

علوم زیستی ورزشی \_ زمستان ۱۳۹۳  
دوره ۶، شماره ۴، ص: ۴۸۳-۴۹۶  
تاریخ دریافت: ۹۲/۰۴/۱۸  
تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۰/۰۹

## تأثیر شش هفته تمرین استقامتی بر سطوح برخی سایتوکاین‌های ریزمحیط تومور در موش‌های ماده مبتلا به تومور پستان

حمید آقاعلی نژاد<sup>۱\*</sup>، محمدامین ساعی<sup>۲</sup>، مهدی مهدوی<sup>۳</sup>، صادق امانی شلمزاری<sup>۴</sup>، عبدالرضا

کاظمی<sup>۵</sup>، مرجان پیرایش<sup>۶</sup>

۱. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تربیت مدرس، ۲. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش، دانشگاه تربیت مدرس، ۳. دکتری ایمونولوژی، انستیتو پاستور ایران، ۴. دکتری فیزیولوژی ورزش، دانشگاه تربیت مدرس، ۵. دکتری فیزیولوژی ورزش، دانشگاه ولیعصر (عج) رفسنجان، ۶. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی کرمان، واحد علوم تحقیقات

### چکیده

هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیرات تمرینات ورزشی بر تعادل سایتوکاینی موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان است. بدین منظور ۲۰ سر موش بальسی ماده تصادفی در دو گروه کنترل و تجربی قرار گرفتند. پس از آشناسازی با محیط و تزریق سلول‌های سرطانی به همه موش‌ها، گروه تجربی به مدت شش هفته، پنج روز و با شدت متوسط تمرینات استقامتی را انجام دادند. موش‌ها روزانه از نظر تغییرات رشد تومور ارزیابی شدند. در پایان موش‌ها نخاعی شدند و بافت تومور برداشته شده و به سرعت فریز شد و در دمای  $-70^{\circ}\text{C}$  درجه سلسیوس نگهداری شد. نمونه تومور هموژنیزه شده و سپس با روش الایزا مقادیر سایتوکاین‌های IL-17 و IFN- $\gamma$  در نمونه‌ها بررسی شد. از آزمون T مستقل برای تعیین اختلاف بین گروه‌ها استفاده شد. کاهش معنادار IL-17 در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ( $P=0/03$ ). همچنین، سطوح IFN- $\gamma$  افزایش نشان داد. ولی این افزایش از لحاظ آمار معنادار نبود. کاهش معنادار میزان رشد تومور نیز در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ( $P=0/05$ ). از آنجا که IL-17 در رگ‌زایی، رشد و متاستاز تومور نقش دارد، کاهش سطوح این سایتوکاین که به موازات کاهش حجم تومور است نشان می‌دهد که تمرین از طریق کاهش سطوح این سایتوکاین موجب کاهش رشد تومور می‌شود. همچنین افزایش در سطح IFN- $\gamma$  حاکی از تعدیل سایتوکاینی به‌وسیله تمرین در ریزمحیط تومور در راستای القای ایمنی سلولی ضد تومور است که نقش حمایتی تمرین در تحریک ایمنی ضد تومور را نشان می‌دهند. با توجه به نتایج پژوهش حاضر می‌توان نتیجه گرفت تمرینات استقامتی نقش مؤثری در بازداری از رشد تومور در سرطان‌های وابسته به استروژن دارد.

### واژه‌های کلیدی

اینترلوکین ۱۷، اینترفرون گاما، تمرین استقامتی، سرطان پستان.

## مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان است و در کشورهای غربی در حدود یک‌سوم سرطان‌ها را شامل می‌شود (۱). در ایران نیز سرطان پستان یکی از مهم‌ترین مشکلات سلامتی زنان محسوب می‌شود و تقریباً از هر ده زن ایرانی یک نفر احتمال ابتلا به آن را خواهد داشت و متأسفانه در ایران برخلاف دیگر کشورها زنان در سنین کمتر به این بیماری مبتلا می‌شوند و این مسئله اهمیت تشخیص، بررسی و کنترل این بیماری را در ایران نشان می‌دهد (۲). سرطان پستان چندین زیر نوع مولکولی دارد و رایج‌ترین نوع سرطان پستان، سرطان‌های لومینال A و B است که به‌عنوان سرطان‌های پستان وابسته به گیرنده استروژن<sup>۱</sup> شناسایی می‌شوند. غدد تولیدکننده شیر و مجراها در این نوع سرطان، سلول‌هایی هستند که سرطانی می‌شوند (۳). برای مطالعه بهتر تغییرات روی داده در تومور بعد از اعمال تداخلات بهترین روش استفاده از حیوانات به‌ویژه جوندگان است، چراکه امکان مطالعه کامل مولکولی و سلولی و پیگیری تغییرات ایجادشده در تومور فراهم می‌شود. بدین منظور بهتر است از رده‌های سلولی استفاده شود که سرطان‌های پستان وابسته به گیرنده استروژن ایجاد می‌کنند.

