

اثر ۶ هفته تمرین هوازی بر حجم تومور و سطح سرمی انکوستانین-ام در موش‌های مبتلا به سرطان پستان

فضلعلی کریمی^۱، لاله بهبودی تبریزی^۲

دریافت مقاله: ۹۶/۰۳/۲۲ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۶/۰۴/۱۹ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۶/۱۲/۰۵ پذیرش مقاله: ۹۶/۱۲/۰۸

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پستان مهم‌ترین عامل نگران‌کننده سلامتی در زنان است، اما به نظر می‌رسد ورزش در کنترل آن نقش مهمی داشته باشد. لذا هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر شش هفته تمرین هوازی بر حجم تومور و سطح سرمی انکوستانین-ام در موش‌های مبتلا به سرطان پستان می‌باشد.

مواد و روش‌ها: تحقیق حاضر از نوع تجربی می‌باشد. به این منظور، پس از آشناسازی ۱۶ سر موش بальب سی با محیط، سلول‌های سرطانی پستان (رده MC4-L2) وابسته به گیرنده استروژن، به آنها تزریق شد و سپس موش‌ها به صورت تصادفی در دو گروه کنترل (۸ سر) و تمرین (۸ سر) قرار گرفتند. گروه تمرین، ۵ روز در هفته تمرینات هوازی فزاینده (سرعت ۱۸-۲۲ متر بر ثانیه معادل ۵۵ تا ۷۰ درصد توان هوازی موش‌ها) را به مدت ۶ هفته اجرا کردند و در گروه کنترل هیچ‌گونه فعالیت هوازی انجام نشد. در پایان موش‌ها کشته شدند و از سرم و بافت تومور جهت اندازه‌گیری سطوح سرمی و بافتی انکوستانین-ام استفاده شد. از آزمون t مستقل برای تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد.

یافته‌ها: بین دو گروه تمرین و کنترل از نظر مقدار انکوستانین-ام درون تومور ($p=0/001$)، و سرم ($p=0/001$) تفاوت معناداری مشاهده شد. افزایش معنی‌داری در سطح سرمی انکوستانین-ام در گروه تمرین نسبت به کنترل مشاهده شد ($p=0/001$). نتایج آزمون t مستقل نیز برای حجم تومور حاکی از کاهش معنی‌دار آن در گروه ورزش بود ($p=0/001$).

نتیجه‌گیری: تمرینات هوازی می‌تواند موجب کند شدن روند رشد تومور گردد و یکی از سازوکارهای آن، افزایش انکوستانین-ام در عضلات فعال و تراوش آن به سرم است. دلیل این فرآیند می‌تواند مربوط به این باشد که انکوستانین-ام از رشد سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند.

واژه‌های کلیدی: انکوستانین-ام، سرطان پستان، تمرین هوازی، موش آزمایشگاهی

۱- کارشناسی ارشد تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، تهران

۲- (نویسنده مسئول) استادیار گروه آموزشی فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، تهران

تلفن: ۰۲۱-۵۶۳۶۳۰۵۹، دورنگار: ۰۲۱-۵۶۳۶۳۰۵۹، پست الکترونیکی: karimi2767752@gmail.com

مقدمه

سرطان پستان مهم‌ترین عامل نگران کننده سلامتی در زنان است، زیرا شایع ترین نوع سرطان در زنان است و در کشورهای غربی در حدود یک سوم از کل سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد [۱]. مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهند که بی تحرکی و چاقی از عوامل اصلی ایجاد آن می‌باشند. بنابراین، یکی از عوامل خطرزای بروز سرطان پستان شیوه زندگی می‌باشد. یکی از اثرات سرطان، از بین رفتن توده عضلانی و قدرت بدن می‌باشد که با نام کاشکسی (cachexia) شناخته می‌شود. کاشکسی یکی از رایج‌ترین اثرات سرطان‌های بدخیم می‌باشد و عامل ۲۰ درصد مرگ‌های سرطانی می‌باشد. کاشکسی یک بیماری متابولیکی پیچیده است که منجر به تحلیل بافت چربی و عضلانی، بالا رفتن هزینه انرژی استراحتی، بی اشتها و کاهش مصرف غذا می‌گردد [۲]. اگر چه کاتابولیسم بافتی به وسیله فعالیت سایتوکاین‌ها مانند فاکتور نکروز دهنده آلفا، اینترلوکین ۱- بتا، اینترلوکین-۶ و اینترفرون [۳] صورت می‌گیرد، سازوکار کاشکسی در سرطان به طور کامل مشخص نشده است. در مقابل، مشخص شده است که فعالیت بدنی نقش مؤثری در حفظ توده عضلانی و تعدیلات متابولیکی مصرف گلوکز دارد، اما اثر تمرین هوازی بر وضعیت مولکولی کاشکسی تاکنون نامشخص است، هر چند این اثرات از طریق بررسی سطوح مایوکاین‌ها قابل استناد می‌باشد [۴]. بر همین اساس شواهد جدید نشان می‌دهند که یک یا چند مایوکاین، اثرات بازدارنده ورزش بر تکثیر سلول سرطان پستان را میانجگری می‌کنند و کاندید این اثر انکوستانین-ام به عنوان عضوی از سوپر خانواده IL-6 می‌باشد [۴]. انکوستانین-ام از تکثیر رده‌های سلولی مشتق

