

اثر ۶ هفته تمرینات استقامتی بر $TNF-\alpha$ سرمی و حجم تومور موش‌های حامل تومور پستان

دکتر حمید آقاعلی نژاد^۱، دکتر مقصود پیری^۲، رویا نجفی^۳

نویسنده‌ی مسوول: تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده‌ی علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی halinejad@modares.ac.ir

دریافت: ۹۳/۲/۱ پذیرش: ۹۳/۴/۲۲

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پستان یکی از بیماری‌های ژنتیکی و التهابی مزمن است که روند رو به رشدی در میان زنان ایران دارد. محققان نشان داده‌اند ورزش منظم اثر پیشگیرانه و کمک درمانی در بازداری از رشد تومور دارد. لذا هدف از پژوهش حاضر بررسی اثرات تمرینات استقامتی بر سطوح سرمی $TNF-\alpha$ موش‌های حامل سرطان پستان می‌باشد.

روش بررسی: برای این منظور ۴۰ موش بальب سی ماده خریداری شد و پس از آشناسازی ابتدا ۲۰ موش به مدت ۸ هفته تمرین استقامتی تداومی با شدت متوسط را انجام دادند و سپس سلول‌های سرطانی به همه موش‌ها تزریق گردید. پس از آن یک گروه از موش‌های تمرین نکرده (۱۰ سر) و یک گروه از موش‌های تمرین کرده (۱۰ سر) به مدت ۶ هفته، ۵ روز در هفته تمرینات استقامتی با شدت متوسط را انجام دادند. با این تفسیر این پژوهش دارای چهار گروه ورزش تومور ورزش (ETE)، ورزش تومور استراحت (ETR)، استراحت تومور ورزش (RTE) و استراحت تومور استراحت (RTR) بود. حجم تومور به صورت هفتگی با کولیس دیجیتالی سنجیده شد. در پایان موش‌ها قربانی شدند و نمونه‌های خونی از موش‌ها گرفته و سرم آن جدا شد. سطوح سرمی $TNF-\alpha$ به روش الایزا اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: اختلاف معناداری بین سطوح سرمی $TNF-\alpha$ در دو گروهی که پس از القای تومور ورزش می‌کردند (ETE , RTE) با دو گروهی که پس از القای تومور فعالیت نمی‌کردند (ETR , RTR) وجود داشت و این نتایج با میزان رشد تومور در آن گروه‌ها مطابقت داشت. همبستگی قوی بین سطوح سرمی $TNF-\alpha$ و میزان رشد تومور وجود داشت.

نتیجه‌گیری: ورزش منظم استقامتی باعث کاهش سطوح $TNF-\alpha$ سرمی و نسبت رشد حجم تومور می‌گردد. فعالیت منظم استقامتی موجب کاهش مارکرهای التهابی می‌شود، لذا فعالیت بدنی منظم به عنوان روش کمک درمانی اثرات مفیدی در درمان سرطان پستان وابسته به استروژن دارد.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، تمرین استقامتی، فاکتور نکروز تومور آلفا، حجم تومور.

مقدمه

سرطان پستان مهم‌ترین عامل نگران‌کننده‌ی سلامتی و در کشورهای غربی در حدود یک سوم از کل سرطان‌های در زنان است، زیرا شایع‌ترین نوع سرطان در زنان است

زنان را تشکیل می‌دهد (۱). در ایران نیز سرطان پستان

۱- دکترای تخصصی فیزیولوژی ورزشی، دانشیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تربیت مدرس تهران

۲- دکترای تخصصی فیزیولوژی ورزشی، دانشیار دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی

۳- کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی

یکی از مهم‌ترین مشکلات سلامتی زنان محسوب می‌شود و تقریباً از هر ۱۰ زن ایرانی یک نفر احتمال ابتلا به آن را خواهد داشت و این مساله اهمیت تشخیص، بررسی و کنترل این بیماری را در کشور ایران نشان می‌دهد (۳ و ۲). سرطان پستان به دو نوع وابسته و مستقل از گیرنده‌ی استروژن تقسیم‌بندی می‌شود. در سرطان‌های وابسته به گیرنده‌ی استروژن که به سرطان‌های وابسته به هورمون نیز معروفند سلول‌های تولید کننده و مجاری شیر دچار بدخیمی می‌شوند. آمار نشان می‌دهند که ۷۰ درصد سرطان‌های پستان از نوع سرطان وابسته به گیرنده استروژن است (۴). بنابراین، بهتر است در سرطان‌های آزمایشگاهی که معمولاً از مدل‌های حیوانی به‌ویژه موش استفاده می‌شود از سلول‌هایی که سرطان وابسته به گیرنده استروژن ایجاد می‌کنند، استفاده شود. رده‌ی سلولی MC4-L2 یک رده‌ی سلولی وابسته به گیرنده‌ی استروژن در موش می‌باشد.