درمان سرطان شامل ترکیبی از روش‌های جراحی، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و هورمون‌درمانی است. با این حال امروزه در کشورهای توسعه‌یافته حوزه‌های جدید در مورد تمرینات بدنی شکل گرفته است که با رویکرد درمانی به تمرینات بدنی نگاه می‌کنند. براساس مطالعات اپیدمیولوژیک قابل ملاحظه در مورد تمرینات بدنی و سرطان پستان، شواهد معتبری وجود دارد که تمرینات بدنی نه تنها می‌تواند در پیشگیری از عود بیماری، بلکه در کاهش خطر سرطان پستان در دوران بعد از یائسگی (۲۰ درصد) نیز نقش مهمی ایفا کند (۴). سازوکارها و تأثیرات مفید تمرینات بدنی بر فرایند سرطان پستان بسیار پیچیده است. تمرینات بدنی می‌تواند با تعدیل واکنش‌های ایمنی و التهابی در تعدیل خطر پیشرفت سرطان پستان نقش داشته باشد. کاهش در توده بدنی، کاهش در سطوح گردشی هورمون‌های جنسی و کاهش مقاومت انسولین، کاهش در سطوح لپتین و آدیپونکتین و اثر تحریکی بر سیستم ایمنی از تأثیرات مفید تمرینات بدنی است که در کاهش پیشرفت سرطان پستان نقش دارند (۵). بسیاری از تأثیرات مفید ناشی از تمرینات بدنی تحت تأثیر تنظیم و تعدیل سایتوکاین‌های تولیدشده از سلول‌های موجود در بافت تومور است. سایتوکاین‌ها واسطه‌های سلول‌های سیستم ایمنی‌اند که در شکل‌گیری و

---

1. Estrogen receptor(ER)

تنظیم پاسخ‌های ایمنی نقش مهمی دارند. اینترلوکین-۱۷<sup>۱</sup> یک سایتوکاین پیش‌التهابی جدید است که اغلب به‌وسیله سلول‌های Th17 تولید می‌شود. مشخص شده است که سلول‌های Th17 می‌توانند هم موجب رشد تومور شوند و هم رشد تومور را سرکوب کنند، ولی هنوز سازوکارهای مربوط به نقش آنها در ایمنی تومور نامعلوم است (۶). در واقع IL-17 از یک طرف موجب تحریک پاسخ سلول‌های T سیتوتوکسیک ضد تومور می‌گردد که به پسرقت و کاهش رشد تومور می‌انجامد و از طرف دیگر با تسهیل فرایند رگ‌زایی و خارج کردن سلول‌های توموری از مرکز اولیه موجب گسترش و رشد تومور می‌شود (۶).

از سایتوکاین‌های مهم دیگر سیستم ایمنی، سایتوکاین اینترفرون گاما<sup>۲</sup> است که به‌وسیله لنفوسیت‌ها و برخی دیگر از سلول‌های سیستم ایمنی تولید می‌شود. پژوهش‌ها نشان می‌دهند IFN- $\gamma$  بسته به فاکتورهای تنظیمی اینترفرون<sup>۳</sup> ۱ و ۲ نقش سرکوبگری (IRF-1) و حمایتی از رشد سلول‌های سرطانی (IRF-2) دارد. IFN- $\gamma$  مسئول تنظیم افزایشی کمپلکس سازگاری بافتی<sup>۴</sup> نوع ۱ و ۲ در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن است و از این طریق نقش حمایتی در سرطان دارد. IFN- $\gamma$  با تنظیم افزایشی برخی از کاسپازها در مرگ سلولی و آپوپتوز درون تومور نقش مؤثری دارد (۷)، البته فعالیت ضد رگ‌زایی دارد (۸). از طرف دیگر IFN- $\gamma$  متصل به IRF-2 تأثیرات انکوژنیک دارد. پژوهش‌ها نشان می‌دهند وضعیت التهابی درون تومور نقش مؤثری در بروز پاسخ IFN- $\gamma$  دارند. به‌طوری‌که افزایش تولید IL-6 و دیگر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی موجب اتصال IRF-2/IFN- $\gamma$  می‌شوند و موجبات رشد تومور را فراهم می‌آورند. تا کنون پژوهشی اثر تمرین بر سطوح IFN- $\gamma$  بافت سرطان پستان را بررسی نکرده و مشخص نیست آیا تمرینات بدنی منظم می‌تواند اثر تعدیل‌کنندگی در سطوح این سایتوکاین داشته باشد.