از بافت‌های مختلف مانند رحم، ریه، مغز و پستان جلوگیری می‌کند [۵]. گیرنده انکوستانین همان گیرنده عمومی اینترلوکین-۶ یعنی gp130 است، لذا آبشار سیگنالی آن همانند اینترلوکین-۶ بوده و موجب فعال شدن انتقال دهنده پیام و فعال کننده رونویسی (Signal transducer and activator of transcription: STAT) فسفوتیدیل اینوزیتول تری کیناز (Phosphatidylinositol-3-kinase: PI3K) می‌شود [۶]. بررسی‌ها نشان داده است که انکوستانین فراخوانی نوتروفیل‌ها به بافت‌های التهابی را افزایش می‌دهد [۷]، و نقش مهمی در پیشگیری از تکثیر سلول‌های سرطانی دارد [۴].

در رابطه با سرطان پستان، گزارش شده است که انکوستانین-ام قویا می‌تواند مهاجرت و تهاجم را در سرطان پستان انسان مهار کند [۴]، همچنین نشان داده شده است که انکوستانین-ام گیرنده استروژن آلفا را سرکوب می‌کند که ویژگی اصلی تمایز لومینال اپی تلیال در سلول‌های سرطان پستان است [۴]. علاوه بر این انکوستانین-ام رشد چندین رده سلولی سرطان پستان از جمله MCF-7، MDA-MB231 و H3922 را مهار می‌کند و با کاهش میزان رشد و پیدایش فنوتیپ تمایز یافته به درمان بوسیله انکوستانین-ام پاسخ می‌دهد [۸]. با این حال به نظر نمی‌رسد که انکوستانین-ام بر آپوپتوز اثری داشته باشد [۴، ۹]. انکوستانین-ام بواسطه اتصال به گیرنده‌هایش ($\text{OSMR}\beta$ و $\text{LIFR}\beta$) موجب فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی JAK/STAT، MAPK و PI3K/AKT می‌شود [۱۰]. در طول انکوژنز، انکوستانین‌ام عمدتاً برای چندین گونه سرطان از جمله مولتیپل میلوما

(Multiple Myeloma)، سرطان ريه و سرطان پستان به عنوان يك عامل ضد تكثيرى عمل مى كند [۱۰].

از سوى ديگر ترديدى نيست كه ورزش نيز مى تواند تاثير قابل ملاحظه اى در پيشگيرى از سرطان پستان داشته باشد، امروزه در كشورهاي در حال توسعه به تمرينات بدنى با رويكرد درمانى نگاه مى كنند و محققان از آن به عنوان يك روش ساده و كم هزينه جهت پيشگيرى و بهبود بيمارى هاي التهابى مزمن ياد مى كنند. فعاليت بدنى به عنوان يك مداخله بى خطر جهت بهبود كيفيت زندگى افراد مبتلا به سرطان پذيرفته شده است. يافته هاي جديد نشان دهنده كاهش حجم تومور به دنبال فعاليت منظم ورزشى است [۱۰-۱۲]. از جمله Zielinski و همكاران نشان دادند كه ورزش منجر به تاخير در رشد تومور مى شود [۱۰]. پژوهشگران بر اين باورند با اجراى ورزش منظم استقامتى، چگالى ماكروفاژها و نوتروفيل هاي داخل تومور به ويژه در مرحله اول رشد، كاهش مى يابد [۱۰]. به طور كلى به نظر مى رسد فعاليت منظم ورزشى باعث كاهش مرگ و مير افراد مبتلا سرطان پستان مى شود [۱۱]، با اين وجود، مكانيزم هاي مولكولى آن به خوبي مشخص نشده است. از سوى ديگر با توجه به اينكه فعاليت بدنى منظم موجب ترشح مايوكاين ها از عضلات فعال مى شود و با توجه به تاثير اين مايوكاين در مهار رشد سلول ها و عدم وجود تحقيق كافى كه اثرات تمرينات هوازى را بر سطوح اين مايوكاين در سرم و بافت تومورى سنجيده باشد، اين سوال در ذهن محقق تداعى شد كه آيا تمرينات هوازى مى تواند سطوح انكوستاتين-ام در بافت تومور و سرم تغيير دهد؟ لذا هدف از تحقيق حاضر تعيين تاثير شش هفته تمرين هوازى بر حجم تومور و سطح

