مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی شانزدهم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۲۱۰ ـ ۲۰۵ (مرداد ـ شهریور ۱۳۹۳)

مقاله‌ی پژوهشی

اثر ۶ هفته تمرین استقامتی بر سطح اینترلوکین۱۰ در بافت تومور موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان

یعقوب شیری، دکتر حمید آقا علی نژاد، رضا قراخانلو، صادق امانی شلمزاری، محمد امین ساعی

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تربیت مدرس، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، بزرگراه جلال‌آل‌احمد، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده‌ی علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دکتر حمید آقاعلی‌نژاد؛
e-mail: halinejad@modares.ac.ir

چکیده

مقدمه: تمرین‌های ورزشی می‌توانند از راه تنظیم و تعدیل تعادل سیتوکینی در ریزمحیط تومور نقش حمایتی را در سرطان پستان ایفا نمایند. اینترلوکین ۱۰ سیتوکینی ضد التهابی و ضد رگ‌زایی تومور است که نقش مهمی در روند بازداری رشد تومور دارد. هدف پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین‌های استقامتی بر میزان IL-10 بافتی موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان بود. مواد و روش‌ها: ۲۰ سر موش بالب‌سی ماده (۶ تا ۸ هفته‌ای با میانگین وزنی ۲±۱۴ گرم) خریداری و به شکل تصادفی در دو گروه کنترل و تمرین قرار گرفتند. گروه تمرین به مدت ۶ هفته تمرین‌های استقامتی (پنج جلسه در هفته، ۲۵ دقیقه، ۵۰٪ تا ۶۵٪ بیشینه اکسیژن مصرفی) را پس از آشناسازی موش‌ها با محیط ورزشی و تزریق یک میلیون سلول سرطانی MC4-L2 انجام دادند. هر هفته یک‌بار طول و عرض تومور توسط کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری شد. در پایان بافت تومور موش‌ها برداشته شد و به سرعت منجمد، و در دمای۷۰- درجه‌ی سلسیوس نگه‌داری گردید. نمونه تومور هموژنیزه شد و سپس با روش الایزا میزان سیتوکین IL-10 در نمونه‌ها بررسی گردید. از آزمون تی مستقل به منظور مقایسه‌ی داده‌های مربوط به دو گروه کنترل و تجربی استفاده گردید. یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد مقدار IL-10 در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش یافت (P>۰/۰۵). هم‌چنین، کاهش حجم تومور در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید. نتیجه‌گیری: IL-10 سیتوکینی ضد رگ‌زا است. افزایش سطح این سیتوکین همسو با کاهش حجم تومور بود. بنابراین تمرین استقامتی به احتمال زیاد از راه تعدیل سطح این سیتوکین می‌تواند موجب کاهش رشد تومور گردد. با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر می‌توان نتیجه‌گیری نمود تمرین‌های استقامتی نقش موثری در بازداری از رشد تومور در سرطان‌های وابسته به استروژن دارد.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، تمرین استقامتی، اینترلوکین ۱۰، حجم تومور
دریافت مقاله: ۹۲/۶/۲۶ـ دریافت اصلاحیه: ۹۳/۲/۱۷ ـ پذیرش مقاله: ۹۳/۲/۲۴

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین گونه‌ی سرطان در زنان۴۰ تا ۶۰ سال می‌باشد که علاوه بر میزان بالای شیوع آن، یکی از مهلک‌ترین بیماری‌ها محسوب می‌شود.[۱] این سرطان ۲۳٪ از کل سرطان‌های جهان و ۱۴٪ از کل مرگ و میرهای ناشی از سرطان‌ها را تشکیل می‌دهد، علت اصلی مرگ ناشی از این بیماری وجود متاستاز در این نوع سرطان می‌باشد.[۲] در کشور ما سالیانه حدود ۷۰۰۰ مورد جدید ابتلا به سرطان پستان گزارش می‌شود و به طور تقریبی از هر ۱۰ زن ایرانی یک نفر احتمال ابتلا به این بیماری را دارد.[۳]

پژوهش‌گران طی سالیان متمادی در پی یافتن بهترین راه حل برای پیشگیری و درمان این بیماری بوده‌اند، و در این راستا فعالیت بدنی را به عنوان یک مداخله‌ی بی‌خطر در پیشگیری و بهبود کیفیت زندگی افراد مبتلا به سرطان سینه نشان داده‌اند،[۴] ولی جنبه‌ی کمک درمانی آن هنوز مورد بحث