مطالعات متعددی وجود دارد که نشان می‌دهد به‌دنبال تمرینات بدنی درازمدت حجم تومور کاهش می‌یابد، اما تا کنون سازوکارهای دقیق آن مشخص نشده است (۹-۱۲). مورفی و همکاران (۲۰۱۱) در پژوهشی موش‌های سرطانی را به مدت ۲۰ هفته تمرین دادند و مشاهده کردند که میزان پیشرفت حجم تومور در گروهی که تمرینات را انجام می‌داد کمتر بود و حتی در هفته‌های آخر رشد منفی داشت. این

- 
1. IL-17
  2. IFN- $\gamma$
  3. IRF I, II
  4. Major histocompatibility complexes (MHC I, II)

کاهش رشد با افت سطوح اینترلوکین -۶ همراه بود. از این رو نتیجه گرفتند که بین حجم تومور و عوامل التهابی درون تومور رابطه مستقیمی وجود دارد (۱۱). زلینسکی و همکاران (۲۰۰۴) نیز کاهش حجم تومور را به کاهش سلول‌های ایمنی درون تومور نسبت دادند (۱۰). با توجه به مطالب ذکر شده و اینکه پژوهش‌های انگشت‌شماری سازوکارهای مولکولی اثر تمرینات ورزشی بر درمان سرطان را بررسی کرده‌اند، در این پژوهش به دنبال بررسی این موضوع هستیم که آیا تمرینات بدنی منظم از طریق تعدیل و تنظیم سطوح سایتوکاینی می‌تواند موجب مهار رشد تومور شود؟ همچنین، به طور ویژه تأثیرات تمرینات ورزشی بر سطوح سایتوکاین‌هایی را که نقش حمایتی در رشد تومور دارند و سایتوکاین‌هایی را که موجب سرکوب رشد سلول‌های توموری می‌شوند، بررسی کنیم.

## روش‌شناسی پژوهش

### آزمودنی‌ها و پروتکل تمرین

۲۰ سر موش مادهٔ بальسی شش تا ۸ هفت‌ه‌ای با وزن ۱۵-۱۴ گرم از انستیتو پاستور خریداری شد و به اتاق حیوانات دانشگاه تربیت مدرس منتقل شدند. ۱۰ سر موش در هر قفس بزرگ قرار داده شد. موش‌ها در اتاق با دمای ۲۳ درجهٔ سلسیوس و رطوبت ۴۵ درصد نگهداری شدند. همچنین، دورهٔ ۱۲ ساعتهٔ تاریکی روشنایی رعایت شد. پس از یک هفته آشناسازی با محیط و تمرین روی نوار گردان، سلول‌های سرطانی به موش‌ها تزریق شد و پس از ۱۰ روز پروتکل تمرین آغاز شد. در ابتدا موش‌ها به دو گروه تقسیم شدند. گروه استراحت-تومور یا گروه کنترل (CT) شامل ۱۰ سر موش بود که هیچ‌گونه فعالیت و تداخلی تا زمان کشتار انجام نمی‌دادند و گروه تومور-ورزش یا گروه تجربی (ET) که مطابق جدول ۱ به مدت شش هفته، پنج روز در هفته و با شدت متوسط تمرینات استقامتی را انجام می‌دادند. سطوح نوار گردان به‌طور کامل با چسب نواری مشکی پوشانده شد و در جلو و عقب آن نیز اسفنج با رنگ مشکی قرار داده شد. به موش‌ها برای انجام تمرین هیچ‌گونه شوک الکتریکی وارد نشد. زمانی که موش‌ها به انتهای لاین می‌رسیدند، با ضربه بر روی درپوش لاین آنها شروع به حرکت می‌کردند. شایان ذکر است که شدت تمرین در نظر گرفته شده معادل ۷۵-۵۰ درصد  $VO_{2max}$  موش‌ها بود (۱۳)، زیرا محققان معتقدند فعالیت هوازی روزانه با شدت متوسط ۸۰-۶۵ درصد ضربان قلب بیشینه موجب بهبود سلامت و تندرستی می‌شود و برای بیماران سرطانی مناسب است (۱۴).

## جدول ۱. پروتکل تمرین ورزشی بر روی نوار گردان گروه تجربی

دوره تمرین	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	تکرار (روز در هفته)
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

## کشت سلول

کارسینومای مجاری پستان گیرنده استروژن مثبت (ER<sup>+</sup>) MC4-L2 از ذخایر ژنتیک ایران خریداری شد (۱۵). سلول‌های MC4-L2 در فلاسک T75 در محیط DMEM/F-12 با ۱۵ میلی‌مول بافر HEPES، گلوتامین، پنی‌سیلین ۱۰۰ μg/ml، استرپتومایسن ۱۰۰ μg/ml و FBS ۱۰ درصد کشت داده شدند. پس از پر کردن ۹۰ درصد سطح فلاسک به وسیله سلول‌ها، مایع رویی برداشت شده و پس از شست‌وشو با PBS، در مرحله بعد با آنزیم تریپسین ۰/۰۲۵٪ از کف پلیت سلول‌ها جدا شده و پس از خنثی‌سازی آنزیم با محیط حاوی ۱۰٪ FBS، کلیه محتویات فلاسک داخل لوله فالكون ریخته شد. سپس در دور ۱۲۰۰ به مدت ۳-۵ دقیقه سانتریفیوژ شد، در مرحله بعد مایع رویی برداشت‌شده و پلاک سلولی در داخل محیط حاوی ۱۰٪ FBS حل شد. سپس برای تعیین زنده‌مانی و شمارش سلولی به ترتیب از تریپان‌بلو و لام هماسیتومتر استفاده شد.

