مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۷، اردیبهشت ۱۳۹۷، ۱۱۴-۱۰۵

اثر ۶ هفته تمرین هوازی بر حجم تومور و سطح سرمی انکوستاتین-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:۹۶/۱۲/۵ پذیرش مقاله: ۹۶/۱۲/۸

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پستان مهم‌ترین عامل نگران کننده 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 انکوستاتین-ام در موش‌های مبتلا به سرطان پستان می‌باشد.

مواد و روش‌ها: تحقیق حاضر از نوع تجربی می باشد. به این منظور، پس از آشناسازی ۱۶ سر موش بالب سی با محیط، سلول های سرطانی پستان (رده MC4-L2) وابسته به گیرنده استروژن، به آنها تزریق شد و سپس موش ها 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 ۲۲-۱۸ 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 اندازه گیری سطوح سرمی و بافتی انکوستاتین-ام استفاده شد. از آزمون t مستقل برای تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد.

یافته‌ها: بین دو گروه تمرین و کنترل از نظر مقدار انکوستاتین-ام درون تومور (p=۰/۰۰۱)، و سرم (p=۰/۰۰۱) تفاوت معناداری مشاهده شد. افزایش معنی داری در سطح سرمی انکوستاتین-ام در گروه تمرین نسبت به کنترل مشاهده شد (p=۰/۰۰۱). نتایج آزمون t مستقل نیز برای حجم تومور حاکی از کاهش معنی‌دار آن در گروه ورزش بود (p= ۰/۰۰۱).

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

واژه‌های کلیدی: انکوستاتین-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 (chacexia) 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 اشتهایی 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 انکوستاتین-ام به عنوان عضوی از سوپر خانواده IL-6 می-باشد [۴]. انکوستاتین-ام از تکثیر رده‌های سلولی مشتق از بافت‌های مختلف مانند رحم، ریه، مغز و پستان جلوگیری می‌کند [۵]. گیرنده انکوستاتین 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) و فسفوتیدیل اینوزیتول تری‌کیناز (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase: PI3K) می‌شود [۶]. بررسی‌ها نشان داده است که انکوستاتین 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 انکوستاتین-ام قویا می‌تواند مهاجرت و تهاجم را در سرطان پستان انسان مهار کند [۴]، همچنین نشان داده شده است که انکوستاتین-ام گیرنده استروژن آلفا را سرکوب می‌کند که ویژگی اصلی تمایز لومینال اپی تلیال در سلول‌های سرطان پستان است [۴]. علاوه بر این انکوستاتین-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 انکوستاتین-ام پاسخ می‌دهد [۸]. با این حال به نظر نمی‌رسد که انکوستاتین-ام بر آپوپتوز اثری داشته باشد [۴, ۹]. انکوستاتین-ام بواسطه اتصال به گیرنده‌هایش (OSMRβ و LIFRβ) موجب فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی JAK/STAT، MAPK و PI3K/AKT می‌شود [۱۰]. در طول انکوژنز، انکوستاتین‌ام عمدتاً برای چندین گونه سرطان از جمله مولتیپل میلوما

(Multiple Myeloma)، سرطان ریه و سرطان پستان به عنوان یک عامل ضد تکثیری عمل می‌کند [۱۰].

از سوی دیگر تردیدی نیست که ورزش نیز می‌تواند تأثیر قابل ملاحظه ای در پیشگیری از سرطان پستان داشته باشد، امروزه در کشورهای در حال توسعه به تمرینات بدنی با رویکرد درمانی نگاه می‌کنند و محققان از آن به عنوان یک روش ساده و کم هزینه جهت پیشگیری و بهبود بیماری‌های التهابی مزمن یاد می‌کنند. فعالیت بدنی به عنوان یک مداخله بی خطر جهت بهبود کیفیت زندگی افراد مبتلا به سرطان پذیرفته شده است. یافته‌های جدید نشان دهنده کاهش حجم تومور به دنبال فعالیت منظم ورزشی است [۱۰-۱۲]. از جمله Zielinski و همکاران نشان دادند که ورزش منجر به تاخیر در رشد تومور می‌شود [۱۰]. پژوهشگران بر این باورند با اجرای ورزش منظم استقامتی، چگالی ماکروفاژها و نوتروفیل‌های داخل تومور به ویژه در مرحله اول رشد، کاهش می‌یابد [۱۰]. به طور کلی به نظر می‌رسد فعالیت منظم ورزشی باعث کاهش مرگ و میر افراد مبتلا سرطان پستان می‌شود [۱۱]، با این وجود، مکانیزم‌های مولکولی آن به خوبی مشخص نشده است. از سوی دیگر با توجه به اینکه فعالیت بدنی منظم موجب ترشح مایوکاین‌ها از عضلات فعال می‌شود و با توجه به تأثیر این مایوکاین در مهار رشد سلول‌ها و عدم وجود تحقیق کافی که اثرات تمرینات هوازی را بر سطوح این مایوکاین در سرم و بافت توموری سنجیده باشد، این سوال در ذهن محقق تداعی شد که آیا تمرینات هوازی می‌تواند سطوح انکوستاتین-ام در بافت تومور و سرم تغییر دهد؟ لذا هدف از تحقیق حاضر تعیین تأثیر شش هفته تمرین هوازی بر حجم تومور و سطح سرمی انکوستاتین-ام در موش‌های مبتلا به سرطان پستان است.