درمان سرطان شامل ترکیبی از روش‌های جراحی، شیمی درمانی، پرتو درمانی و هورمون درمانی می‌باشد. با این حال امروزه در کشورهای توسعه یافته 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 فعالیت جسمانی علاوه بر پیشگیری، خطر انواع متفاوت سرطان‌های بدخیم مانند سرطان روده، پستان، پروستات، رحم و ریه را کاهش می‌دهد (۵). از آنجایی که گزارش شده ۹ تا ۲۹ درصد سرطان‌ها بر اثر بی‌حرکی و چاقی رخ می‌دهند، لذا با توجه به اینکه ورزش منظم قابلیت مقابله و درمان اثرات بی‌حرکی و چاقی را دارد می‌توان ادعان نمود، ورزش پتانسیلی در پیشگیری و بهبود روند درمان سرطان دارد (۶ و ۷). مکانیزم‌ها و اثرات مفید ورزش بر فرایند سرطان پستان بسیار پیچیده است، فعالیت بدنی می‌تواند با تعدیل واکنش‌های ایمنی و التهابی در تعدیل خطر پیشرفت

سرطان پستان نقش داشته باشد. کاهش در توده‌ی بدنی، کاهش در سطوح گردش هورمون‌های جنسی و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و کاهش مقاومت انسولین، کاهش در سطوح لپتین و افزایش آدیپونکتین و اثر تحرکی بر سیستم ایمنی از اثرات مفید فعالیت بدنی می‌باشند که در کاهش پیشرفت سرطان پستان نقش دارند (۸).

پژوهش‌ها نشان می‌دهند التهاب مزمن در کارسینوم‌ز انسان و پاتوژنز سرطان نقش موثری دارد (۹). وضعیت التهابی را می‌توان با سطوح نشانگرهای آن در سرم مورد سنجش قرار داد. فاکتور نکروز تومور آلفا ($TNF-\alpha$) از مهم‌ترین سایتوکاین‌های پیش‌التهابی است که در رشد، تمایز، عملکرد سلولی و بقای بسیاری از سلول‌ها نقش دارد. $TNF-\alpha$ به‌وسیله‌ی انواع مختلفی از سلول‌ها شامل ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، فیروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها، سلول‌های کشنده‌ی طبیعی (NK)، لنفوسیت‌های T و B و سلول‌های توموری تولید می‌شود (۱۰). چندین گزارش، سطوح بالا و ناهنجار پروتئین $TNF-\alpha$ را در خون بیماران سرطانی در انواع سرطان مانند کلیه، پستان، ریه و پروستات گزارش کردند (۱۱-۱۳). این پژوهش‌ها نشان دادند که سطوح بالاتر $TNF-\alpha$ با درجه‌ی وخامت تومور همبستگی دارد و با عوارض سرطانی بیشتر و طول عمر کوتاه‌تر همراه است. بنابراین، این احتمال وجود دارد که $TNF-\alpha$ در پاتوژنز و پیشرفت سرطان نقش داشته باشد. پژوهش‌ها $TNF-\alpha$ را به عنوان پل ارتباطی بین التهاب و سرطان معرفی کرده‌اند (۱۴ و ۱۵). این سایتوکاین از طریق فعال نمودن مسیرهای رونویسی Nuclear Factor Kappa-Light-Chain- (NF- κ B) Enhancer Of Activated B Cells و Activator Protein 1 (AP-1) در پاتوژنز سرطان‌های انسانی و آزمایشگاهی نقش دارد (۱۶). فعال‌سازی این فاکتورهای رونویسی نه تنها موجب افزایش ظرفیت تهاجمی سلول‌های بدخیم می‌شود بلکه ماکروفاژها را به فنوتیپ ارتقا دهنده‌ی تومور تبدیل می‌کند (۱۷).

فوق در فلاسک T75 در محیط کشت سلول DMEM/F-12 با FBS ۱۰ درصد مطابق با پژوهش امانی شلمزاری و همکاران (۱۳۹۲) کشت داده شدند (۲۳).

گروه‌های پژوهش: ۴۰ موش ماده بالبسی ۳ تا ۵ هفته با وزن ۱۵-۱۴ گرم از انیستیتو پاستور خریداری شد. پس از آشناسازی با محیط و نوار گردان، در ابتدا نیمی از موش‌ها به تمرینات استقامتی را به مدت ۸ هفته اجرای کردند و نیمی دیگر به زندگی خود ادامه دادند. سپس سلول‌های سرطانی به آن‌ها تزریق شد و از هر گروه، نیمی از موش‌ها تمرینات استقامتی را اجرا کردند و نیمی دیگر به زندگی طبیعی خود ادامه دادند. با این تفسیر این پژوهش دارای ۴ گروه است که شامل ورزش-تومور-ورزش (ETE)، ورزش-تومور-استراحت (ETR)، استراحت-تومور-ورزش (RTE) و استراحت-تومور-استراحت (RTR) می‌باشد.