## تزریق سلول توموری و ایجاد تومور

برای توموری کردن موش‌های بالبسی ماده در ابتدا موش‌ها بیهوش شدند. بدین منظور ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم زایلوزین به صورت صفاقی به موش‌ها تزریق شد. از رده سلولی کشت داده سوسپانسیون سلولی با تراکم ۱۰ میلیون در هر میلی‌لیتر بافر PBS تهیه شد. سپس یک میلیون سلول سرطانی زیرپوستی به پهلو سمت راست تزریق شد و در حدود ۲۰-۱۰ روز پس از تزریق سلول‌های سرطانی، تومور در ناحیه تزریق قابل لمس بود.

### اندازه‌گیری حجم تومور

حجم تومور در دو بعد اندازه‌گیری شد. بزرگ‌ترین بعد تومور به‌عنوان طول (L) تومور و بعد دیگر (در زاویه ۹۰ درجه) به‌عنوان عرض (W) در نظر گرفته شد. پس از پیدایش تومور، هر هفته یک‌بار طول و عرض تومور از طریق کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری شد. با استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور [  $V = \pi/6 (w \times L^2)$  ] میزان آن تعیین شد (۹). سپس عدد محاسباتی روز آخر تقسیم بر روز اول شد تا میزان افزایش نسبی حجم تومور برای عملیات بعدی در هر موش به‌دست آید.

### تهیه بافت هموژنیزه از تومور

بدین منظور ۴۸ ساعت بعد از جلسه آخر تمرین، موش‌های تجربی با تزریق محلول زایلوزین و کتامین بیهوش شدند و تومور از بدن آنها خارج شد. سپس بافت تومور در بافر لیز قرار داده شد و هموژناسیون تومور انجام گرفت. نمونه‌های هموژنیزه‌شده بلافاصله سانتریفیوژ شده و نمونه‌های هر موش در حجم‌های یک میلی‌لیتر به‌صورت جداگانه در -۷۰ درجه نگهداری شدند.

### سنجش کمی سایتوکاین‌های IL-17 و IFN- $\gamma$ با روش الایزا

برای سنجش مقادیر سایتوکاین‌های IL-17 و IFN- $\gamma$  در هموژنات تومور از کیت‌های سایتوکاینی شرکت سوئدی mabtech براساس دستورالعمل هر کیت استفاده شد. همچنین برای هر سایتوکاین یک استاندارد در غلظت‌های متنوع قرار داده شد تا به کمک شدت رنگ هر نمونه فرمول کمی هر سایتوکاین به‌دست آید و مقادیر کمی هر موش به واحد پیکوگرم در میلی‌لیتر محاسبه شد.

### روش‌های آماری

از نرم‌افزار SPSS-16 برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. برای تعیین طبیعی بودن داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف و برای تعیین معنادار بودن تفاوت بین متغیرها از آزمون آماری T مستقل استفاده شد. همچنین از میانگین و انحراف استاندارد برای گزارش مقادیر متغیرهای سنجیده‌شده استفاده شد.

### یافته‌های پژوهش

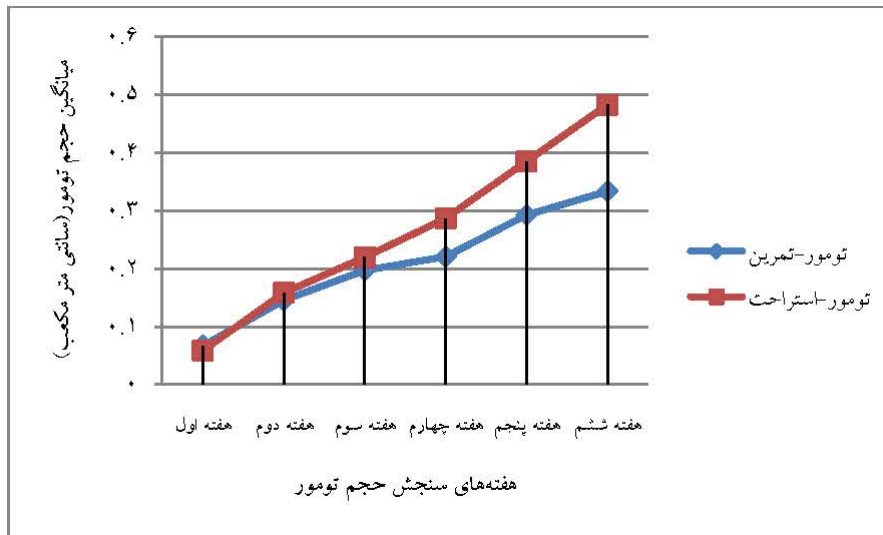
داده‌های پژوهش نشان داد فعالیت بدنی منظم موجب کاهش سطوح سایتوکاین‌های التهابی و رگ‌زا درون تومور می‌شوند. همان‌طور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، IL-17 در گروه ET نسبت به گروه RT کمتر است و در مقابل سطوح IFN- $\gamma$  که نقش مفیدی در بازسازی از رشد تومور دارد، پس از یک دوره تمرین استقامتی افزایش یافته است.