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-07]

می‌باشد. پژوهش‌های متعددی وجود دارد که نشان می‌دهد به دنبال تمرین‌های ورزشی دراز مدت حجم تومور کاهش می‌یابد، اما تاکنون سازوکارهای دقیق آن مشخص نشده است.[۵،۶] مورفی[i] و همکاران (۲۰۱۱) در پژوهشی موش‌های سرطانی را به مدت ۲۰ هفته تمرین دادند و مشاهده کردند در گروهی که ورزش انجام می‌داد میزان پیشرفت حجم تومور کمتر بود و حتی در هفته‌های آخر رشد منفی داشت، این کاهش رشد با افت سطح IL-6 و MCP-1 همراه بود، بنابراین نتیجه گرفتند بین حجم تومور و عوامل التهابی درون تومور رابطه مستقیمی وجود دارد.[۵] زیلینسکی[ii] و همکاران (۲۰۰۴) نیز کاهش حجم تومور را به کاهش سلول‌های ایمنی درون تومور نسبت دادند به همین دلیل شناسایی مسیرهای تاثیرگذاری فعالیت بدنی بر تومورهای سرطانی، از جمله التهاب یا مهار آن به عنوان یکی از مهم‌ترین نشانه‌های سرطان می‌تواند گامی مهم در اثبات نقش فعالیت بدنی در کنترل و درمان سرطان پستان باشد.[۶]

التهاب نقش کلیدی در توسعه‌ی تومور ایفا می‌کند و تکثیر تومور، آنژیوژنز، متاستاز و مقاومت به درمان را تحت تاثیر قرار می‌دهد. ویژگی اصلی التهاب وابسته به سرطان شامل نفوذ لکوسیت‌ها، تولید سیتوکین‌ها، تغییر ساختار بافت و آنژیوژنز می‌باشد. این لکوسیت‌ها موجب ترشح چندین سیتوکین مانند اینترفرون (IFN) آلفا و گاما، IL-6، IL-2، IL-8، TNF-α و IL-10 می‌شود که مشخص شده نقش مهمی در کارسینوژنز پستان دارند.[۷]

پژوهش‌ها نشان داده‌اند رگزایی درون تومور اساس رشد آن است و در این راستا تعادل سیتوکین‌های رگزا و ضد رگزا درون تومور برای رشد تومور بسیار مهم می‌باشد. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و IL-8 از سیتوکین‌های رگزای مهم درون تومور می‌باشند و در مقابل IL-10 به عنوان یک سیتوکین ضد رگزا شناسایی شده است. اینترلوکین ۱۰ یک سیتوکین ضد التهابی می‌باشد که نقش مهمی در پاسخ‌های سیستم ایمنی ایفا می‌کند.[۸] IL-10 در ابتدا به عنوان فاکتور مهارکننده‌ی سنتز سیتوکین شناخته می‌شود که در درجه‌ی اول یک سیتوکین ضد التهابی قوی می‌باشد که موجب مهار بیان ژن و سنتز ماکروفاژهای سلول T می‌شود و ظرفیت ارایه‌ی آنتی‌ژن آن‌ها را مهار می‌کند.[۹]

اینترلوکین ۱۰ دارای اثرات ضد رگزایی در بسیاری از سرطان‌ها می‌باشد[۱۰] و مشخص گردیده IL-10 با بازداری از رشد متالوپروتئازها از رگزایی تومور پستان بازداری می‌کند.[۱۱] در رابطه با سرطان پستان پژوهش‌ها نشان می‌دهند اینترلوکین ۱۰ می‌تواند مانند یک شمشیر دولبه عمل کند. از یک سو IL-10 به عنوان یک سیتوکین ضد التهابی موجب گریز سلول‌های توموری از سلول‌های ایمنی می‌شود و از سوی دیگر پژوهش‌های زیادی نقش ضدرگزایی با بازداری متالوپروتئازها، فعال‌سازی سلول‌های کشنده‌ی طبیعی[۱۲] و حفظ تعادل +CD8 و +CD4 را گزارش کرده‌اند.[۱۳] از سوی دیگر با توجه به نقش موثر ورزش در برقراری هموستاز و تعدیل سیتوکینی و اثرات حمایتی ورزش در کاهش حجم تومور و با توجه به این که تا کنون پژوهشی اثر ورزش منظم بر سطح IL-10 بافتی را بررسی نکرده، بنابراین بررسی اثر تمرین‌های ورزشی بر تولید IL-10 درون تومور ضروری به نظر می‌رسد. یافته‌های پژوهش حاضر به تعیین اثرات مولکولی ورزش بر ریزمحیط تومور کمک می‌نماید.