پروتکل تمرین: پروتکل و طرح تمرین در جدول ۱ آمده است. تمرینات استقامتی بر روی نوارگردان انجام گرفت. شدت تمرینات قبل و بعد از سرطانی شدن متوسط و در حدود ۵۰ الی ۸۰ درصد vo_{2max} موش‌ها در نظر گرفته شد (۲۴).

ایجاد تومور: یک میلیون سلول سرطانی پس از بی‌هوشی با دوز مناسب کتامین و زایلوزین (۱۰۰ میلی‌گرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم زایلوزین)، به صورت زیر جلدی به ناحیه بالای ران سمت راست موش‌های بالب سی ماده تزریق گردید. در حدود ۱۵-۱۰ روز پس از تزریق سلول‌های سرطانی، تومور در ناحیه تزریق شده قابل لمس بود. همچنین، برای مطمئن شدن از نوع تومور به صورت تصادفی از چند نمونه از موش‌ها آزمون ایمنوهیستوشیمیایی صورت گرفت که نتایج وجود تومور سرطانی از نوع وابسته به استروژن را اثبات کردند.

پژوهش‌های مختلف نشان دادند ورزش منظم خطر انواع سرطان را کاهش می‌دهد (۱۸) و موجب کاهش حجم تومور می‌گردد. با این وجود سازوکارهای آن به طور دقیق مشخص نشده است (۲۰ و ۱۹ و ۵). زیلینسکی و همکاران (۲۰۰۴) گزارش کردند فعالیت استقامتی، چگالی ماکروفاژها و نوتروفیل‌های داخل توموری که در تولید سایتوکاین‌های رگ‌زا نقش دارند را به ویژه در مراحل اولیه رشد تومور کاهش می‌دهد و منجر به کاهش حجم تومور می‌شود (۱۹). مورفی و همکاران (۲۰۱۱) نیز کاهش حجم تومور را در موش‌های سرطانی گروه تجربی که به مدت ۲۰ هفته فعالیت استقامتی انجام می‌دادند را مشاهده کردند و آن را به افت عوامل التهابی نسبت دادند (۵). برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند فعالیت ورزشی منظم دارای اثرات ضد التهابی است و موجب کاهش سطوح مارکرهای التهابی در افراد سالم و بیماران مبتلا به بیماری‌های متابولیکی می‌شود (۲۱). این احتمال وجود دارد که ورزش منظم از طریق افت عوامل التهابی از جمله $TNF-\alpha$ که به عنوان پل ارتباطی بین التهابی و سرطان معرفی شده است، در کاهش حجم تومور و کمک به بهبود درمان سرطان پستان عمل کند. لذا با توجه به اینکه تاکنون پژوهشی اثرات تمرینات منظم استقامتی را بر سطوح $TNF-\alpha$ سرمی بیماران مبتلا به سرطان پستان و همین طور در سرطان‌های آزمایشگاهی مورد بررسی قرار نداده است، در این پژوهش قصد بررسی آن را داریم تا ارتباط بین نشانگرهای التهابی و رشد تومور پستان را مورد بررسی قرار دهیم.

روش بررسی

این مطالعه از نوع تجربی بوده که به صورت میدانی و آزمایشگاهی اجرا گردید.

کشت سلول: از سلول‌های سرطان پستان وابسته به استروژن (MC4-L2) (۲۲) در این پژوهش استفاده شد. سلول‌های

جدول ۱: پروتکل تمرین ورزشی بر روی نوار گردان گروه‌های سرطانی

دوره تمرین	گروه‌ها	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	تکرار (روز در هفته)
مرحله آشنا سازی	دو گروه ورزشی	۱۰-۶	۲۰	۵
قبل از سرطانی شدن				
دو هفته‌ی اول	ETE, ETR	۱۴	۳۰	۵
دو هفته‌ی دوم	ETE, ETR	۱۶	۳۵	۵
دو هفته‌ی سوم	ETE, ETR	۱۸	۳۵	۵
دو هفته‌ی چهارم	ETE, ETR	۲۰	۴۰	۵
پس از سرطانی شدن				
دو هفته‌ی اول	ETE, RTE	۱۴	۲۵	۵
دو هفته‌ی دوم	ETE, RTE	۱۶	۳۰	۵
دو هفته‌ی سوم	ETE, RTE	۱۸	۳۰	۵