جدول ۲. مقادیر میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای پژوهش

ET	RT	
۶/۱۵±۰/۵۶	۶/۸۳± ۰/۱۴	IL-17(pg/ml)
۶۱/۹۸±۲۵/۵۴	۵۴/۰۹± ۱۸/۵۹	IFN- $\gamma$ (pg/ml)
۰/۰۶۳±۰/۰۱۱	۰/۰۵۶±۰/۰۰۶	هفته اول
۰/۲۸۱±۰/۰۳۶	۰/۴۳۱±۰/۰۶۹	هفته ششم
۴/۵۷±۱/۱۷	۷/۸۸±۱/۹۴	هفته ششم تقسیم بر هفته اول

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که سطوح IL-17 در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری کاهش یافت ( $P=۰/۰۳$ ) که کاهش این سایتوکاین با کاهش سرعت رشد تومور هم‌راستا بود. همچنین سطوح IFN- $\gamma$  به‌عنوان یک سایتوکاین ضدالتهابی در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داد، ولی معناداری نبود ( $P=۰/۵۵۵$ ).

در نمودار ۱ نیز روند رشد تومور در دو گروه نشان داده شده است. همان‌طور که می‌بینید، میزان رشد تومور در گروه کنترل به‌طور معناداری بیشتر از گروه تجربی بود ( $P=۰/۰۰۵$ ). در واقع تمرینات منظم ورزشی احتمالاً از طریق تأثیرات مثبت بر اندام‌ها و ارگان‌های بدن و ریزمحیط تومور، موجب کاهش رشد تومور شده است.



نمودار ۱. روند رشد تومور در دو گروه پژوهش

### بحث و نتیجه‌گیری

سرطان پستان بیماری شایعی است که یکی از مسیرهای سیگنالینگ در رشد این سرطان وجود عوامل التهابی است که موجب رشد تومور و تحریک رگ‌زایی درون تومور می‌شود. داده‌های پژوهش حاضر نشان داد تمرینات استقامتی منظم از طریق تعدیل تولید سایتوکاین‌ها درون تومور موجب کاهش سطوح سایتوکاین‌های التهابی و تحریک‌کننده رگ‌زایی می‌شود. نتایج نشان داد تمرینات منظم استقامتی موجب کاهش معنادار سطوح IL-17 به‌عنوان یک سایتوکاین مهم التهابی و تحریک‌کننده رگ‌زایی درون تومور می‌شود. همچنین تمرینات استقامتی از طریق تعدیل در تولید سایتوکاین‌ها موجب افزایش تولید سایتوکاین IFN- $\gamma$  می‌شود که نقش مؤثری در فعالیت ضد رگ‌زایی درون تومور و فعالیت سیتوتوکسیک سلول‌های ایمنی دارند. جالب توجه اینکه افت سطوح سایتوکاین IL-17 و افزایش IFN- $\gamma$  با کاهش میزان رشد تومور همراستا بود. از این رو می‌توان ادعا کرد که تمرینات ورزشی از طریق تعدیل عوامل التهابی و رگ‌زایی درون تومور موجب کاهش حجم تومور می‌شود.

IFN- $\gamma$  سایتوکاین کلیدی است که از لکوسیت‌ها به‌خصوص سلول‌های کشنده طبیعی، لنفوسیت‌های TCD8+ و TCD4+ تولید می‌شود و نقش مؤثری در تحریک و تقویت سیستم ایمنی سلولی دارد. این سایتوکاین مسئول تنظیم افزایشی MHC I و MHC II در لکوسیت‌هاست و با ایجاد الگوی سایتوکاینی لنفوسیت



کمکی نوع ۱<sup>۱</sup> نقش مؤثری در مهار سرطان دارد (۱۶). در سرطان پستان (رده سلولی MCF-7 انسانی) IFN- $\gamma$  می‌تواند موجب افزایش بیان و تظاهر گیرنده Fas و در نهایت افزایش آپوپتوز سلول‌های سرطانی شود. مسیر سیگنالینگ IFN- $\gamma$  از طریق تعدیل تولید پروتئین‌های خانواده انتقال‌دهنده سیگنال و فعال‌کننده رونویسی<sup>۲</sup> ۱ و ۳ موجب تعدیل تولید IL-6 می‌شود (۱۶). بدین معنا که IFN- $\gamma$  از طریق افزایش تولید STAT1 موجب کاهش سطوح IL-6 می‌شود. فعالیت بدنی علاوه بر مسیر کلاسیک ذکر شده از طریق تعدیل و افزایش تولید IFN- $\gamma$  موجب کاهش سطوح IL-6 می‌شود. همچنین IFN- $\gamma$  موجب کاهش رگ‌زایی درون تومور می‌شود که شاید یکی از مسیرهای ضد رگ‌زایی IFN- $\gamma$  به افت سطوح IL-6 مربوط باشد.