مواد و روش‌ها

کشت سلول

رده‌ی سلولی آدنوکارسینومای گیرنده‌ی استروژن مثبت (ER+)MC4-L2[۱۴] در محیط کشت DMEM/F-12 حاوی ۱۰٪ سرم جنین گاو کشت داده شد. پس از تکثیر سلول به مقدار مورد نیاز، سلول‌ها برای القا تومور به کار گرفته شد.

تزریق سلول توموری و ایجاد تومور

سلول‌های آدنوکارسینومای موشی وابسته به گیرنده‌ی استروژن پس از بی‌هوشی با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم زایلوزین، به میزان یک میلیون سلول به صورت زیر جلدی به ناحیه بالای ران سمت راست موش‌های بالب‌سی ماده تزریق گردید. در حدود ۱۰ روز پس از تزریق سلول‌های سرطانی، در ناحیه‌ای که سلول‌های سرطانی تزریق شده بود تومور قابل مشاهده است.

تعداد ۲۰ سر موش ماده بالب‌سی (سن۶ تا ۸ هفته، وزن ۲±۱۴ گرم) از انیستیتو پاستور خریداری و به اتاق حیوانات دانشگاه تربیت مدرس منتقل شدند. پس از یک هفته آشناسازی با محیط (نور، دما و رطوبت)، سلول‌های سرطانی به موش‌ها تزریق گردید و پس از ۱۰ روز برنامه‌ی تمرین آغاز شد. در ابتدا موش‌ها به دو گروه تقسیم شدند.

i -Murphy
ii -Zielinski

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-07]

گروه کنترل شامل ۱۰ سر موش بود که هیچ‌گونه فعالیت و تمرینی تا زمان کشتار انجام نمی‌دادند و گروه تمرین که براساس جدول ۱ به مدت ۶ هفته تمرین‌های استقامتی را انجام می‌دادند.

جدول ۱- برنامه‌ی تمرین ورزشی روی نوار گردان گروه تجربی

دوره تمرین	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	تکرار (روز در هفته)
دو هفته‌ی اول	۱۴	۲۵	۵
دو هفته‌ی دوم	۱۶	۳۰	۵
دو هفته‌ی سوم	۱۸	۳۰	۵

بیان این نکته ضروری است که شدت تمرین در نظر گرفته شده معادل ۶۵-۵۰٪ بیشینه اکسیژن مصرفی موش‌ها بود، زیرا در پژوهش آلمیدا[i] و همکاران (۲۰۰۹) روی موش-های مبتلا به سرطان پستان نشان داده شد که شدت متوسط ۵۰٪ بیشینه اکسیژن مصرفی سبب کاهش حجم تومور می-شود و شدت‌های بالاتر از ۸۰٪ با افزایش حجم تومور همراه بود.[۱۵]

تهیه بافت هموژنیزه از تومور

بعد از اتمام برنامه‌ی تمرینی، به منظور از بین بردن تاثیر کوتاه مدت تمرین ورزشی، ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، موش‌های تجربی با تزریق محلول زایلوزین و کتامین بیهوش شدند، سپس تومور از بدن آن‌ها خارج گردید. ابتدا بافت تومور در بافر لیز کننده به مدت ۶۰ ثانیه در هموژنایزر ۴۰۰۰ rpm هموژن شد. نمونه‌های هموژنیزه شده بلافاصله سانتریفیوژ شدند و نمونه‌های هر موش در حجم‌های یک میلی لیتر به صورت جداگانه در ۷۰- درجه نگهداری شدند.

