مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی شانزدهم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۳۲ ـ ۲۶ (فروردین ـ اردیبهشت ۱۳۹۳)

مقاله‌ی پژوهشی

اثر یک دوره تمرین استقامتی بر سطح IL-8 سرم و حجم تومور در موش‌های حامل تومور پستان

دکتر حمید آقاعلی نژاد[۱]، شیوا هفت چناری[۲]، دکتر حسن متین همایی[۲]

۱) گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس؛ ۲) گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، بزرگراه جلال آل احمد، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دکتر حمید آقاعلی نژاد؛ e-mail: halinejad@modares.ac.ir

چکیده

مقدمه: تمرین ورزشی اثر پیشگیرانه و کمک درمانی بر سرطان پستان دارد. هدف پژوهش حاضر مطالعه‌ی اثر تمرین استقامتی بر غلظت IL-8 سرم و حجم تومور موش‌های حامل تومور پستان بود. مواد و روش‌ها: ۴۰ موش بالب‌سی ماده به شکل تصادفی در چهار گروه ورزش ـ تومور ـ ورزش (ETE)، ورزش ـ تومور ـ استراحت (ETR)، استراحت ـ تومور ـ ورزش (RTE) و استراحت ـ تومور ـ استراحت (RTR)، قرار گرفتند. برای توموری کردن موش‌ها از رده‌ی سلولی MC4-L2 استفاده شد. تمرین استقامتی پیش از ایجاد تومور به مدت ۸ هفته اجرا شد. در دو هفته‌ی اول، شدت ۵۰ درصد VO2max بود که در هفته‌ی هشتم به ۷۵ درصد VO2max رسید. پس از ایجاد تومور تمرین استقامتی با شدت ۵۰ - ۶۵ درصد VO2max و به مدت ۶ هفته اجرا شد. میزان IL-8 سرم با روش الایزا اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: اختلاف معنی‌داری بین میانگین IL-8 سرم و حجم تومور بین گروه‌های پژوهش وجود داشت (P=۰/۰۰۰۱). اختلاف معنی‌داری بین گروه‌هایی که تمرین استقامتی انجام می‌دادند (ETE,RTE) و گروه‌های دیگر (ETR,RTR) دیده شد. همبستگی معنی‌داری بین سطح IL-8 سرمی با حجم تومور بین گروه‌های پژوهش دیده شد (P>۰/۰۵). نتیجه‌گیری: تمرین استقامتی با شدت متوسط موجب کاهش حجم تومور می‌شود. IL-8 در رگ‌زایی و رشد تومور نقش دارد و کاهش سطح سرمی IL-8 می‌تواند از دلایل کاهش حجم تومور باشد. به علت کاهش غلظت IL-8 سرمی در گروه‌هایی که پس از سرطانی شدن تمرین می‌کردند، می‌توان گفت تمرین‌های استقامتی علاوه بر نقش پیشگیرانه، دارای نقش کمک درمانی در سرطان‌های وابسته به گیرنده‌ی استروژن هستند.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، تمرین استقامتی، حجم تومور، اینترلوکین-۸

دریافت مقاله: ۹۲/۵/۱۵ـ دریافت اصلاحیه: ۹۲/۱۲/۵ ـ پذیرش مقاله: ۹۲/۱۲/۷

مقدمه

سرطان پستان مهم‌ترین عامل نگران کننده‌ی سلامتی در زنان است، زیرا شایع‌ترین نوع سرطان در زنان می‌باشد و در کشورهای غربی در حدود یک سوم از کل سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد.[۱] در کشور ایران نیز سرطان پستان رایج‌ترین سرطان در میان زنان است و به طور تقریبی از هر ۱۰ زن ایرانی یک نفر احتمال ابتلا به این بیماری را خواهد داشت.[۲] این داده‌های آماری و همه‌گیرشناسی وضعیت نامساعد سرطان پستان را برجسته می‌سازد و بر نیاز به اهداف درمانی جدید و استراتژی‌های پیشگیری تاکید می‌نماید.[۳] سرطان پستان به دو نوع سرطان وابسته و غیروابسته به گیرنده‌ی استروژن تقسیم‌بندی می‌گردد، آمار نشان می‌دهد ۷۰٪ سرطان‌های پستان از نوع سرطان وابسته به گیرنده‌ی استروژن است که در مجاری و غدد تولید کننده‌ی شیر روی می‌دهد.[۴]

از آنجا که گزارش گردیده ۹ تا ۱۹٪ سرطان‌ها بر اثر بی-تحرکی رخ می‌دهند، بنابراین با توجه به این که تمرین‌های

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-09]

ورزشی قابلیت اثرگذاری بر این عوامل را دارد می‌توان گفت تمرین‌های ورزشی دارای پتانسیل در پیشگیری از سرطان است.[۵،۶] امروزه از ورزش به‌عنوان ساده‌ترین و کم هزینه-ترین روش برای پیشگیری از بیماری‌های التهابی مزمن یاد می‌شود. به نظر می‌رسد اثرات مثبت تمرین‌های ورزشی علاوه بر بهبود کیفیت زندگی و اثرات روانی به لحاظ فیزیولوژی به تولید مایوکاین‌ها، کاهش درصد چربی بدن، تقویت دستگاه ایمنی و افت التهاب سیستمی بازمی‌گردد.[۵]