IL-17 سایتوکاینی پیش‌التهابی جدید است که به وسیله سلول‌های TCD4<sup>+</sup>، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و سلول‌های CD8<sup>+</sup> T در درون تومور نیز بیان می‌شود. مطالعات جدید نشان داده‌اند که IL-17 به‌وفور در سرطان‌های پروستات، ریه، پستان، روده، معده، پوست و سرطان رحم یافت می‌شوند (۱۷-۱۹). سلول‌های التهابی درون ریز محیط تومور منابع اصلی تولید IL-17 هستند. IL-6 و سایتوکاین‌های TH2 موجب تحریک تولید IL-17 می‌شود. التهاب در واقع محرک اصلی تولید IL-17 است. IL-17 نیز موجب افزایش تولید سایتوکاین‌های التهابی مانند اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸ و فاکتور نکروز تومور آلفا<sup>۳</sup> می‌شود و از ترشح سایتوکاین‌های ضد التهابی مانند IL-4 و IL-5 جلوگیری می‌کند، از این‌رو در افزایش التهاب تأثیر چشمگیری دارد (۲۰). مسیر سیگنالینگ که IL-17 موجب ارتقا و پیشرفت تومور می‌شود، به تحریک بیان STAT3 بر می‌گردد. در پژوهشی مشاهده شد که فقدان IL-17 موجب افت بیان STAT3 می‌شود، بنابراین مسیر IL-17/STAT3 در پیشرفت تومور درگیر است (۱۸). IL-17 موجب افزایش تولید نیتریک اکساید و VEGF در سلول‌های سرطانی می‌شود و ممکن است سازوکار احتمالی IL-17 در رگ‌زایی و رشد تومور به همین دلیل باشد (۲۱). IL-17 نقش مهمی در متاستاز سلول‌های سرطانی دارد، از این‌رو هدف قرار دادن IL-17 می‌تواند به‌عنوان یک راهکار درمانی جدید مطرح شود (۱۹،۲۱). در پژوهش حاضر افت سطوح IL-17 در گروه تجربی مشاهده شد. پژوهش‌ها نشان می‌دهند ورزش تأثیرات ضد التهابی دارد و موجب کاهش سطوح شاخص‌های التهابی می‌شود. مورفی و همکاران (۲۰۱۱) افت سطوح IL-6 و MCP-1 را در موش‌هایی

1. Th1
2. Signaltransducer and activator of transcription(STAT1, STAT3)
3. TNF- $\alpha$

که تمرینات استقامتی را انجام دادند گزارش کردند (۱۱). در پژوهش حاضر نیز کاهش سطوح IL-17 بافتی مشاهده شد که همسو با کاهش حجم تومور بود. بنابراین احتمالاً یکی از تأثیرات مثبت تمرینات استقامتی در بازداری از رشد تومور کاهش سطوح شاخص‌های التهابی مانند IL-17 است.