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر از نوع تجربی می‌باشد که در سال ۱۳۹۵ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر انجام شد و در آن تعداد ۱۶ سر موش بالب سی ماده (balb/c) (پنج تا شش هفته‌ای، میانگین توده بدنی ۱۶-۱۵ گرم و میانگین وزنی ۰/۸۳ ± ۱۷/۶۵) از مؤسسه پاستور خریداری شد و به حیوان خانه دانشگاه منتقل شد. برای تطابق فیزیولوژیک موش‌ها، دوره‌ی ۱۲ ساعته‌ی تاریکی روشنایی(شروع روشنایی شش صبح و شروع خاموشی شش عصر) رعایت شد. دمای اتاق نیز بین ۲۴-۲۲ درجه سلسیوس و رطوبت ۴۵ درصد حفظ شد. غذای حیوانات شامل آب و غذای معمول موش بود که به شکل آزاد تا پایان پروتکل در دسترس موش‌ها قرار گرفت. موش‌ها به مدت یک هفته، جهت آشنایی با محیط جدید و نحوه دویدن روی نوارگردان، در حیوان خانه نگهداری شدند.

جهت القای سرطان پستان از سلول‌های سرطانی MC4-L2 استفاده شد [۱۳]. برای این منظور سوسپانسیون سلولی با تراکم ۱۰ میلیون سلول در هر میلی‌لیتر بافر PBS تهیه گردید [۱۳]. موش‌ها در ابتدا با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم زایلوزین که به صورت درون صفاقی به آنها تزریق شد، بی هوش شدند و سپس یک میلیون سلول به صورت زیر جلدی به ناحیه بالای ران سمت راست تزریق شد. پس از ۱۰ روز با پیدایش تومور سرطانی، موش ها به صورت تصادفی به دوگروه ۸ تایی تومور- ورزش و تومور- استراحت تقسیم شدند. ساعت اجرای تمرینات برای گروه تمرین ثابت بود و پروتکل ورزشی به غیر از روزهای

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 نمی توانستند 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 ۱۸متر در دقیقه بود.

هم‌چنین حجم تومور در ۲ سطح اندازه‌گیری شد. بزرگ ترین 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 بی هوش 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 الایزا برای سنجش سطوح سرمی و بافتی انکوستاتین-ام با استفاده از کیت تجاری اختصاصی اندازه‌گیری (با کد نامبر csb- e04697m، شرکت CUSABIO) و صرفا 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 ($P \geq ۰/۰۵$)؛ 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 $P\leq ۰/۰۵$ انجام گرفت.

نتایج

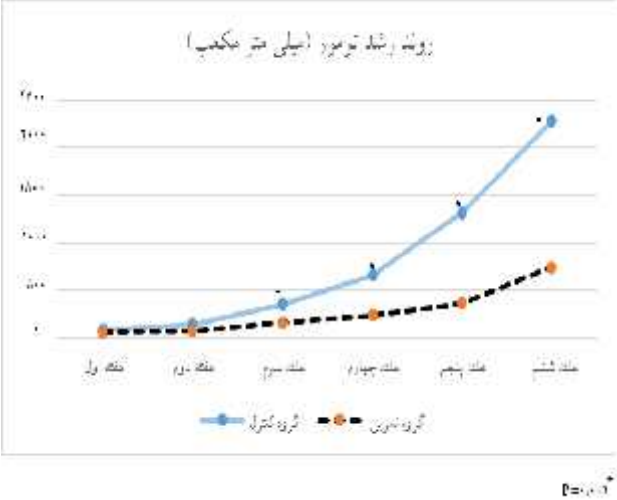
در جدول ۱ وزن بدن موش ها در دو گروه کنترل و تمرین در هفته ۱ و ۶ گزارش شده است. اما در مورد متغیرهای اصلی تحقیق، نتایج آزمون t مستقل اختلاف معنی داری بین دو گروه تمرین و کنترل از نظر مقدار انکوستاتین-ام درون تومور (P =۰/۰۰۱ t=۴/۳۳)، و سرم (P =۰/۰۰۱ t=۱۴/۸۶) نشان داد. به نحوی که سطوح سرمی و بافتی انکوستاتین-ام در گروه تمرین افزایش معنی داری 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 = ۰/۰۰۱).