اندازه‌گیری حجم تومور

به دنبال پیدایش تومور تا پایان هفته‌ی ششم حجم تومور در ۲ بعد اندازه‌گیری می‌شد. هر هفته یک‌بار طول و عرض تومور توسط کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری شد و با استفاده از فرمول محاسبه حجم تومور [$V=\pi/6\ (w\times L2)$] میزان آن تعیین گردید. بزرگترین بعد تومور به‌عنوان طول (L) تومور و بعد دیگر (در زاویه ۹۰ درجه) به عنوان عرض (W) در نظر گرفته شد.[۱۶] سپس عدد محاسباتی روز آخر بر روز اول تقسیم شد تا میزان افزایش نسبی حجم تومور برای محاسبه اندازه نهایی تومور در هر موش به دست آید.

سنجش کمی سیتوکین IL-10 باروش الایزا

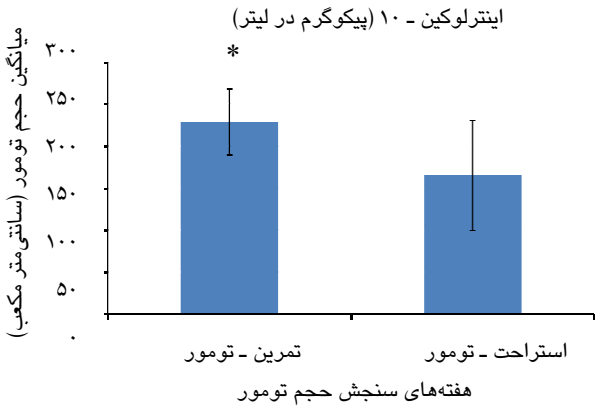
به منظور سنجش مقادیر سیتوکین IL-10 در هموژنات تومور از کیت Ab108870 ساخت شرکت Abcam بر اساس دستورالعمل آن استفاده شد. هم‌چنین، برای این سیتوکین یک استاندارد در غلظت‌های متنوع قرار داده شد تا به کمک شدت رنگ هر نمونه فرمول کمی سیتوکین به دست آید و مقادیر کمی هر موش به واحد پیکوگرم در میلی‌لیتر محاسبه گردید.

روش‌های آماری

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۶ انجام شد. به منظور تعیین نرمال بودن داده‌ها از آزمون کولموگروف ـ اسمیرنوف استفاده شد. هم‌چنین، برای تعیین معنی‌دار بودن تفاوت بین متغیرها از آزمون تی مستقل استفاده گردید. همبستگی بین دو متغیر نیز با ضریب همبستگی پیرسون محاسبه شد. سطح معنی‌داری نیز $P<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. هم‌چنین، از میانگین و انحراف معیار نیز برای گزارش مقادیر متغیرهای سنجیده شده استفاده گردید.

یافته‌ها

داده‌های پژوهش حاضر بالاتر بودن سطح IL-10 درون تومور در گروه تمرین نسبت به کنترل را نشان داد. مقادیر IL-10 دو گروه در نمودار ۱ ارایه شده است. هم‌چنین، یافته‌های آزمون تی مستقل اختلاف معنی‌دار سطح IL-10 در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل را نشان می‌دهد ($P=۰/۰۱۹$).

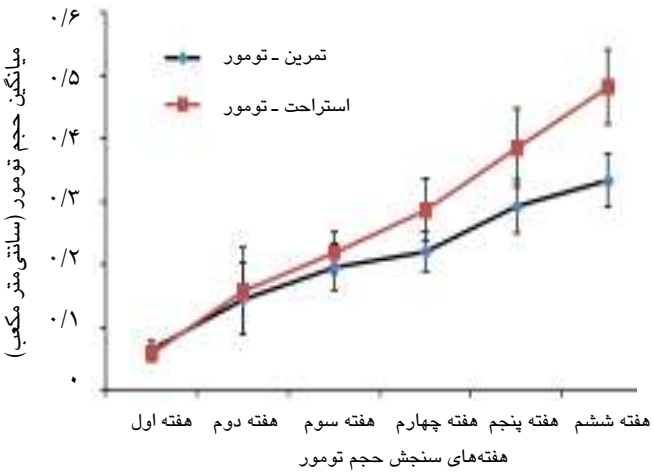


نمودار ۱ - غلظت IL-10 در دو گروه پژوهش. *اختلاف معنی‌دار بین دو گروه

i -Almeida

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-07]

حجم تومور به صورت هفتگی با کولیس دیجیتال سنجیده شد. روند رشد تومور و میزان حجم تومور به صورت هفتگی در نمودار ۲ ارایه شده است. هم‌چنین، حجم تومور در گروه تمرین در هفته آخر کمتر از گروه کنترل است. برای محاسبات آماری از نسبت رشد تومور استفاده شد، این نسبت با تقسیم میانگین حجم تومور هفته‌ی ششم بر هفته‌ی اول به دست می‌آید. یافته‌های آزمون تی مستقل برای این شاخص نیز وجود اختلاف معنی‌دار (P=۰/۰۰۰۱) را نشان داد.