بزرگ شدن تومور به تدارک مواد مغذی و فاکتورهای تروفیک بستگی دارد. در این راستا رگ‌زایی از فرایندهای پیش‌نیاز برای رشد مستمر و گسترش تومور است. وضعیت التهابی درون تومور با تولید مواد و پپتیدهای رگ‌زا موجب پیشرفت تومور می‌شود. از این‌رو تغییر دادن وضعیت التهابی درون تومور می‌تواند هدف درمانی قرار گیرد. از آنجا که تمرینات ورزشی تأثیرات ضد التهابی دارند (۲۲)، شاید تمرینات بدنی از سازوکارهای مؤثر در کاهش حجم تومور باشد. کاهش حجم تومور به دنبال تمرینات ورزشی گزارش شده است (۱۰، ۱۱، ۲۳). در پژوهش حاضر همراستا با پژوهش مورفی و همکاران (۲۰۱۱) کاهش حجم تومور و افت میزان رشد تومور در گروه تجربی مشاهده شد. در پژوهش حاضر IL-17 به‌عنوان یک سایتوکاین آنژیوژنیک در بافت تومور اندازه‌گیری شد. نتایج پژوهش حاضر کاهش این سایتوکاین را به‌صورت معنادار بعد از شش هفته تمرین استقامتی نشان داد، در حالی که در پژوهش مورفی و همکاران (۲۰۱۱) غلظت پلاسمایی IL-6 به‌عنوان سایتوکاینی که موجب گسترش و رشد تومور می‌شود، اندازه‌گیری شد، که نتایج کاهش این سایتوکاین را به‌دنبال یک دوره بلندمدت تمرینات استقامتی نشان داد. در ضمن آنها ارتباط مستقیمی را بین سایتوکاین‌های التهابی و حجم تومور گزارش کردند (۱۱) و از این بابت یافته‌های پژوهش حاضر در توجیه رابطه بین سایتوکاین‌های التهابی با تغییرات حجم تومور قابل توجه‌تر است؛ زیرا به‌نظر می‌رسد سطوح موضعی سایتوکاین‌ها در ریزمحیط تومور نسبت به سطوح در گردش و سیستمیک آنها تأثیر بیشتری در تغییرات رشد تومور داشته باشد. همچنین، زیلنسکی و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند فعالیت استقامتی به تأخیر در رشد تومور منجر می‌شود. آنها نشان دادند با اجرای تمرینات منظم استقامتی چگالی ماکروفاژها و نوتروفیل‌های داخل توموری به‌ویژه در مرحله اول رشد تومور کاهش می‌یابد. از آنجا که سلول‌های ایمنی علاوه بر توانایی انهدام سلول‌های توموری، نقش مؤثری در تولید فاکتورهای رشدی و مویرگ‌زایی مانند IL-17، IL-6 و IL-8 دارند که موجب تسریع رشد و تکثیر تومور می‌شوند، اگرچه کاهش سلول‌های ایمنی اندازه‌های تومور را تغییر نمی‌دهند، رشد و از همه مهم‌تر رگرسیون رشد تومور را به تأخیر می‌اندازند (۱۰).

در پژوهشی دیگر همسو با پژوهش حاضر، دناتو و همکاران (۲۰۱۲) به بررسی اثر شش هفته تمرین مقاومتی بر سطوح برخی از سایتوکاین‌ها از قبیل IL-6، TNF- $\alpha$  و IL-10 در رت‌های توموری چاق

پرداختند. نتایج این پژوهش نشان داد که IL-6 و TNF- $\alpha$  در گروه تومور-ورزش در مقایسه با گروه‌های کنترل توموری کاهش یافت، همچنین مقادیر IL-10 به‌عنوان یک سایتوکاین ضد توموری نسبت به TNF- $\alpha$  در گروه ورزش بیشتر بود (۲۳). در کل اکثر مطالعات صورت‌گرفته در این زمینه از تأثیر مثبت تمرینات بدنی در کاهش التهاب مزمن حمایت می‌کنند و تمرینات بدنی را به‌عنوان یک راهکار مؤثر در کاهش التهاب معرفی کرده‌اند. یافته‌های چندین پژوهش در مورد تغییرات حجم تومور با نتایج این پژوهش مغایرت دارد (۲۵، ۲۴). وودس<sup>۱</sup> و همکاران (۱۹۹۴) در پژوهشی موش‌های مبتلا به سرطان پستان را با دو شدت متوسط و بالا به مدت چهارده روز روی نوارگردان تمرین دادند، ولی نتایج پژوهش آنان تغییری در حجم تومور در گروه تمرین‌کرده در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد (۲۴). دلیل تفاوت نتایج پژوهش آنها با پژوهش حاضر احتمالاً دوره زمانی کمتر تمرینات (دو هفته) و نوع تومور باشد. در پژوهش حاضر نوع تومور سرطان پستان وابسته به استروژن است. در پژوهشی کولبرت<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۰۹) به بررسی تأثیر دو نوع پروتکل دویدن اختیاری و دویدن روی نوارگردان بر رشد تومور در موش‌های فاقد p53 پرداختند (۲۵). نتایج پژوهش آنان برخلاف پژوهش حاضر نشان داد که دویدن روی نوارگردان (۴۵ دقیقه با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه با شیب ۵ درصد) برخلاف دویدن اختیاری موجب افزایش رشد تومور و کاهش بقا در موش‌ها می‌شود، تناقض این یافته‌ها با یافته‌های پژوهش حاضر احتمالاً به دلیل تفاوت در نوع موش‌های مورد بررسی و نوع تومور در دو پژوهش است.

در مجموع، به نظر می‌رسد تمرینات استقامتی منظم از طریق برقراری هموستاز سایتوکاینی و سرکوبی تولید سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-17 نقش مؤثری در مهار رشد تومور پستان داشته باشد. از آنجا که التهاب مزمن شرایط لازم برای رشد سلول‌های سرطانی را فراهم می‌آورد، فعالیت بدنی از طریق تعدیل وضعیت التهابی درون تومور و برقراری هموستاز سایتوکاینی برای تقویت سلول‌های ایمنی نقش کمک‌درمانی در سرطان‌های پستان وابسته به استروژن دارد.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری دانشکده داروسازی دانشگاه تهران، دانشگاه پیراپزشکی و انستیتو پاستور تهران تشکر و قدردانی به‌عمل می‌آید. همچنین، بخشی از این مقاله مربوط به پایان‌نامه کارشناسی ارشد یکی از نویسندگان در دانشگاه تربیت مدرس تهران است.