اندازه‌گیری حجم تومور؛ پس از پیدایش تومور، حجم تومور به صورت هفتگی با استفاده از کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری شد. از فرمول زیر برای محاسبه‌ی حجم تومور استفاده شد $[V=\pi/6 (w \times L^2)]$ (۲۵). در این فرمول (W) عرض تومور و (L) طول تومور می‌باشد. سپس عدد محاسباتی روز آخر تقسیم بر روز اول شد تا میزان نهایی حجم تومور برای عملیات بعدی در هر موش به دست آید. روش الایزا: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین موش‌ها قربانی شدند. نمونه‌های خونی مستقیماً از قلب موش گرفته شد و بلافاصله سرم آن با استفاده از دستگاه سانتریفیوژ در دور ۲۰۰۰ و دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد و به مدت ۵ دقیقه جدا شد و در تیوب جداگانه ریخته شد و در دمای -۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. اندازه‌گیری و تعیین کمیت متغیر مورد سنجش با روش آزمایشگاهی الایزا بر اساس دستورالعمل کیت صورت گرفت. برای اندازه‌گیری TNF- α از کیت الایزای ساخت شرکت Abcam با کد Ab108910 استفاده شد. روش تجزیه و تحلیل اطلاعات: از روش‌های آماری توصیفی

برای گزارش میانگین و انحراف معیار داده‌ها استفاده شد و به منظور بررسی تاثیرات ورزش بر TNF- α و همین‌طور حجم تومور در گروه‌های مورد پژوهش به ترتیب از آزمون‌های آماری کروسکال - والیس و One Way ANOVA و آزمون تعقیبی توکی برای تعیین تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. همچنین از ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی ارتباط بین TNF- α و میزان رشد تومور استفاده شد. از نرم‌افزار SPSS16 جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

داده‌های پژوهش نشان می‌دهند که فعالیت منظم استقامتی موجب کاهش سطوح سایتوکاین پیش التهابی TNF- α می‌شود. همان‌طور که در جدول ۲ ملاحظه می‌شود سطوح TNF- α سرم در گروه‌هایی که پس از ورزش فعالیت منظم استقامتی انجام می‌دادند کاهش یافته است. همچنین مقادیر میانگین و انحراف معیار حجم تومور در گروه‌های مختلف آمده است.

جدول ۲: مقادیر میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای پژوهش

RTR	RTE	ETR	ETE	TNF- α (pg/ml)	
0.0767 ± 0.0291	0.0407 ± 0.024	0.0738 ± 0.0277	0.0426 ± 0.0074	حجم تومور	هفته اول
0.026 ± 0.011	0.037 ± 0.012	0.022 ± 0.011	0.019 ± 0.004	(سانتی متر مکعب)	هفته ششم
0.356 ± 0.095	0.245 ± 0.075	0.202 ± 0.018	0.15 ± 0.023	حجم تومور	
$15/22 \pm 6/26$	$7/0.36 \pm 2/31$	$11/21 \pm 4/97$	$8/12 \pm 1/35$	(عدد محاسباتی روز آخر تقسیم بر روز اول)	

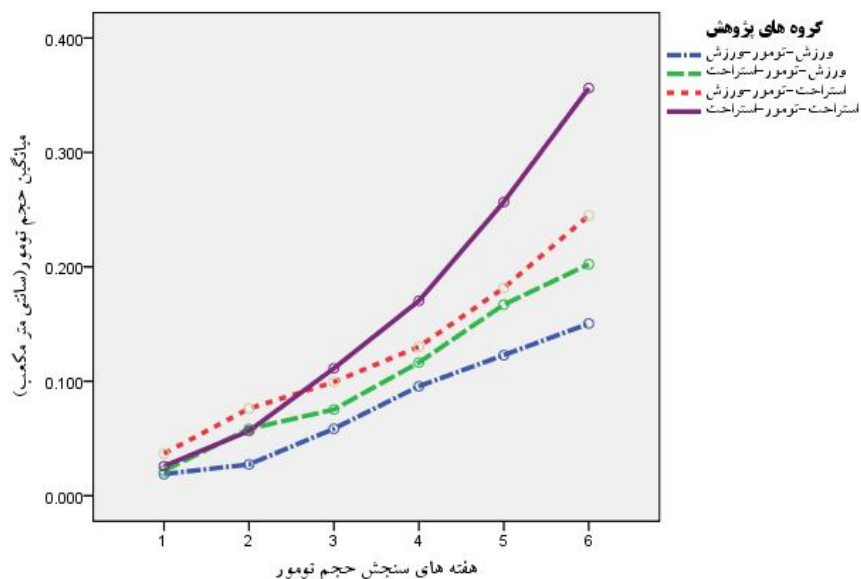
معناداری وجود دارد. همچنین این تفاوت میان دو گروه RTE و RTR نیز مشاهده شد. داده‌های پژوهش ضریب همبستگی قوی و معنادار بین میزان رشد تومور و سطوح سرمی TNF- α را نشان داد ($P=0.0001$, $r=0.896$). این همبستگی نشان می‌دهد که ارتباط قوی بین سطوح سرمی TNF- α و رشد تومور وجود دارد. در نمودار ۱ نیز میزان رشد تومور را در گروه‌های مختلف و در طول اجرای پروتکل پژوهش ملاحظه می‌شود. در شکل مشخص است که روند رشد تومور در گروه استراحت-تومور-استراحت شیب تندتری دارد.