سرمى انكوستاتين-ام در موش هاي مبتلا به سرطان پستان است.

مواد و روش ها

تحقيق حاضر از نوع تجربى مى باشد كه در سال ۱۳۹۵ در دانشگاه آزاد اسلامى واحد اسلامشهر انجام شد و در آن تعداد ۱۶ سر موش بالب سى ماده (balb/c) (پنج تا شش هفته اي، ميانگين توده بدنى ۱۶-۱۵ گرم و ميانگين وزنى $0/83 \pm 0/65$) از مؤسسه پاستور خريدارى شد و به حيوان خانه دانشگاه منتقل شد. براى تطبيق فيزيولوژيك موش ها، دوره ي ۱۲ ساعته ي تاريخى روشنايى (شروع روشنايى شش صبح و شروع خاموشى شش عصر) رعايت شد. دماى اتاق نيز بين ۲۲-۲۴ درجه سلسيوس و رطوبت ۴۵ درصد حفظ شد. غذاى حيوانات شامل آب و غذاى معمول موش بود كه به شكل آزاد تا پايان پروتكل در دسترس موش ها قرار گرفت. موش ها به مدت يك هفته، جهت آشنايى با محيط جديد و نحوه دويدن روى نوارگردان، در حيوان خانه نگهدارى شدند.

جهت القاى سرطان پستان از سلول هاي سرطانى MC4-L2 استفاده شد [۱۳]. براى اين منظور سوسپانسيون سلولى با تراكم ۱۰ ميليون سلول در هر ميلى ليتر بافر PBS تهيه گرديد [۱۳]. موش ها در ابتدا با دوز ۱۰۰ ميلى گرم بر كيلوگرم كتامين و ۱۰ ميلى گرم بر كيلوگرم زایلوزين كه به صورت درون صفاقى به آنها تزريق شد، بى هوش شدند و سپس يك ميليون سلول به صورت زير جلدى به ناحيه بالاي ران سمت راست تزريق شد. پس از ۱۰ روز با پيدايش تومور سرطانى، موش ها به صورت تصادفى به دو گروه ۸ تايى تومور- ورزش و تومور- استراحت تقسيم شدند. ساعت اجراى تمرينات براى گروه تمرين ثابت بود و پروتكل ورزشى به غير از روزهاي

دوشنبه و جمعه در سایر روزهای هفته، از ساعت هشت صبح تا ده صبح انجام شد. رفتار با موش‌های طبق پروتکل هلسینکی و تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر انجام شد.

تمرینات به مدت شش هفته انجام گرفت. تمرینات در هفته‌ی اول با سرعت ۱۸ متر در دقیقه شروع و در نهایت در دو هفته‌ی آخر به ۲۲ متر در دقیقه رسید (۷۰-۵۵ درصد توان هوازی موش‌ها). برای تعیین توان هوازی موش‌ها در ابتدا آزمون ارزیابی توان هوازی انجام شد. پروتکل تعیین توان هوازی بدین صورت بود: بعد از ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۰/۰۳ متر در ثانیه (۱/۸ متر در دقیقه)، سرعت نوارگردان هر سه دقیقه یک بار افزایش یافت، حداکثر سرعت بیشینه زمانی بود که موش‌ها با یک سرعت ثابت نمی‌توانستند بدوند و بلافاصله پس از آن با افزایش سرعت، قادر به دویدن نبودند (۷۰ درصد توان هوازی بیشینه). سپس تمرینات با ۵۵ درصد توان هوازی شروع و تا ۷۰ درصد ادامه پیدا کرد. ۵۵ درصد توان هوازی موش‌ها برابر با سرعت ۱۸ متر در دقیقه بود.