جدول ۱- مقایسه وزن موش‌های دو گروه طی اجرای پژوهش

	گروه	هفته ۱	هفته ۶
وزن بدن (گرم)	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		انکوستاتین-ام سرم	
	میانگین±انحراف استاندارد	P	میانگین±انحراف استاندارد	P
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 می شود، که با توجه به رابطه متضاد انکوستاتین-ام با حجم تومور، آن را می توان 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 می شوند [۱۵]. در این راستا Zeilinski و همکاران نشان دادند که تمرین هوازی در موش‌های بالب 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 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، Khori 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 موش-هایی 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 [۲۲-۲۱]. 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 می توان کاهش حجم تومور را به افزایش تولید مایوکاین انکوستاتین-ام در عضلات فعال و تراوش آن به سرم و سپس ورود به تومور نسبت داد. زیرا انکوستاتین-ام نقش مؤثری در پیشگیری از رشد تومور دارد [۴]. به طور کلی به نظر می رسد سلول‌های MCF7 وابسته به گیرنده استروژن باشند. لذا تمرین هوازی می-تواند از طریق افزایش تولید انکوستاتین-ام در پیشگیری از رشد سلول‌های سرطانی وابسته به گیرنده استروژن نقش موثری داشته باشد [۲۴]. در پژوهش حاضر افزایش سطوح انکوستاتین-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 انکوستاتین-ام مشاهده شد، این یافته‌ها اثرات ضد توموری انکوستاتین-ام را تأیید می‌کند. در تأیید این یافته‌ها، مشاهده شده است که درمان با انکوستاتین-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 انکوستاتین-ام تکثیر سلول‌های H3922 سرطان پستان را کاهش می‌دهد [۲۵]. در پژوهش دیگری هم راستا با مطالعه ما، Chen و همکاران نشان دادند که انکوستاتین-ام تکثیر سلول‌های سرطانی را مهار می‌کند [۲۶]. هرچند برخلاف این پژوهشگران، برخی دیگر نشان داده‌اند که القاء انکوستاتین-ام باعث افزایش پتانسیل متاستاتیک سلول‌های کارسینومای پستان در انسان می‌گردد [۲۷]. Ouyang و همکاران عنوان کردند که انکوستاتین-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 متالوپروتئازها مترشحه از سلول‌های تومور برای تخریب کلاژن طی فرآیند متاستاز سلول‌های تومور ضروری است، بنابراین عنوان شده است که انکوستاتین-ام می‌تواند متاستاز سرطان را مهار کند [۲۸]. انکوستاتین-ام ظرفیت تهاجمی سلول‌های سرطانی را مهار نمی‌کند، بلکه اثراتی پیچیده ابر بیان MMP دارد [۲۶]. در پژوهشی دیگر

Hojman و همکاران سلول‌های سرطانی وابسته به گیرنده استروژن MCF7 را در سرم انسان پس از تمرین، انکوبه کردند و مشاهده کردند که رشد تومور متوقف گردید [۴]. بر اساس این مطالعه مشخص شد که انکوستاتین-ام یک مایوکاین است و با انقباض عضلانی افزایش می‌یابد، که مقادیری از آن وارد سرم شده و از طریق خون به بافت تومور منتقل و موجب کند شدن رشد تومور می شود.

در تحقیق حاضر مقادیر خانواده MMP، اندازه گیری نشده است که بررسی آن می تواند مفید واقع شود. علاوه بر این تعداد کم نمونه‌ها با توجه بودجه تحقیقاتی، از دیگر محدودیت‌های این مقاله به شمار می‌رود.

نتیجه گیری

به طور کلی به نظر می‌رسد تمرینات هوازی می‌تواند موجب کند شدن روند رشد تومور گردد و یکی از سازوکارهای آن افزایش تولید مایوکاین‌ها به ویژه انکوستاتین-ام در عضلات فعال و تراوش آن به سرم قابل استناد است چرا که انکوستاتین-ام از رشد سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند. در مجموع از مطالعات صورت گرفته می‌توان دریافت که تنظیم افزایشی انکوستاتین-ام می‌تواند به عنوان یک راهکار درمانی در مهار سرطان و گسترش آن مد نظر قرار بگیرد.

تشکر و قدردانی

پایان نامه حاضر برگرفته از پایان نامه دانشگاه آزاد واحد اسلامشهر می‌باشد. از مسئولین آزمایشگاه‌های کمک کننده در انجام این تحقیق، قدردانی می شود.

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. *JClin 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] Khori 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 astroglioma 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. Karimi[1], L. Behboudi Tabrizi[2]

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 goup (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