در جدول ۳ نتایج آزمون آماری کروسکال-والیس برای متغیر TNF- α ($P=0.0001$) و آزمون آنوای یک طرفه برای میزان رشد حجم تومور به همراه آزمون من ویتنی با تعدیل بونفرنی و آزمون تعقیبی توکی آمده است. نتایج آنوا نشان می‌دهد بین گروه‌ها در میزان مقادیر IL-6 و VEGF تفاوت معناداری وجود دارد. در واقع پروتکل تمرینات ورزشی توانسته بین گروه‌ها در مقادیر استراحتی شاخص‌های مورد سنجش تفاوت ایجاد کند. با بررسی آزمون تعقیبی توکی تفاوت بین گروه‌ها را می‌توان مشاهده کرد. این آزمون نشان می‌دهد که بین گروه ETE با دو گروهی که پس از سرطانی شدن استراحت می‌کردند (RTR و ETR) در متغیرهای پژوهش تفاوت

جدول ۳: نتایج آزمون کروسکال-والیس و آنوای یک طرفه به همراه آزمون تعقیبی توکی

آزمون من ویتنی با تعدیل بونفرنی				متغیرها	
Sig	گروه	گروه	Sig	آماره آزمون کروسکال-والیس	
0.006^*	RTR	ETE	0.0001^*	$20/304$	TNF- α
0.003^*	ETR				
0.001^*	RTR	RTE			
0.001^*	ETR				
آزمون تعقیبی توکی			Sig	F آماره آزمون آنوا	میزان رشد حجم تومور
Sig	گروه	گروه			
0.011^*	ETE	RTR	0.003^*	$6/055$	
0.003^*	RTE				

* معنادار در سطح $0.05 <$



نمودار ۱: روند رشد تومور در طول اجرای پروتکل پژوهش (واحد حجم تومور سانتی متر مکعب)

بحث

سرطان پستان یک بیماری ژنتیکی و التهابی است از مسیرهای سیگنالینگ در رشد این سرطان وجود عوامل التهابی می‌باشد که موجب رشد تومور و تحریک رگ‌زایی درون تومور می‌شود. داده‌های پژوهش حاضر نشان داد انجام تمرینات استقامتی منظم از طریق تعدیل سطوح سایتوکاینی در سرم و احتمالاً دیگر اثرات مثبت بر هموستاز درون تومور در بهبود روند درمان سرطان پستان به عنوان راهکار کمکی موثر می‌باشد. تمرینات منظم استقامتی موجب کاهش معنادار سطوح سایتوکاین پیش التهابی $TNF-\alpha$ می‌شود که به عنوان یک سایتوکاین مهم در رابطه با التهاب و پیشرفت تومور مدنظر می‌باشد. افت سطوح سرمی $TNF-\alpha$ با کاهش حجم تومور در گروه‌های ورزشی همسو بود که نشان می‌دهد کاهش عوامل التهابی از سازوکارهای موثر اثرات مثبت ورزش در کاهش حجم تومور می‌باشد. $TNF-\alpha$ سایتوکاینی پیش التهابی است که به وسیله‌ی انواع سلول‌های بدن تولید می‌شود

و در رشد، تمایز، عملکرد سلولی و بقای بسیاری از سلول‌ها نقش دارد. نقش $TNF-\alpha$ در تومورها مانند شمشیر دولبه است، از یک طرف شواهدی وجود دارد که موجب نکروز تومور و آپوپتوز می‌شود و از طرف دیگر، $TNF-\alpha$ موجب ارتقا و رشد تومور می‌شود. بالکویل (۲۰۰۲) بیان داشت اختلاف در سطوح $TNF-\alpha$ این پارادوکس را توجیه می‌کند. وقتی $TNF-\alpha$ به منظور درمان و به صورت خارجی در دوز بالا تجویز شود، به عنوان عامل سرکوب کننده‌ی تومور عمل می‌کند (۱۴). به طوری که برخی محققان گزارش کردند بیان خارجی $TNF-\alpha$ در جایگاه بدخیمی موجب رگرسیون بلند مدت و قوی تومور می‌شود (۲۶). وقتی $TNF-\alpha$ به وسیله‌ی سلول‌های توموری و ماکروفاژهای همراه تومور یا سلول‌های استروما در سطوح فیزیولوژیک تولید شود، نقش ارتقادهنده‌ی تومور را دارد و در گسترش و پیشرفت تومورها از طریق تکثیر، انتقال، آنژیوژنز، تهاجم و متاستاز سلول‌های سرطانی نقش دارد (۲۷). از آنجایی که در پژوهش حاضر $TNF-\alpha$