همچنین حجم تومور در ۲ سطح 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) تومور در نظر گرفته شد. به دنبال پیوند و پیدایش تومور، هر دو روز یک‌بار طول و عرض تومور توسط کولیس دیجیتالی (میتوتویو ژاپن) اندازه‌گیری شد و با استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور $V=1/2(L^2 \times W)$ میزان حجم تومور در هر دو گروه اندازه‌گیری شد [۱۴].

علاوه بر این، پس از اتمام پروتکل تمرین، موش‌ها با ترکیب زایلوزین و کتامین بی‌هوش و سپس کشته شدند و بلافاصله خون آنها جمع‌آوری و سانتریفیوژ شد. سرم آن

جدا و در دمای ۷۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. سپس بافت‌های تومور برداشته و اندازه‌گیری شد و پس از وزن با ترازوی دیجیتال در تانک ازت فریز گردید. تست الیزا برای سنجش سطوح سرمی و بافتی انکوستاتین-ام با استفاده از کیت تجاری اختصاصی اندازه‌گیری (با کد نامبر csb-e04697m، شرکت CUSABIO) و صرفاً در هفته ششم انجام شد. با توجه به پروتکل کارخانه سازنده، مراحل انجام تست دنبال گردید.

برای تعیین نحوه‌ی توزیع فراوانی داده‌ها از آزمون Kolmogorov-Smirnov استفاده شد و با توجه به این که نتایج این آزمون نرمال بودن توزیع داده‌ها را نشان داد ($P \geq 0/05$)؛ بنابراین از آزمون‌های پارامتریک استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای پژوهش در بین دو گروه در مراحل مختلف از آزمون t مستقل استفاده گردید. کلیه روش‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ و در سطح معناداری $P \leq 0/05$ انجام گرفت.

نتایج

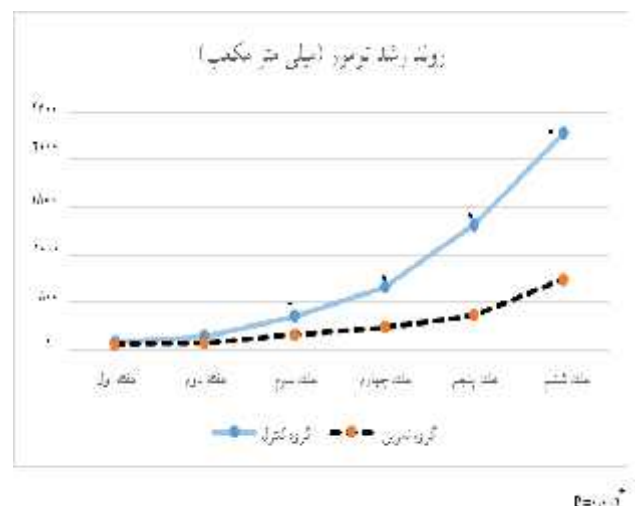
در جدول ۱ وزن بدن موش‌ها در دو گروه کنترل و تمرین در هفته ۱ و ۶ گزارش شده است. اما در مورد متغیرهای اصلی تحقیق، نتایج آزمون t مستقل اختلاف معنی‌داری بین دو گروه تمرین و کنترل از نظر مقدار انکوستاتین-ام درون تومور ($t=4/33$ ، $P=0/001$)، و سرم ($t=14/86$ ، $P=0/001$) نشان داد. به نحوی که سطوح سرمی و بافتی انکوستاتین-ام در گروه تمرین افزایش معنی‌داری داشت. همچنین نتایج آزمون t مستقل برای حجم تومور حاکی از اختلاف معنی‌دار بین دو گروه در هفته سوم، چهارم، پنجم و ششم بود ($P=0/001$).