مدارک زیادی زیادی پیشنهاد می‌نماید فعالیت جسمانی منظم خطر انواع متفاوت سرطان‌های بدخیم مانند سرطان روده، پستان، پروستات، رحم و ریه را کاهش می‌دهد.[۷] در بسیاری از پژوهش‌ها کاهش حجم تومور به دنبال فعالیت منظم ورزشی گزارش شده، اما تاکنون سازوکارهای دقیق آن مشخص نشده است. زیلینسکی[i] و همکاران (۲۰۰۴) گزارش نمودند فعالیت استقامتی چگالی ماکروفاژها و نوتروفیل‌های داخل توموری که در تولید سیتوکاین‌های رگ-زا نقش دارند را به‌ویژه در مراحل اولیه رشد تومور کاهش می‌دهد.[۸] به نظر می‌رسد تمرین‌های ورزشی علاوه بر کاهش چگالی لکوسیت‌ها از راه دیگر در بازداری از رشد تومور نقش داشته باشد. مورفی و همکاران (۲۰۱۱) کاهش حجم تومور و بازداری از رشد تومور با ورزش را به افت التهاب سیستمی نسبت دادند.[۹] رگ‌زایی درون تومور اساس رشد تومور می‌باشد و هدف قرار دادن آن می‌تواند از رشد تومور بازداری کند. کموکین‌ها و به ویژه اینترلوکین ۸ نقش بارزی در رگ‌زایی درون تومور دارد، به این ترتیب به رشد تومور کمک می‌کند، به گونه‌ای که بیان و رهایی اینترلوکین ۸ در سرطان‌های ریه، گردن و پستان افزایش می‌یابد.[۱۰] سطح اینترلوکین ۸ سرم در ۶۹ بیمار مبتلا به سرطان پستان پیشرفته و قابل علاج در مقایسه با زنان سالم بالاتر بود و سطح آن با درجه بالینی (وخامت بیماری) همبستگی داشت.[۱۱] افزایش بیان اینترلوکین ۸ و گیرنده‌ی آن در سلول‌های سرطانی، سلول‌های اندوتلیال و ماکروفاژهای همراه تومور رخ می‌دهد که پیشنهاد می‌نماید اینترلوکین ۸ عاملی تنظیمی در ریزمحیط تومور است. اینترلوکین ۸ مشتق از تومور ظرفیت بالایی برای اعمال اثرات عمیق بر ریزمحیط تومور دارد. اینترلوکین ۸ در رگ‌زایی، پیشرفت تومور و تهاجم سلولی درگیر است و با فنوتیپ متاستازی رابطه دارد.[۱۲]

اینترلوکین ۸ تولید عامل رشد اندوتلیوم عروق (VEGF)[ii] از دیواره عروق در ریزمحیط تومور را تحریک می‌کند و به سبب تسهیل تردد لکوسیت‌ها در رشد تومور نقش دارد.[۱۳] اثر تمرین‌های ورزشی بر متغیرها و سازوکارهای اثرگذار بر روند رگ‌زایی به درستی تبیین نشده است. نورشاهی و همکاران (۱۳۹۲) اثر ۶ هفته تمرین مقاومتی بر موش‌های مبتلا به سرطان پستان را بررسی کردند و تفاوت معنی‌داری بین گروه تمرین و گروه کنترل در مقادیر VEGF، اندوستاتین و نسبت حجم تومور مشاهده نکردند ($P>۰/۰۵$). آن‌ها عدم تغییر معنی‌داری در سطح این دو پروتئین در بافت توموری را به بی‌تاثیر بودن تمرین‌های مقاومتی بر روند رگ‌زایی بافت تومور و رشد آن نسبت دادند.[۱۴]

همان‌طور که عنوان گردید بیشتر سرطان‌های پستان از نوع وابسته به هورمون می‌باشند. در پژوهش حاضر تلاش شد تا از چنین مدلی استفاده گردد، بنابراین از رده‌ی سلولی MC4-L2 که رده‌ی سلول سرطان پستان وابسته به گیرنده‌ی استروژن است، استفاده شد.[۱۵] یکی از ویژگی‌های مهم این رده سلولی این است که ۴-۳ ماه پس از تزریق متاستاز می-دهد[۱۵] و این مدت فرصت مناسبی برای پژوهش‌های ورزشی می‌باشد. استفاده از مدل‌های حیوانی برای فهم سازوکارهای مرتبط با فعالیت بدنی و سرطان به علت مشکلات موجود در مورد انسان‌ها مهم می‌باشند، زیرا این بررسی‌ها امکان کنترل بهتر شدت، مدت و نوع فعالیت بدنی، و نیز تغذیه و نوع تومور را فراهم می‌آورند.[۱۶] با توجه به این که پژوهش‌های اندکی سازوکارهای مولکولی اثر تمرین‌های ورزشی بر بازداری از رشد تومور را بررسی کرده‌اند، این پژوهش به دنبال بررسی این موضوع می‌باشد که آیا فعالیت بدنی منظم از طریق تعدیل در تولید سیتوکاین‌های موثر در رگ‌زایی نقشی در بازداری از رشد تومور دارد؟