به فنوتیپ ارتقا دهنده‌ی تومور تبدیل می‌کند (۱۷). NF- κ B موجب افزایش تکثیر و بقای سلول‌های سرطانی می‌شود. همچنین در سلول‌های سرطان پستان TNF- α موجب افزایش بیان MMP-9 می‌شود (۲۸). از دیگر مکانیسم‌های TNF- α در رشد تومور می‌توان به تنظیم افزایشی بیان گیرنده کموکاین IL-8، مهاجرت سلول‌های سرطانی و تولید دیگر سایتوکاین‌های التهابی و کموکاین‌ها اشاره کرد. TNF- α موجب افزایش بیان IL-8 و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) در سلول‌های توموری می‌شود که از این طریق در رگ‌زایی درون تومور نقش دارد (۲۹ و ۲۷). در پژوهش حاضر افت سطوح IL-8 و VEGF بافتی مشاهده شد (۲۳). لذا با توجه به نقش این دو سایتوکاین در رگ‌زایی، می‌توان افت عوامل التهابی (TNF- α) با ورزش منظم را که بالادست این دو سایتوکاین رگ‌زا می‌باشد را عامل اصلی کاهش رگ‌زایی درون تومور دانست. بنابراین ورزش منظم از طریق افت سطوح سرمی TNF- α در کاهش رگ‌زایی درون تومور و متعاقباً کاهش حجم تومور نقش دارد. جالب توجه بود که مقادیر نهایی حجم تومور در گروه استراحت-تومور-ورزش بالاتر از مقادیر گروه ورزش-تومور-استراحت بود و به نظر تعارضی با این نکته دارد که ورزش موجب کاهش حجم تومور می‌شود. در این مورد دو دلیل وجود دارد. اول اینکه میزان رشد در گروه استراحت-تومور-ورزش نسبت به گروه دیگر کمتر است (جدول ۲). یعنی اگر میزان نهایی رشد را از میزان حجم تومور در روز اول تقسیم کنیم میزان رشد کمتر خواهد بود. دومین نکته این است که فعالیت استقامتی قبل از ایجاد سرطان به نظر در شکل‌گیری و رشد هفته‌های اولیه تومور نقش دارد. محققان بر این باورند که فعالیت منظم استقامتی اثر پیشگیرانه‌ی در رشد تومور دارد و از بروز بیماری‌های التهابی و از جمله سرطان پیشگیری می‌کند. همان‌طور که در نمودار ۱ ملاحظه می‌شود میزان اولیه حجم

به‌صورت خارجی و در دوز بالا به موش‌ها تزریق نگردید و سطوح آن در سرم موش‌ها اندازه‌گیری شد به نظر می‌رسد این سطوح از TNF- α به‌عنوان ارتقا دهنده‌ی تومور عمل می‌کند و در گسترش، رگ‌زایی، رشد و متاستاز سلول‌های سرطانی نقش داشته باشد.

داده‌های پژوهش حاضر همسو با بسیاری دیگر از پژوهش‌ها، (۲۳ و ۲۱، ۵) نشان داد فعالیت استقامتی منظم موجب کاهش سطوح مارکرهای التهابی از جمله TNF- α می‌شود. از آنجایی که التهاب مزمن شرایط لازم برای رشد سلول‌های سرطانی را مهیا می‌کند، افت TNF- α از طریق فعالیت منظم استقامتی از سازوکارهای مفید ورزش می‌باشد که در بهبود و کمک به روند درمان سرطان پستان موثر است. مطابق با نتایج این پژوهش، مورفی و همکاران (۲۰۱۱) نیز در پژوهشی که موش‌های ترانسژنیک مبتلا به سرطان پستان را به مدت ۲۰ هفته تمرین استقامتی دادند، کاهش سطوح IL-6 و MCP-1 را گزارش کردند. این دو سایتوکاین نیز از سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌باشند و آن‌ها نتیجه‌گیری نمودند که فعالیت استقامتی منظم موجب کاهش سطوح مارکرهای التهابی می‌شود و از آنجایی که حجم تومور نیز کاهش یافت، آن‌ها بیان داشتند که کاهش حجم تومور با افت سطوح مارکرهای التهابی رابطه‌ی مستقیمی دارد. در پژوهش حاضر نیز نتایج نشان دادند دو گروهی که پس از القای تومور فعالیت استقامتی را انجام دادند (ورزش-تومور-ورزش و استراحت-تومور-ورزش) کمترین میزان TNF- α را داشتند. از آنجا که TNF- α پل ارتباطی التهاب و سرطان است و ورزش منظم موجب سرکوبی آن شده است ما نیز کاهش حجم تومور را به افت عوامل التهابی نسبت می‌دهیم. این سایتوکاین از طریق فعال نمودن مسیرهای رونویسی NF- κ B و AP-1 در پاتوزن سرطان‌های انسانی و آزمایشگاهی نقش دارد (۱۶). فعال‌سازی این فاکتورهای رونویسی نه تنها موجب افزایش ظرفیت تهاجمی سلول‌های بدخیم می‌شود بلکه ماکروفاژها را