جدول ۱- مقایسه وزن موش‌های دو گروه طی اجرای پژوهش

گروه	هفته ۱	هفته ۶
کنترل	۱۷/۵±۰/۹۸	۲۰/۸±۱/۲۲
تمرین	۱۷/۸±۰/۶۹	۱۹/۹±۱/۲۳

جدول ۲- غلظت انکوستاتین-ام در گروه‌های مختلف پژوهش (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)

گروه‌ها	انکوستاتین-ام بافت تومور	
	میانگین±انحراف استاندارد	میانگین±انحراف استاندارد
کنترل	۲۲/۵۴ ± ۶/۴۱	۷/۵۲ ± ۲/۶۱
تمرین	۵۷/۰۶ ± ۲۴/۱۱	۳۲/۰۱ ± ۳/۹۱



نمودار ۱- تفاوت رشد تومور در دو گروه (مقایسه بین گروهی)

بحث

در پژوهش حاضر مشاهده شد که ۶ هفته تمرین هوازی فزاینده موجب کند شدن رشد تومور در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل می‌شود، که با توجه به رابطه متضاد انکوستاتین-ام با حجم تومور، آن را می‌توان به افزایش تولید مایوکاین انکوستاتین-ام نسبت داد. در حقیقت، از هفته سوم تمرین، روند کند رشد تومور در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل شروع شد و تا هفته

ششم اختلاف حجم تومور بین دو گروه ادامه داشت. محیط تومور حاوی سلول‌های مختلفی است که در رشد تومور نقش دارند. این سلول‌ها با تولید فاکتورها و پپتیدهای رشد و رگ‌زا، موجب رشد تومور می‌شوند [۱۵]. در این راستا Zeilinski و همکاران نشان دادند که تمرین هوازی در موش‌های بالغ سی، موجب کاهش رشد تومور و چگالی عروقی در بافت تومور می‌شود که آن را به کاهش تجمع نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها نسبت دادند [۱۰]. همچنین Almeida و همکاران در بررسی اثر ۶ هفته تمرین شنا کردن با دو شدت مختلف نشان دادند که تمرین هوازی موجب کاهش معنی‌دار حجم تومور می‌شود که کاهش حجم تومور به کاهش تجمع نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها در بافت تومور نسبت داده شد [۱۶]. Murphy و همکاران کاهش حجم تومور را پس از ۲۰ هفته تمرین در موش‌های سرطانی گزارش کردند. آنها سطوح سرمی (Interlukine-6: IL-6 و Monocyte chemoattractant و protein-1:MCP-1) را سنجیدند و کاهش حجم تومور را به افت عوامل التهابی سرمی نسبت دادند [۱۷]. برخی محققان علت کاهش حجم تومور با تمرین هوازی را به کاهش در سطوح پروتئین‌های رگ‌زا در تومور نسبت داده اند [۱۸، ۱۹]. اما Agha Ali Nejad و همکاران کاهش حجم تومور را به افت چگالی سایتوکاین‌های مغذی رشد تومور در بافت تومور نسبت دادند [۲۰]. برخی از محققان نیز کاهش حجم تومور را با تغییرات در ریز RNAها نسبت داده‌اند، به طور مثال، Kazemi و همکاران کاهش حجم تومور در پی تمرینات هوازی را به افت mir-155 و ژن‌های پایین دست التهابی نسبت دادند [۲۱]. در نزدیک‌ترین پژوهش به پژوهش ما که در زمینه ترشح عوامل از بافت عضله بود، Khorri و همکاران کاهش حجم

تومور را به ترشح mir-206 از عضله و سرکوب مسیر گیرنده استروژن، نسبت دادند [۲۲]. برخی پژوهش‌ها نیز بی اثر بودن تمرینات ورزشی بر حجم تومور را گزارش کرده‌اند، به طور مثال، Woods و همکاران در پژوهشی که موش‌های مبتلا به سرطان سینه را با دو شدت متوسط و بالا به مدت ۱۴ روز روی نوارگردان تمرین دادند، هیچ تغییری در حجم تومور در گروه تمرین کرده در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نکردند، 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 یافت. همچنین نوع تومور در دو پژوهش متفاوت بود، در پژوهش حاضر از رده سلولی وابسته به گیرنده استروژن استفاده شد و در پژوهش Woods و همکاران از موش‌هایی که با مواد شیمیایی سرطانی شدند، استفاده شد [۲۳]. در مجموع، بیشتر پژوهش‌هایی که از پروتکل بیش از ۶ هفته تمرین استفاده کرده‌اند، کاهش حجم تومور را گزارش کرده‌اند [۲۱-۲۲]. به نظر می‌رسد فعالیت منظم ورزشی از طریق ترشح مایوکاین‌ها، افت عوامل التهابی درون تومور، افت عوامل رگ‌زایی درون تومور و افزایش بیان عوامل درگیر در آپوپتوز می‌تواند موجب کند شدن رشد تومور شود [۴]. با توجه به مطالعات ذکر شده، در پژوهش حاضر می‌توان کاهش حجم تومور را به افزایش تولید مایوکاین انکوستانین-ام در عضلات فعال و تراوش آن به سرم و سپس ورود به تومور نسبت داد. زیرا انکوستانین-ام نقش مؤثری در پیشگیری از رشد تومور دارد [۴]. به طور کلی به نظر می‌رسد سلول‌های MCF7 وابسته به گیرنده استروژن باشند. لذا تمرین هوازی می‌تواند از طریق افزایش تولید انکوستانین-ام در پیشگیری

