشتند. در جدول ۳ داده‌های آزمون آنوای یک طرفه به همراه آزمون تعقیبی توکی آمده است. داده‌های آنوا نشان می‌دهد بین گروه‌ها در میزان مقادیر IL-6 تفاوت معناداری وجود دارد. در واقع برنامه تمرین ورزشی

توانسته بین گروه‌ها در مقادیر استراحتی IL-6 تفاوت ایجاد کند. با بررسی آزمون تعقیبی توکی تفاوت بین گروه‌ها را می‌توان دید. این آزمون نشان می‌دهد بین گروه ETE با دو گروهی که پس از سرطانی شدن استراحت می‌کردند (RTR و ETR) در متغیر پژوهش تفاوت معناداری وجود دارد. هم‌چنین این تفاوت میان دو گروه RTE و RTR نیز دیده شد که این یافته‌ها حاکی از اثرات درمانی تمرین استقامتی است. هم‌چنین نتایج همبستگی قوی بین IL-6 و حجم تومور را نشان می‌دهند ( $r=0/824$ ). این داده‌ها نشان می‌دهد ارتباط مثبتی بین سطوح IL-6 و حجم تومور وجود دارد. تغییرات حجم تومور در طی ۶ هفته پس از القای تومور را می‌توانید در شکل ۱ ملاحظه نمایید. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد میزان رشد تومور بین گروه‌ها تفاوت معنادار دارد ( $P=0/001$ ). در واقع رشد تومور در همه گروه‌ها در حال افزایش بود، اما میزان رشد در گروه ETE و RTE شیب کم‌تری داشت. حجم تومور در گروه RTE بالاتر از ETR بود، البته باید به این نکته توجه داشته باشیم که میانگین حجم تومور که در ابتدا در گروه‌ها ایجاد شد، در گروه RTE بالاتر از دیگر گروه‌ها بود، اما میزان رشد آن کمتر از دو گروه RTR و ETR بوده است.

جدول ۱: برنامه تمرین استقامتی روی نوارگردان گروه‌های سرطانی دوره تمرین

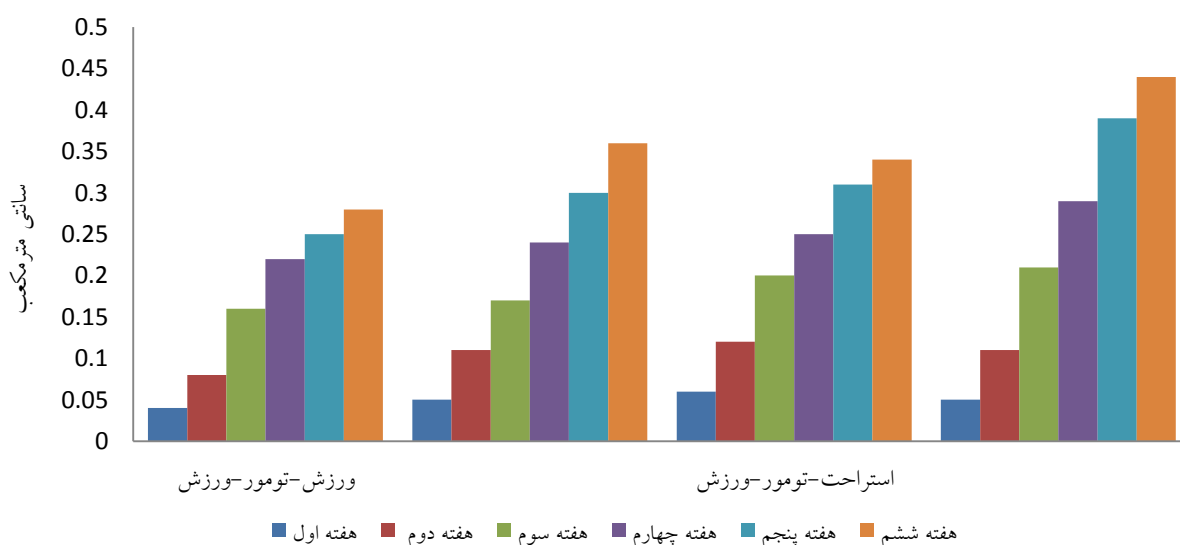
گروه‌ها	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	تکرار (روز در هفته)
دو گروه ورزشی	۶-۱۰	۲۰	۵
مرحله آشنا سازی پیش از سرطانی شدن			
دو هفته اول	۱۴	۳۰	۵
	۱۴	۳۰	۵
دو هفته دوم	۱۶	۲۵	۵
	۱۶	۲۵	۵
دو هفته سوم	۱۸	۲۵	۵
	۱۸	۲۵	۵
دو هفته چهارم	۲۰	۲۵	۵
	۲۰	۲۵	۵
پس از سرطانی شدن			
دو هفته اول	۱۴	۲۵	۵
	۱۴	۲۵	۵
دو هفته دوم	۱۶	۳۰	۵
	۱۶	۳۰	۵
دو هفته سوم	۱۸	۳۰	۵
	۱۸	۳۰	۵