نمودار ۲ – روند رشد تومور بین دو گروه

برای بررسی همبستگی بین سطح بافتی IL-10 و نسبت رشد تومور از آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد. یافته‌های این آزمون همبستگی قوی و معکوس بین این دو شاخص را نشان داد (P=۰/۰۰۰۱ r= -۰/۸۱۳).

بحث

رشد و توسعه‌ی تومور پستان به رگزایی وابسته است و هدف قرار دادن رگزایی درون تومور از روش‌های درمان سرطان محسوب می‌شود. داده‌های پژوهش حاضر نشان داد تمرین‌های استقامتی منظم موجب افزایش تولید سیتوکین ضدرگزای IL-10 و کاهش حجم تومور در گروه ورزشی نسبت به گروه کنترل شده است. از آنجا که همبستگی قوی و معکوسی بین این سیتوکین با کاهش حجم تومور مشاهده شد می‌توان نتیجه گرفت که کاهش رگزایی درون تومور یکی از سازوکارهای کمک درمانی موثر تمرین‌های استقامتی در حمایت از سرطان پستان می‌باشد.

سلول‌های سرطانی ظرفیت بالایی برای رشد و تکثیر دارند و مانند سلول‌های طبیعی به تدارک کافی مواد مغذی و اکسیژن و حذف مواد متابولیکی زاید و دی اکسید کربن دارند. عروق جدید توسط روند رگزایی برای برآورد این نیازها شکل می‌گیرد. رگزایی درون تومور فرایندی فعال می‌باشد. چندین فاکتور رشدی و بازدارنده در روندهای اتوکرین و پاراکرین وجود دارد که تشکیل و عروق زایی را تحریک و بازداری می‌کنند. خانواده فاکتور رشد اپی‌تلیال عروق از مولکول‌های مهم درگیر در رگزایی می‌باشند و اینترلوکین ۱۰ به عنوان یک سیتوکین مهم ضدرگزا می‌باشد. پژوهش‌ها نشان می‌دهد IL-10 با بازداری از متالوپروتئازها نقش ضد رگزایی دارد. استروندس[i] و همکاران (۱۹۹۹) گزارش کردند سلول‌های سرطانی پروستات به طور طبیعی سطوح بالایی از متالوپروتئاز ۲ و ۹(MMP-2,MMP-9) را تولید می‌کنند و این فاکتورها با ایجاد رگ‌های جدید همراه می‌باشند. آن‌ها نشان دادند وقتی تولید IL-10 تحریک شد، تولید متالوپروتئازهای یاد شده سرکوب گردید و بیان داشتند IL-10 از القای تشکیل ریز عروق‌ها درون تومور بازداری می‌نماید.[۱۱] کوهنو[ii] و همکاران (۲۰۰۳) نیز IL-10 را یک سیتوکین ضد رگزا یا سرکوبگر رگزایی معرفی کردند. آن‌ها پس از اضافه نمودنIL-10 به سلول‌های سرطان رحم در محیط کشت و تزریق این سلول‌ها به موش بالب سی بدون سیستم ایمنی مشاهده کردند در موش‌هایی که این سلول‌ها به آنها تزریق شد نسبت به گروه کنترل حجم تومور کاهش یافت و رگزایی سرکوب شده بود و همین طور بقای موش‌ها به طور معنی‌داری بیشتر بود.[۱۰]