از رشد سلول‌های سرطانی وابسته به گیرنده استروژن نقش مؤثری داشته باشد [۲۴]. در پژوهش حاضر افزایش سطوح انکوستانین-ام در سرم و بافت تومور در گروه تمرینات هوازی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد که با توجه به ارتباط معکوسی که بین حجم تومور و مقادیر انکوستانین-ام مشاهده شد، این یافته‌ها اثرات ضد توموری انکوستانین-ام را تأیید می‌کند. در تأیید این یافته‌ها، مشاهده شده است که درمان با انکوستانین-ام موجب مهار رشد سلول‌های چندین تومور جامد از جمله سرطان پستان و گلیوما می‌شود [۲۴]، که این یافته‌ها با نتایج پژوهش حاضر همخوانی دارد. Spence و همکارانش نیز دریافتند که انکوستانین-ام تکثیر سلول‌های H3922 سرطان پستان را کاهش می‌دهد [۲۵]. در پژوهش دیگری هم راستا با مطالعه ما، Chen و همکاران نشان دادند که انکوستانین-ام تکثیر سلول‌های سرطانی را مهار می‌کند [۲۶]. هرچند برخلاف این پژوهشگران، برخی دیگر نشان داده‌اند که القاء انکوستانین-ام باعث افزایش پتانسیل متاستاتیک سلول‌های کارسینومای پستان در انسان می‌گردد [۲۷]. Ouyang و همکاران عنوان کردند که انکوستانین-ام می‌تواند رشد چندین رده سلولی را مهار کند، به طوری که باعث تنظیم افزایشی بازدارنده بافتی متالوپروتئیناز-۱ (TIMP-1) می‌شود. از آن جایی که تعادل متالوپروتئینازها (MMPs) و بازدارنده متالوپروتئینازها مترشحه از سلول‌های تومور برای تخریب کلاژن طی فرآیند متاستاز سلول‌های تومور ضروری است، بنابراین عنوان شده است که انکوستانین-ام می‌تواند متاستاز سرطان را مهار کند [۲۸]. انکوستانین-ام ظرفیت تهاجمی سلول‌های سرطانی را مهار نمی‌کند، بلکه اثراتی پیچیده ابر بیان MMP دارد [۲۶]. در پژوهشی دیگر

موجب كند شدن روند رشد تومور گردد و يكى از سازوكارهاى آن افزايش توليد مايوكاين ها به ويژه انكوستاتين-ام در عضلات فعال و تراوش آن به سرم قابل استناد است چرا كه انكوستاتين-ام از رشد سلول هاى سرطانى جلوگيرى مى كند. در مجموع از مطالعات صورت گرفته مى توان دريافت كه تنظيم افزايشى انكوستاتين-ام مى تواند به عنوان يك راهكار درمانى در مهار سرطان و گسترش آن مد نظر قرار بگيرد.

تشكر و قدردانى

پايان نامه حاضر برگرفته از پايان نامه دانشگاه آزاد واحد اسلامشهر مى باشد. از مسئولين آزمونگاه هاى كمك كننده در انجام اين تحقيق، قدردانى مى شود.

Hojman و همكاران سلول هاى سرطانى وابسته به گيرنده استروژن MCF7 را در سرم انسان پس از تمرين، انكوبه كردند و مشاهده كردند كه رشد تومور متوقف گرديد [۴]. بر اساس اين مطالعه مشخص شد كه انكوستاتين-ام يك مايوكاين است و با انقباض عضلانى افزايش مى يابد، كه مقاديرى از آن وارد سرم شده و از طريق خون به بافت تومور منتقل و موجب كند شدن رشد تومور مى شود. در تحقيق حاضر مقادير خانواده MMP، اندازه گيرى نشده است كه بررسى آن مى تواند مفيد واقع شود. علاوه بر اين تعداد كم نمونه ها با توجه بودجه تحقيقى، از ديگر محدوديت هاى اين مقاله به شمار مى رود.