جدول ۲: مقادیر میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای پژوهش

شاخص / گروه های پژوهش	ورزش-تومور-ورزش	ورزش-تومور-استراحت	استراحت-تومور-ورزش	استراحت-تومور-استراحت
IL-6(pg/ml)	۷۸/۶۸±۳۳/۷۴	۱۵۸/۰۸±۴۷/۴۶	۱۱۶/۹۶±۲۶/۵۰	۲۰۹/۷۵±۴۸/۳۱
حجم تومور	۸/۱۱±۱/۳۵	۱۱/۵±۶/۳۳	۷/۶۷±۴/۵	۱۴/۱۹±۷/۲
(عدد محاسباتی روز آخر تقسیم بر روز اول)				

جدول ۳: داده های آزمون آنوای یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی

متغیرها	آزمون آنوای یک طرفه		آزمون تعقیبی توکی	
	F آماره	Sig	گروه	گروه
IL-6	۱۵/۷۲۸	۰/۰۰۰۱	RTR	ETE
			ETR	
			RTR	RTE
			ETR	
			ETR	RTR
			ETE	
حجم تومور	۱۵/۸۸۳	۰/۰۰۰۱	RTR	ETE
			ETE	
			RTE	



نمودار ۱: تغییرات حجم تومور در گروه‌های پژوهش در طول اجرای ۶ هفته تمرین استقامتی

## بحث

هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین استقامتی بر IL-6 بافتی درون تومور بود، تا مشخص شود که آیا ورزش اثری درمانی بر سرطان پستان دارد؟ و این که تمرین استقامتی پیش از سرطانی شدن تاثیری بر مقاومت بدن در برابر سرطانی شدن دارد؟ یافته‌ها نشان داد سطوح سایتوکاین IL-6 بافت تومور پس از تمرین استقامتی در گروه‌هایی که ورزش انجام دادند نسبت به گروه‌هایی که هیچگونه فعالیتی نداشتند اختلاف معناداری داشت، به این گونه که سطوح این سایتوکاین‌ها در گروه‌های ورزشی پایین‌تر بود. در مورد IL-6 با توجه به عدم تفاوت معنادار بین دو گروه ETR و RTE و همچنین تعداد موش‌هایی که تومور را رد کردند، به نظر تمرین استقامتی پیش از سرطانی شدن نقش پیشگیری کننده در بروز سرطان دارد و با تغییرات مثبتی که در سایر اندام‌ها ایجاد می‌کند، باعث تقویت دستگاه‌های بدن و رد تومور می‌شود. پژوهش‌های مختلف کاهش حجم تومور به دنبال انجام تمرینات منظم ورزشی روی می‌دهد (۸۰-۱۱). در پژوهش حاضر نیز کاهش حجم تومور و افت میزان رشد تومور در گروه‌های ورزشی مشاهده شد. همانطور که ذکر شد زیلنسکی و همکاران (۲۰۰۴) کاهش چگالی سلول‌های ایمنی در ریز محیط تومور بر اثر تمرینات استقامتی را به علت کاهش حجم تومور دانستند (۸). ورما و همکاران (۲۰۰۹) تعدیل سطوح سایتوکاین‌های درون تومور و تعدیلات متابولیکی را عامل کاهش حجم تومور با تمرینات استقامتی گزارش کردند (۱۱). در پژوهشی جدید آبدالا و همکاران (۲۰۱۳) شیفت پاسخ ایمنی به سمت ایمنی به واسطه سلولی را عامل کاهش حجم تومور با تمرینات استقامتی معرفی کردند (۲۰) و در پژوهشی دیگر مورفی و همکاران (۲۰۱۱) کاهش حجم تومور پس از ۲۰ هفته تمرین در موش‌های مبتلا به تومور پستان را به افت سطوح سرمی IL-6 و فاکتور جذاب مونسیت ۱ (MCP-1) نسبت دادند (۹). در این پژوهش در هفته‌های ۱۷-۲۰ پس-رفت تومور مشاهده شد. در پژوهش حاضر ما کاهش حجم تومور را مشاهده کردیم. با توجه به کاهش سطوح IL-6 بافتی و وجود همبستگی بالا ( $r=0/825$ ) بین IL-6 و رشد حجم تومور ما کاهش حجم تومور را به افت عوامل التهابی درون تومور نسبت می‌دهیم. پژوهش مورفی و همکاران (۲۰۱۱) سایتوکاین‌ها را در سرم سنجیده بودند و ما سایتوکاین را در

هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین استقامتی بر IL-6 بافتی درون تومور بود، تا مشخص شود که آیا ورزش اثری درمانی بر سرطان پستان دارد؟ و این که تمرین استقامتی پیش از سرطانی شدن تاثیری بر مقاومت بدن در برابر سرطانی شدن دارد؟ یافته‌ها نشان داد سطوح سایتوکاین IL-6 بافت تومور پس از تمرین استقامتی در گروه‌هایی که ورزش انجام دادند نسبت به گروه‌هایی که هیچگونه فعالیتی نداشتند اختلاف معناداری داشت، به این گونه که سطوح این سایتوکاین‌ها در گروه‌های ورزشی پایین‌تر بود. در مورد IL-6 با توجه به عدم تفاوت معنادار بین دو گروه ETR و RTE و همچنین تعداد موش‌هایی که تومور را رد کردند، به نظر تمرین استقامتی پیش از سرطانی شدن نقش پیشگیری کننده در بروز سرطان دارد و با تغییرات مثبتی که در سایر اندام‌ها ایجاد می‌کند، باعث تقویت دستگاه‌های بدن و رد تومور می‌شود. پژوهش‌های مختلف کاهش حجم تومور به دنبال انجام تمرینات منظم ورزشی روی می‌دهد (۸۰-۱۱). در پژوهش حاضر نیز کاهش حجم تومور و افت میزان رشد تومور در گروه‌های ورزشی مشاهده شد. همانطور که ذکر شد زیلنسکی

بافت سنجیدیم و می‌توانیم با درجه اطمینان بالاتری که کاهش حجم تومور را به کاهش عوامل التهابی درون تومور با ورزش نسبت دهیم. پژوهش‌ها نشان داده‌اند التهاب مزمن درون ریز محیط تومور، محیطی مستعد برای گسترش سرطان را فراهم می‌آورد (۲۱). سلول‌های ایمنی وارد شده به درون تومور منبع اصلی ایجاد کننده التهاب می‌باشند (۲۳-۲۲). محیط التهابی شرایط مناسبی برای تکثیر و بقای سلولهای بدخیم و رگ‌زایی و متاستاز فراهم می‌آورد (۲۲). محیط التهابی موجب از کار افتادن ایمنی سازشی و تغییر در پاسخ به هورمون و شیمی درمانی می‌شود (۲۳). از ساز و کارهایی که التهاب درون ریز محیط تومور باعث کارسینوژنز پستان می‌شود، تحریک رگ‌زایی جدید درون تومور، افزایش تکثیر سلولی و فرار از آپوپتوز می‌باشد (۲۴). در شرایط التهاب مزمن، دسته‌ای از مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی مانند گیرنده‌های سطحی سلولی، کینازهای سلولی و سیتوپلاسمیک و عوامل رونویسی باعث بیان ناهنجار ژن‌های پیش التهابی می‌شود که در تبدیل کردن بافت به حالت بدخیم درگیر می‌باشند (۲۵). این مسیرها موجب فعال شدن عوامل رونویسی مانند STAT, NF-κB, AP-1 و HIF می‌شوند (۲۵). این عوامل رونویسی از راه تولید سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها، پروستوگلان‌دین‌ها و دیگر عوامل باعث رشد تومور، رگ‌زایی و متاستاز می‌شوند. IL-6 سایتوکاینی چند کاره است که از سلول‌های مختلف شامل ماکروفاژها، سلول‌های دندریتی، سلول‌های سرطانی و دیگر سلول‌های احاطه‌کننده تومور تولید و ترشح می‌شود (۲۶). IL-6 به شیوه اتوکراین و پاراکراین عمل می‌کند و در تغییر شکل سلول سرطانی و اکتساب فنوتیپ متاستازی نقش دارد (۲۷). مطالعات نشان داده‌اند همبستگی مثبتی بین سطوح IL-6 و پیشرفت تومور وجود دارد به گونه‌ای که سطوح IL-6 و گیرنده‌اش IL-6R در بسیاری از سرطان‌ها مانند سرطان پستان، ریه، کولون، پروستات، رحم و سرطان‌های خونی بالا می‌باشد (۲۷). به نظر می‌رسد شرایط التهابی درون تومور محرک تولید IL-6 از سلول‌های توموری و سلول‌های ایمنی می‌باشد. IL-6 از راه فعال سازی مسیر سیگنالینگ STAT3 در پیشرفت تومور نقش دارد (۲۸). مسیر سیگنالینگ IL-6/STAT3 باعث فعال سازی و تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های التهابی و رگ‌زا می‌شود که موجبات رشد و گسترش تومور را فراهم می‌آورد. IL-6 رشد تومور را به وسیله تنظیم افزایشی پروتئین‌های آنژیوژنیک مانند VEGF و آنتی آپوپتوتیک مانند لنفوما سلول (BCL2)B در سلول‌های توموری افزایش می‌دهد