القای تومور فعالیت استقامتی انجام می‌دادند، می‌توان نتیجه گرفت که ورزش علاوه بر نقش پیشگیرانه، از طریق کاهش التهاب مزمن در بازداری از رشد تومور پستان، وابسته به استروژن نقش دارد.

تقدیر و تشکر

این پژوهش حاصل پایان نامه‌ی یکی از دانشجویان دانشگاه آزاد واحد تهران مرکز می‌باشد که با همکاری دانشگاه تربیت مدرس انجام شد، بدین وسیله از آن‌ها تقدیر و تشکر می‌گردد. همچنین از خانم Dr.Lanari اهدا کننده این رده سلولی از دانشگاه علوم پزشکی آرژانتین نیز تقدیر و تشکر می‌گردد.

References

- 1- Kruk J, Aboul-Enein HY. Psychological stress and the risk of breast cancer: a case-control study. *Cancer Detect Prev.* 2004; 28: 399-408.
- 2- Ebrahimi M, Vahdaninia M, Montazeri A. Risk factors for breast cancer in Iran: a case-control study. *Breast Cancer Res.* 2002; 4: R10.
- 3- Harirchi I, Ebrahimi M, Zamani N, Jarvandi S, Montazeri A. Breast cancer in Iran: a review of 903 case records. *Public Health.* 2000; 114: 143-5.
- 4- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63: 11-30.
- 5- Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux T, et al. *Cytokine.* 2011; 55: 274-9.
- 6- LEE I-M. Physical activity and cancer prevention-data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35: 1823-7.

تومور در دو گروهی که قبل از القای سرطان ورزش می‌کردند کمتر از دو گروه دیگر است و این شاید به علت اثرات پیشگیرانه ورزش در تقویت سیستم ایمنی باشد. با این وجود با گذشت زمان و ایجاد حالت بی‌تمرینی، اثرات ورزش قبل از سرطانی شدن از بین رفته و میزان رشد تومور در گروه ورزش-تومور-استراحت افزایش می‌یابد.

نتیجه گیری

در مجموع، کاهش سطوح $TNF-\alpha$ منجر به سرکوبی مسیرهای سیگنالینگ ارتقا دهنده‌ی تومور، رگ‌زایی و بقای سلولی می‌شوند. لذا با توجه به همسو بودن کاهش حجم تومور با کاهش سطوح $TNF-\alpha$ ، در گروه‌هایی که پس از

- 7- Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer.* 2010; 46: 2593-604.
- 8- Montaruli A, Patrini P, Roveda E, Carandente F. Physical activity and breast cancer. *Sport Sci Health.* 2012; 8: 1-13.
- 9- Strieter RM, Kunkel SL, Bone RC. Role of tumor necrosis factor-[alpha] in disease states and inflammation. *Crit Care Med.* 1993; 21: S447-63.
- 10- Anderson GM, Nakada MT, DeWitte M. Tumor necrosis factor- α in the pathogenesis and treatment of cancer. *Curr Opin Pharmacol.* 2004; 4: 314-20.
- 11- Ardizzoia A, Lissoni P, Brivio F, et al. Tumor necrosis factor in solid tumors: increased blood levels in the metastatic disease. *J Biol Regul Homeost Agents.* 1992; 6: 103-7.