نتيجه گيرى

به طور كلى به نظر مى رسد تمرينات هوازى مى تواند

References

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA: a cancer journal for clinicians. 2013; 63(1): 11-30.
- [2] Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiological Reviews* 2009; 89(2):381-410.
- [3] Acharyya S, Ladner KJ, Nelsen LL, Damrauer J, Reiser PJ, Swoap S, et al. Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. *J Clin Investigation* 2004; 114(3): 370-9.
- [4] Hojman P, Dethlefsen C, Brandt C, Hansen J, Pedersen L, Pedersen BK. Exercise-induced muscle-derived cytokines inhibit mammary cancer cell growth. *American J Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2011; 42(10): 11-19.
- [5] Douglas AM, Grant SL, Goss GA, Clouston DR, Sutherland RL, Begley CG. Oncostatin M induces the differentiation of breast cancer cells. *International Journal of Cancer* 1998; 75(1): 64-73.
- [6] Heinrich PC, Behrmann I, Serge H, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochemical Journal* 2003; 374(1): 1-20.
- [7] Modur V, Feldhaus MJ, Weyrich AS, Jicha DL, Prescott SM, Zimmerman GA, et al. Oncostatin M

- is a proinflammatory mediator. In vivo effects correlate with endothelial cell expression of inflammatory cytokines and adhesion molecules. *J Clin Investigation* 1997; 100(1): 158-167.
- [8] West N, Murray J, Watson P. Oncostatin-M promotes phenotypic changes associated with mesenchymal and stem cell-like differentiation in breast cancer. *Oncogene* 2014; 33(12): 1485-94.
- [9] Li C, Ahlborn TE, Tokita K, Boxer LM, Noda A, Liu J. The critical role of the PE21 element in oncostatin M-mediated transcriptional repression of the p53 tumor suppressor gene in breast cancer cells. *Oncogene* 2001; 20(57): 81-93.
- [10] Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *J Applied Physiology* 2004; 96(6): 2249-56.
- [11] Jones LW, Eves ND, Courneya KS, Chiu BK, Baracos VE, Hanson J, et al. Effects of exercise training on antitumor efficacy of doxorubicin in MDA-MB-231 breast cancer xenografts. *Clinical cancer research* 2005; 11(18): 6695-98
- [12] Hoffman-Goetz L, May K, Arumugam Y. Exercise training and mouse mammary tumour metastasis. *Anticancer Res* 1994; 14(6B): 2627-631.
- [13] Lanari C, Lüthy I, Lamb CA, Fabris V, Pagano E, Helguero LA, et al. Five novel hormone-responsive cell lines derived from murine mammary ductal carcinomas: in vivo and in vitro effects of estrogens and progestins. *Cancer Res* 2001; 61(1): 293-302.
- [14] 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): 343-48.
- [15] Society AC. Breast cancer facts & figures 2007-2008. In: American Cancer Society Atlanta; 2008.
- [16] Almeida PWM, Gomes-Filho A, Ferreira AJ, Rodrigues CEM, Dias-Peixoto MF, Russo RC, et al. Swim training suppresses tumor growth in mice. *Journal of Applied Physiology* 2009; 107(1): 261-65.
- [17] 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): 274-79.
- [18] Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *New England J Med* 2000; 343(2):78-85.
- [19] 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. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(28): 4396-404.
- [20] Agha Ali Nejad Hamid TA, Mohammad Hassan Zahir, Mehdi Mahdavi, Shahrokhi Somayeh. The effect of continuous aerobic exercise on HSP70