(۲۹). IL-VEGF نه تنها یک میتوزن قوی برای سلول‌های اندوتلیال عروق است بلکه عامل نفوذپذیری عروقی است که باعث تولید مستمر فیبرین و فیبرونکتین برای تولید ماتریکس بافتی می‌شود (۳۰). مولکول‌های آنتی آپوپتوتیک باعث فرار سلول‌های سرطانی از آپوپتوز و نکروز شده و بنابراین سلول‌ها توانایی رشد را به دست می‌آورند و زمینه برای متاستاز فراهم می‌شود. در پژوهش حاضر دیدیم فعالیت ورزشی باعث کاهش سطوح IL-6 درون تومور در گروه‌های ETE و RTE می‌شود. از آنجا که IL-6 مولکولی محوری در پاسخ-های التهابی، رگ‌زایی و ضد آپوپتوزی درون تومور می‌باشد و پژوهش حاضر نشان داد فعالیت ورزشی باعث کاهش سطوح این سایتوکاین می‌شود، می‌توان نتیجه‌گیری کرد فعالیت استقامتی از راه تعدیل در سطوح سایتوکاین‌های التهابی باعث بازداری از رشد تومور می‌شود. هم‌چنین فعالیت ورزشی این توانایی را دارد که از رگ‌زایی و فعالیت ضدآپوپتوزی درون تومور بازداری کند. یک یافته جالب توجه در پژوهش حاضر این بود که حجم تومور اولیه در گروه RTE بزرگتر از گروه ETR بود. کیم و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند سطوح بالای سایوکاین‌های التهابی زمینه را برای رشد تومور مهیا می‌کند. ورود سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها به درون تومور و یا تولید IL-6 و IL-8 در تومور اولیه، موجب فراخوانی سلول‌های ایمنی در گردش به سمت تومور می‌شود و موجب تشکیل فرآیندی می‌شود که تغذیه تومور (tumor self-seeding) نامیده می‌شود که موجب تسریع در آنژیوژنز و رشد تومور می‌شود (۲۱). بنابراین، سطوح بالای سایتوکاین‌های پیش التهابی موجب تسریع در رشد تومور می‌شود. اما با وجود بزرگتر بودن حجم اولیه تومور در گروه RTE در پایان پروتکل تمرین حجم تومور گروه RTE از گروه ETR کوچکتر بود که این مورد به اثرات ضد التهابی تمرینات استقامت نسبت داده می‌شود (۵).

### نتیجه‌گیری

در مجموع داده‌های این پژوهش نشان می‌دهند که تمرین استقامتی تداومی با شدت متوسط نقش موثری در افت سطوح سایتوکاین التهابی IL-6 درون تومور دارد و کاهش این مقدار با کاهش حجم تومور و میزان رشد تومور همراستا است و بنابراین، می‌توان ادعا کرد فعالیت ورزشی علاوه بر نقش پیشگیرانه، نقش کمک درمانی در سرطان پستان وابسته به گیرنده استروژن دارد.