- 12- Leek R, Landers R, Fox S, Ng F, Harris A, Lewis C. Association of tumour necrosis factor alpha and its receptors with thymidine phosphorylase expression in invasive breast carcinoma. *Br J Cancer*. 1998; 77: 2246-51.
- 13- Mantovani G, Macciò A, Mura L, et al. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in patients with advanced-stage cancer at different sites. *J Mol Med (Berl)*. 2000; 78: 554-61.
- 14- Balkwill F. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor? *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002; 13: 135-41.
- 15- Yan D, Qin N, Zhang H, et al. Expression of TNF- α leader sequence renders MCF-7 tumor cells resistant to the cytotoxicity of soluble TNF- α . *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 116: 91-102.
- 16- Jang WH, Yang Y-I, Yea SS, et al. The-238 tumor necrosis factor- α promoter polymorphism is associated with decreased susceptibility to cancers. *Cancer Lett*. 2001; 166: 41-6.
- 17- Hagemann T, Robinson SC, Schulz M, Trümper L, Balkwill FR, Binder C. Enhanced invasiveness of breast cancer cell lines upon co-cultivation with macrophages is due to TNF- α dependent up-regulation of matrix metalloproteases. *Carcinogenesis*. 2004; 25: 1543-9.
- 18- Na H-K, Oliynyk S. Effects of physical activity on cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1229: 176-83.
- 19- 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: 2249-56.
- 20- Jones LW, Antonelli J, Masko EM, et al. Exercise modulation of the host-tumor interaction in an orthotopic model of murine prostate cancer. *J Appl Physiol*. 2012; 113: 263-72.
- 21- Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun*. 2011; 25: 811-6.
- 22- Lanari C, Lüthy I, Lamb CA, 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: 293-302.
- 23- Shalamzari OSA, Agha-Alinejad H, Alizadeh S, et al. The effect of exercise training on the level of tissue IL-6 and vascular endothelial growth factor in breast cancer bearing mice. *Iran J Basic Med Sci*. 2014; 17: 231-58.
- 24- Hayes J, Chappell M. Individual consistency of maximal oxygen consumption in deer mice. *Functional Ecology*. 1990: 495-503.
- 25- Jones LW, Viglianti BL, Tashjian JA, et al. Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. *J Appl Physiol*. 2010; 108: 343-8.
- 26- Li Y, Kong L, Li K. Inducement effect of recombinant human TNF-alpha on apoptosis of breast cancer cell line ZR75-1 and Its mechanism. *Ai Zheng*. 2006; 25: 560-5.
- 27- Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. *J Cell Sci*. 2012; 125: 5591-6.

28- Stuelten CH, Byfield SD, Arany PR, Karpova TS, Stetler-Stevenson WG, Roberts AB. Breast cancer cells induce stromal fibroblasts to express MMP-9 via secretion of TNF- α and TGF- β . *J Cell Sci.* 2005; 118: 2143-53.

29- Nabors LB, Suswam E, Huang Y, Yang X, Johnson MJ, King PH. Tumor necrosis factor α

induces angiogenic factor up-regulation in malignant glioma cells a role for RNA stabilization and HuR. *Cancer Res.* 2003; 63: 4181-7.

Effect of 6 Weeks Endurance Training on Serum TNF- α in Breast Cancer Bearing Mice

Agha-Alinejad H¹, Piri M², Najafi R²

¹Dept. of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran;

²Dept. of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education & Sports Science, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Tehran, Iran

Corresponding Author: Agha-Alinejad H, Dept. of Physical Education, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

E_mail: halinejad@modares.ac.ir

Received: 21 Apr 2014 **Accepted:** 13 Jul 2014

Background and Objective: Breast cancer is a genetic and chronic inflammatory disease with an increasing incidence among Iranian women. Researchers have shown that regular exercise is presumed to have prophylactic effect and adjuvant therapy in inhibition of tumor growth. So the aim of this study was to assess the effect of endurance training on serum TNF- α in breast cancer bearing mice.

Materials and Methods: Forty female Balb/C mice were used in this study. 20 mice performed continuous endurance exercises for 8 weeks, and then breast cancer cells were injected to all Balb/C mice. Following this, one group of each of the trained and non-trained mice performed endurance exercises 5 days per week for 6 weeks. Thus, this research contained 4 groups: Exercise-Tumor-Exercise (ETE), Exercise-Tumor-Rest (ETR), Rest-Tumor-Exercise (RTE) and Rest-Tumor-Rest (RTR) groups. Tumor volume was measured by a digital caliper weekly. Consequently, the mice were sacrificed; blood samples were taken and serum cytokine level was measured and quantified using ELISA.

Results: There was a significant difference in the level of TNF- α in the groups performing endurance exercises after malignancy (RTE and ETE) and groups not performing such exercises (ETR and RTR) pointing out an association with tumor growth rate. In the meantime, there was a strong correlation between levels of TNF- α and tumor growth rate.

Conclusion: Endurance training reduces level of serum TNF- α and tumor growth rate and decreases level of inflammation markers. Thus, regular exercises as adjuvant therapy have beneficial effects on estrogen related breast cancer treatment.

Key words: Breast cancer, Endurance training, TNF- α , Tumor volume