- and longevity of mice with breast cancer tumors. *Olympic* 2006; 16(4):75-86.
- [21] Kazemi Abdolreza AaH, Alizadeh Shaban, Shahbazi Shirin, Sadegh Ammani Shalamzar. The effect of endurance training on the expression of 155-miR, STAT3 protein 6-IL tumor mice with breast cancer. *Journal of Kerman University of Medical Sciences* 2014; 22(6):42-52.
- [22] Khor V, Shalamzari SA, Isanejad A, Alizadeh AM, Alizadeh S, Khodayari S, *et al.* Effects of exercise training together with tamoxifen in reducing mammary tumor burden in mice: Possible underlying pathway of miR-21. *European journal of pharmacology* 2015; 15(1)765: 179-87.
- [23] Woods JA, Davis JM. Exercise, monocyte/macrophage function, and cancer. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1994; 26(2): 147-56.
- [24] Lee MJ, Heo SC, Shin SH, Kwon YW, Do EK, Suh D-S, *et al.* Oncostatin M promotes mesenchymal stem cell-stimulated tumor growth through a paracrine mechanism involving periostin and TGFBI. *The international journal of biochemistry & Cell Biology* 2013; 45(8):1869-77.
- [25] Spence MJ, Vestal RE, Ma Y, Streiff R, Liu J. Oncostatin M suppresses EGF-mediated protein tyrosine phosphorylation in breast cancer cells. *Cytokine* 2000; 12(7): 922-33.
- [26] Chen SH, Gillespie GY, Benveniste EN. Divergent effects of oncostatin M on astrogloma cells: influence on cell proliferation, invasion, and expression of matrix metalloproteinases. *Glia* 2006; 53(2): 191-200.
- [27] Jorcyk CL, Holzer RG, Ryan RE. Oncostatin M induces cell detachment and enhances the metastatic capacity of T-47D human breast carcinoma cells. *Cytokine* 2006; 33(6):323-36.
- [28] Ouyang L, Ting L, Jianwen L. Inhibition effect of Oncostatin M on metastatic human lung cancer cells 95-D in vitro and on murine melanoma cells B16BL6 in vivo. *Biomedical Research* 2006; 27(4): 197-202.

The Effects of Six Weeks of Aerobic Training on the Tumor Volume and Oncostatin-M Serum Level in Mice with Breast Cancer

F. Karimi¹, L. Behboudi Tabrizi²

Received:12/06/2017 Sent for Revision:10/07/2017 Received Revised Manuscript:24/02/2018 Accepted: 27/02/2018

Background and Objectives: Breast cancer is a major health concern in women, but it seems that exercise plays an important role in controlling it. Therefore, the aim of the present study was to examine the effects of six weeks of aerobic training on the tumor volume and oncostatin-M serum level in mice with breast cancer.

Materials and Methods: This research was an experimental study. For this purpose, 16 BALB/c mice, after being familiarized with the environment, were injected with estrogen receptor-dependent breast cancer cells (MC4-L2 cell line) and then, were randomly divided into two groups: control (n=8) and exercise group (n=8). The exercise group performed 5 days a week incremental aerobic training for 6 weeks (with speed of 22-18 meters per second, equivalent to 55 to 70 percent of aerobic capacity in mice), and the control group did not perform any aerobic activity. Finally, the mice were sacrificed, and serum and tumor tissue were used to measure the serum and tissue levels of oncostatin-M. Statistical analysis was done using independent t-test.

Results: Significant differences were observed between the exercise and control groups in terms of the amount of oncostatin-M in the tumor ($p=0.001$), and serum ($p=0.001$). A significant increase was observed in oncostatin-M serum levels in the exercise group compared to the control group ($p=0.001$). The independent t-test results for tumor volume showed its significant reduction in the exercise group ($p=0.001$).

Conclusion: Aerobic exercise can slow down the process of tumor growth, and one of its mechanisms is increasing oncostatin-M in the active muscles and seeping it into the serum. The reason for this process can be related to the fact that oncostatin-M inhibits the growth of cancer cells.

Key words: Oncostatin-M, Breast cancer, Aerobic training, Mice

Funding: This study was funded by Islamic Azad University, Islamshahr Branch.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics Committee of Islamic Azad University, Islamshahr Branch, approved the study.

How to cite this article: Karimi F. Behboudi Tabrizi L. The Effects of Six Weeks of Aerobic Training on the Tumor Volume and Oncostatin-M Serum Level in Mice with Breast Cancer. *Univ Med Sci* 2018; 17(2): 105-14 [Farsi]

1- MSc in Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Islamshahr Branch, Islamshahr, Iran

2- Assistant Professor of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Islamshahr Branch, Islamshahr, Iran

(Corresponding Author) Tel: (021)56363059, Fax: (021)56363059, E-mail: karimi2767752@gmail.com