## References

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2010; **60**(5): 277-300.
- Ebrahimi M, Vahdaninia M, Montazeri A. Risk factors for breast cancer in Iran: a case-control study. *Breast Cancer Research* 2002; **4**(5): 10.
- Hoffman-Goetz L. Physical activity and cancer prevention: animal-tumor models. *Med Sci Sports Exerc* 2003; **35**(11): 1828-1833.
- Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *BioMed Research International* 2010; **20**: 10-17.
- Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005; **98**(4): 1154-1162.
- Na HK, Oliynyk S. Effects of physical activity on cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 2011; **1229**(1): 176-183.
- Montaruli A, Patrini P, Roveda E, Carandente F. Physical activity and breast cancer. *Sport Sci Health* 2012; **8**(1): 1-13.
- Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *J Appl Physiol* 2004; **96**(6): 2249-2256.
- Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux T, McClellan J, Steiner J, Carmichael M, et.al. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3 (1) SV40Tag mice. *Cytokine* 2011; **55**(2): 274-279.
- 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.
- Verma VK, Singh V, Singh MP, Singh SM. Effect of physical exercise on tumor growth regulating factors of tumor microenvironment: implications in exercise-dependent tumor growth retardation. *Immuno Pharmacol Immunotoxicol* 2009; **31**(2): 274-282.
- Sullivan NJ, Studebaker AW, Hendey LF, Axel AE, Hall BM. Interleukin-6 in the Breast Tumor Micro environment. *Oncogene* 2009; **28**: 2940-2947.
- Honma S, Shimodaira K, Shimizu Y, Tsuchiya N, Saito H, Yanaihara T, et.al. The influence of inflammatory cytokines on estrogen production and cell proliferation in human breast cancer cells. *Endocr J* 2002; **49**(3): 371-377.
- Knüpfer H, Preiß R. Significance of interleukin-6 (IL-6) in breast cancer (review). *Breast Cancer Res Treat* 2007; **102**(2): 129-135.
- Ásgeirsson KS, Ólafsdóttir K, Jónasson JG, Ögmundsdóttir HM. The effects of IL-6 on cell adhesion and e-cadherin expression in breast cancer. *Cytokine* 1998; **10**(9): 720-728.
- Middleton K, Jones J, Lwin Z, Coward JJ. Interleukin-6: An angiogenic target in solid tumours. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; **89**(1): 129-139.
- Purohit A, Newman SP, Reed MJ. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002; **4**(2): 65.
- Benoy I, Salgado R, Colpaert C, Weytjens R, Vermeulen PB, Dirix LY. Serum interleukin 6, plasma VEGF, serum VEGF, and VEGF platelet load in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2002; **2**(4): 311-315.
- Agha-Alinejad H, Tofighi A, Zuhair M, Mahdavi M, Shahrokhi S. the effect of continuous aerobic exercise on the rate of hsp70 in mice with breast cancer tumor. *Olympic* 2008; **16**(2): 75-86 (Persian).
- 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-dimethylbenzan thracene. *Eur J Cancer Prev* 2013; **22**(3): 251-258.
- Kim M-Y, Oskarsson T, Acharyya S, Nguyen DX, Zhang XH-F, Norton L, et.al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell* 2009; **139**(7): 1315-1326.
- Eiró N, Vizoso FJ. Inflammation and cancer. *World J Gastrointest Surg* 2012; **4**(3): 62.
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; **140**(6): 883-899.
- Candido J, Hagemann T. Cancer-related inflammation. *J Clin Immunol* 2013; **33**(1): 79-84.
- Allavena P, Garlanda C, Borrello MG, Sica A, Mantovani A. Pathways connecting inflammation and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2008; **18**(1): 3-10.
- Grivennikov S, Karin M. Autocrine IL-6 signaling: a key event in tumorigenesis? *Cancer Cell* 2008; **13**(1): 7-9.
- Neurath MF, Finotto S. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and

- inflammation-associated cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011; **22**(2): 83-89.
28. Jee S-H, Chu C-Y, Chiu H-C, Huang Y-L, Tsai W-L, Liao Y-H, et al. Interleukin-6 induced basic fibroblast growth factor-dependent angiogenesis in basal cell carcinoma cell line via JAK/STAT3 and PI3-kinase/Akt pathways. *J Invest Dermatol* 2004; **123**(6): 1169-1175.
29. Papetti M, Herman IM. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; **282**(5): 947-970.
30. Schneider BP, Miller KD. Angiogenesis of breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; **23**(8): 1782-1790.