1. Woods
2. Colbert

**منابع و مآخذ**

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A.(2013) Cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2013;63(1):11-30.
2. Ebrahimi M, Vahdaninia M, Montazeri A.(2002) Risk factors for breast cancer in Iran: a case-control study. Breast cancer research.4(5):R10.
3. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al(2006). Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA: the journal of the American Medical Association. 295(21):2492-502.
4. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH.(2010) An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Journal of Cancer Survivorship. 4(2):87-100.
5. Montaruli A, Patrini P, Roveda E, Carandente F.(2012) Physical activity and breast cancer. Sport Sciences for Health. ;8(1):1-13.
6. Ji Y, Zhang W.(2010) Th17 cells: positive or negative role in tumor? Cancer Immunology, Immunotherapy.59(7):979-87.
7. Kim PK, Armstrong M, Liu Y, Yan P, Bucher B, Zuckerbraun BS, et al.(2004) IRF-1 expression induces apoptosis and inhibits tumor growth in mouse mammary cancer cells in vitro and in vivo. Oncogene. 23(5):1125-35.
8. Sidky YA, Borden EC.(1987) Inhibition of angiogenesis by interferons: effects on tumor-and lymphocyte-induced vascular responses. Cancer research. 47(19):5155-61.
9. Jones LW, Viglianti BL, Tashjian JA, Kothadia SM, Keir ST, Freedland SJ, et al.(2010) Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. Journal of Applied Physiology. ;108(2):343-8.
10. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA.(2004) Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. Journal of Applied Physiology.96(6):2249-56.

11. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux T, McClellan J, Steiner J, Carmichael M, et al.(2011) Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3 (1) SV40Tag mice. *Cytokine*. 55(2):274-9.
12. Jones LW, Antonelli J, Masko EM, Broadwater G, Lascola CD, Fels D, et al.(2012) Exercise modulation of the host-tumor interaction in an orthotopic model of murine prostate cancer. *Journal of Applied Physiology*. 113(2):263-72.
13. Hayes J, Chappell M.(1990) Individual consistency of maximal oxygen consumption in deer mice. *Functional Ecology*.495-503.
14. Haskell WL, Lee I, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al.(2007) Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and science in sports and exercise*.39(8):1423.
15. Lanari C, Lüthy I, Lamb CA, Fabris V, Pagano E, Helguero LA, et al.(2001) Five novel hormone-responsive cell lines derived from murine mammary ductal carcinomas: in vivo and in vitro effects of estrogens and progestins. *Cancer research*.61(1):293-302.
16. Xue L, Firestone GL, Bjeldanes LF.(2005) DIM stimulates IFN $\gamma$  gene expression in human breast cancer cells via the specific activation of JNK and p38 pathways. *Oncogene*.24(14):2343-53.
17. Chae W-J, Gibson TF, Zelterman D, Hao L, Henegariu O, Bothwell AL(2010). Ablation of IL-17A abrogates progression of spontaneous intestinal tumorigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 107(12):5540-4.
18. Wang L, Yi T, Zhang W, Pardoll DM, Yu H.(2010). IL-17 enhances tumor development in carcinogen-induced skin cancer. *Cancer research*. 70(24):10112-20.
19. Li Q, Han Y, Fei G, Guo Z, Ren T, Liu Z.(2012) IL-17 promoted metastasis of non-small-cell lung cancer cells. *Immunology letters*.
20. Kawaguchi M, Adachi M, Oda N, Kokubu F, Huang S-K(2004). IL-17 cytokine family. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114(6):1265-73.

21. Iida T, Iwahashi M, Katsuda M, Ishida K, Nakamori M, Nakamura M, et al(2011). Tumor-infiltrating CD4+ Th17 cells produce IL-17 in tumor microenvironment and promote tumor progression in human gastric cancer. *Oncology reports*.25(5):1271-7.
22. Pedersen BK.(2011)Muscles and their myokines. *The Journal of Experimental Biology*. 2011;214(2):337-46.
23. Donatto F, Neves R, Rosa F, Camargo R, Ribeiro H, Matos-Neto E, et al(2012). Resistance exercise modulates lipid plasma profile and cytokine content in the adipose tissue of tumour-bearing rats. *Cytokine*.
24. Woods JA, Davis JM, Kohut ML, Ghaffar A, Mayer EP, Pate RR(1994). Effects of exercise on the immune response to cancer. *Medicine and science in sports and exercise*. 26(9):1109.
25. Colbert LH, Westerlind KC, Perkins SN, Haines DC, Berrigan D, Donehower LA, et al.(2009) Exercise effects on tumorigenesis in a p53-deficient mouse model of breast cancer. *Medicine and science in sports and exercise*. 41(8):1597.