کاهش حجم تومور به دنبال انجام تمرین‌های منظم ورزشی گزارش گردیده، اما سازوکار آن به طور دقیق تبیین نشده است.[۵،۱۴،۱۶،۱۷] زیلینسکی[iii] و همکاران (۲۰۰۴) کاهش حجم تومور را پس از ۶ هفته تمرین استقامتی به کاهش چگالی و تراکم سلول‌های ایمنی درون سلول نسبت دادند.[۶] اگر چه کاهش چگالی سلول‌های ایمنی اندازه‌های تومور را تغییر نمی‌دهند، رشد و از همه مهم‌تر رگرسیون رشد تومور را به تاخیر می‌اندازد. مورفی[iv] و همکاران (۲۰۱۱) کاهش حجم تومور را پس از ۲۰ هفته تمرین در موش‌های سرطانی گزارش کردند و آن را به کاهش عوامل التهابی مانند سطح

i -Stearns
ii -Kohno
iii - Zielinski
iv - Murphy

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-07]

سرمی IL-6 و MCP-1 نسبت دادند.[۵] در پژوهشی دیگر، ورما[i] و همکاران (۲۰۰۹) سازوکارهای درگیر در کاهش حجم تومور با تمرین‌های ورزشی را بررسی و گزارش کردند فعالیت جسمانی منظم در موش‌های حامل تومور منجر به کاهش رگ‌زایی در تومور می‌شود. آنها کاهش رگ‌زایی را به کاهش محتوای اریتروسیت‌ها و لکوسیت‌ها و تعدیلات متابولیکی مانند کاهش لاکتات تومور در ریز محیط تومور نسبت دادند. هم‌چنین، تعدیل در سیتوکین‌هایی مانند IL-1، IL-4، VEGF، TGF-β و IFNγ را در کاهش رگ‌زایی موثر دانستند.[۱۸]

با توجه به پژوهش‌های صورت گرفته به نظـــر می‌رسد سازوکارهای اثرات مثبت تمرین‌های ورزشی پیچیده و چندفاکتوری باشد. پژوهش‌ها نشان می‌دهند تمرین‌های ورزشی در ایجاد هموستاز سلولی و تولید سیتوکین‌ها نقش دارد. در سال‌های اخیر نشان داده شده تمرین‌های ورزشی تعادل سیتوکینی در ریزمحیط تومور را تغییر می‌دهد. در پژوهش حاضر برای اولین بار نشان داده شد فعالیت استقامتی موجب افزایش تولید IL-10 در ریزمحیط تومور می‌شود. از آنجا که IL-10 بازدارنده‌ی قوی رگ‌زایی درون تومور است و دارای ویژگی ضد متاستازی است،[۱۹] افزایش تولید این سیتوکین درون تومور به احتمال زیاد یکی از اثرات بالقوه مفید تمرین‌های ورزشی در کاهش رشد تومور باشد.

در مجموع، با توجه به اثرات ضد رگ‌زایی IL-10 و افزایش سطح این سیتوکین و نیز کاهش رشد تومور با تمرین‌های استقامتی، می‌توان اذعان نمود که تمرین‌های استقامتی به احتمـــال زیاد دارای اثـــرات تعدیل‌کنندگی سیتوکینی در ریزمحیط تومور می‌باشد و از این راه در کاهش رشد تومور نقش دارد. بنابراین، می‌توان از تمرین‌های استقامتی در کنار دیگر روش‌های درمانی برای بهبود سرطان پستان وابسته به گیرنده‌ی استروژن به عنوان راهکار کمکی استفاده نمود.

i-Verma

References

1. Lv S, Niu Y, Wei L, Liu Q, Wang X, Chen Y. Chromosomal aberrations and genetic relations in benign, borderline and malignant phyllodes tumors of the breast: a comparative genomic hybridization study. Breast Cancer Res Treat 2008; 112: 411-8.
2. Jehn CF, Flath B, Strux A, Krebs M, Possinger K, Pezzutto A, et al. Influence of age, performance status, cancer activity, and IL-6 on anxiety and depression in patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 136: 789-94.
3. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. Breast J 2007; 13: 383-91.
4. Courneya KS, Tamburrini AL, Woolcott CG, McNeely ML, Karvinen KH, Campbell KL, et al. The Alberta Physical Activity and Breast Cancer Prevention Trial: quality of life outcomes. Prev Med 2011; 52: 26-32.
5. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux TL, McClellan JL, Steiner JL, Carmichael MD, et al. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3(1) SV40Tag mice. Cytokine 2011; 55: 274-9.
6. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. J Appl Physiol (1985) 2004; 96: 2249-56.
7. Carpi A, Nicolini A, Antonelli A, Ferrari P, Rossi G. Cytokines in the management of high risk or advanced breast cancer: an update and expectation. Curr Cancer Drug Targets 2009; 9: 888-903.
8. Hamidullah, Changkija B, Konwar R. Role of interleukin-10 in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 133: 11-21.
9. Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin-10. Annu Rev Immunol 1993; 11: 165-90.
10. Kohno T, Mizukami H, Suzuki M, Saga Y, Takei Y, Shimpo M, et al. Interleukin-10-mediated inhibition of angiogenesis and tumor growth in mice bearing VEGF-producing ovarian cancer. Cancer Res 2003; 63: 5091-4.
11. Stearns ME, Rhim J, Wang M. Interleukin 10 (IL-10) inhibition of primary human prostate cell-induced angiogenesis: IL-10 stimulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and inhibition of matrix metalloproteinase (MMP)-2/MMP-9 secretion. Clin Cancer Res 1999; 5: 189-96.
12. Huang S, Xie K, Bucana CD, Ullrich SE, Bar-Eli M. Interleukin 10 suppresses tumor growth and metastasis of human melanoma cells: potential inhibition of angiogenesis. Clin Cancer Res 1996; 2: 1969-79.
13. Segal BM, Glass DD, Shevach EM. Cutting Edge: IL-10-producing CD4+ T cells mediate tumor rejection. J Immunol 2002; 168: 1-4.
14. Amani-shalamzari S, Agha-Alinejad H, Alizadeh S, Shahbazi S, Khatib ZK, Kazemi A, 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: 231-6.
15. Almeida PW, Gomes-Filho A, Ferreira AJ, Rodrigues CE, Dias-Peixoto MF, Russo RC, et al. Swim training

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-07]

suppresses tumor growth in mice. J Appl Physiol 2009; 107: 261-5.
16. 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: 343-8.
17. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. J Appl Physiol (1985) 2004; 96: 2249-56.
18. Verma VK, Singh V, Singh MP, Singh SM. Effect of physical exercise on tumor growth regulating factors of tumor microenvironment: implications in exercise-dependent tumor growth retardation. Immunopharmacol Immunotoxicol 2009; 31: 274-82.
19. Kundu N, Beaty TL, Jackson MJ, Fulton AM. Antimetastatic and antitumor activities of interleukin 10 in a murine model of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 536-41.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-07]

Original Article

Effect of Six Weeks Endurance Training on Tumor Tissue IL-10 Cytokine Levels in Breast Cancer Bearing Mice

Shiri Y, Agha-Alinejad H, Gharakhanlou R, Amani shalamzari S, Saei MA

Faculty of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, I.R. Iran

e-mail: halinejad@modares.ac.ir

Received: 17/09/2013 **Accepted**: 14/05/2014

Abstract

Introduction: Exercise training can have a supportive role in breast cancer through regulating and modifiying the cytokine profile in the tumor microenvironment. IL-10 is an anti-inflammatory and anti-angiogenesis cytokine that plays an important role in reduction of tumor growth. The aim of this study was evaluate the effects of endurance training on tissue levels of IL-10 cytokine in breast cancer bearing mice. Materials and Methods: Twenty female Balb/c mice (6 to 8 six-week-old, 14±2 g) were divided into the control and exercise groups. After orientation in the environment, estrogen-receptor dependent breast cancer cells (MC4-L2) were injected into the mice and the exercise group performed endurance exercise for 6 weeks (five sessions per week, 25 minutes, 50% to 75% VO2max). After appearance of the tumor, the length and width of the tumor were measured by a digital caliper once a week. Finally, the mice were sacrificed, tumor tissue was removed and immediately frozen and kept at -70° C; tumor samples were homogenized and levels of IL-10 were measured and quantified using the ELISA method. Independent sample T-test was used to determine the significance of differences between groups. Results: There was significant increase in the level of IL-10 in the exercise group compared to the control group(P>0.05). There was more reduction in tumor volume in the exercise group, than in the control group. Conclusions: Increased levels of IL-10, an anti-angiogenesis cytokine, are related to reduced tumor volume. Endurance training can hence probably lead to reduction of tumor growth by modifying this cytokine, We demonstrating that endurance training has an effective role at inhibition of tumor growth in estrogen-receptor dependent cancers.

Keywords: Breast cancer, Endurance training, Interleukin-10, Tumor volume

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-07]