مواد و روش‌ها

۴۰ موش ماده بالب‌سی ۳ تا ۵ هفته با وزن ۱۷ گرم از انستیتو پاستور خریداری، و به حیوان خانه دانشگاه تربیت مدرس منتقل شد. تمام موش‌ها به مدت دو هفته با شرایط زندگی در حیوان‌خانه و نحوه‌ی دویدن روی نوارگردان آشنا شدند و سپس برنامه‌ی پژوهشی مورد نظر آغاز شد. از آنجا که هدف پژوهش حاضر به بررسی اثرات پیشگیری و کمک

i -Zielinski

ii- Vascular Endothelial Growth Factor

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-09]

درمانی ورزش بود، به منظور بررسی اثرات پیشگیرانه لازم بود گروهی از موش‌ها تمرین‌های استقامتی را پیش از پیوند تومور انجام دهند و برای بررسی اثرات کمک‌درمانی گروه دیگر پس از پیوند تومور تمرین استقامتی را انجام دهند. به همین منظور موش‌ها به شکل تصادفی در ۴ گروه ده‌تایی تقسیم شدند. این گروه‌ها شامل ورزش ـ تومور ـ ورزش (ETE)[i]، ورزش ـ تومور ـ استراحت (ETR)[ii]، استراحت ـ تومور ـ ورزش (RTE)[iii] و استراحت ـ تومورـ استراحت (RTR)[iv] بودند. طرح پژوهش و برنامه‌ی تمرین در جدول ۱ ارایه شده است. تمرین‌ها با شدت ۵۰ درصد VO2max در دو هفته اول شروع شد و در نهایت در هفته هشتم به ۷۵ درصد VO2max رسید. تمرین استقامتی پس از ایجاد تومور نیز با شدت بین ۵۰ تا ۶۵ درصد VO2max و به مدت ۶ هفته اجرا شد. توضیحات بیشتر در جدول ۱ ارایه شده است. در حدود ۱۰ روز پس از تزریق سلول‌های سرطانی، دور دوم تمرین شروع شد.

جدول ۱- برنامه‌ی تمرین ورزشی گروه‌های سرطانی روی نوار گردان

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

سلول‌های آدرنوکارسینومای وابسته به گیرنده‌ی استروژن MC4-L2 از مرکز ملی ذخایر ژنتیک ایران خریداری شد و به میزان یک میلیون سلول پس از بی‌هوشی با دوز مناسب کتامین و زایلوزین (۳ واحد به یک واحد، یک دهم واحد سرنگ انسولین) ، به صورت زیر جلدی به ناحیه بالای ران سمت راست موش‌های بالب سی ماده تزریق گردید. در حدود ۱۵-۲۰ روز پس از تزریق سلول‌های سرطانی، تومور در ناحیه تزریق شده قابل لمس بود.

پس از پیدایش تومور و تا پایان برنامه‌ی پژوهش، طول (L) و عرض (W) تومور برای محاسبه‌ی حجم تومور به صورت هفتگی با کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری شد و با استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور [$V=\pi/6\ (w\times L2\ )$] میزان آن تعیین شد.[۱۷] سپس عدد محاسباتی روز آخر تقسیم بر روز اول شد تا میزان نهایی حجم تومور برای عملیات بعدی در هر موش به دست آید.

به منظور از بین بردن اثرات کوتاه مدت ورزش، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین نمونه‌گیری انجام شد. موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین و زایلوزین بی‌هوش شدند. با قطع سر موش‌ها به وسیله‌ی دستگاه گیوتین صورت گرفت و خون موش‌ها در لوله‌های فالکون جمع‌آوری شد. نمونه‌های جمع‌آوری شده با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سلسیوس سانتریفیوژ و سرم آن جدا شد. در مرحله‌ی بعدی، سرم موش‌ها به فریزر با دمای منفی ۷۰ درجه سلسیوس انتقال یافت. اندازه‌گیری و تعیین کمیت غلظت اینترلوکین ۸ در سرم با استفاده از کیت ساخت شرکت CUSABIO با شماره‌ی کد CSB-E07274m به روش الایزا اندازه‌گیری شد حساسیت کیت کمتر از ۷/۸ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود. ضریب تغییرات برون آزمونی و کم‌ترین مقدار قابل اندازه‌گیری به ترتیب ۸٪ و ۳۱/۲۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود.

i- Exercise-Tumor-Exercise
ii- Exercise-Tumor-Rest
iii- Rest-Tumor-Exercise
iv- Rest-Tumor-Rest

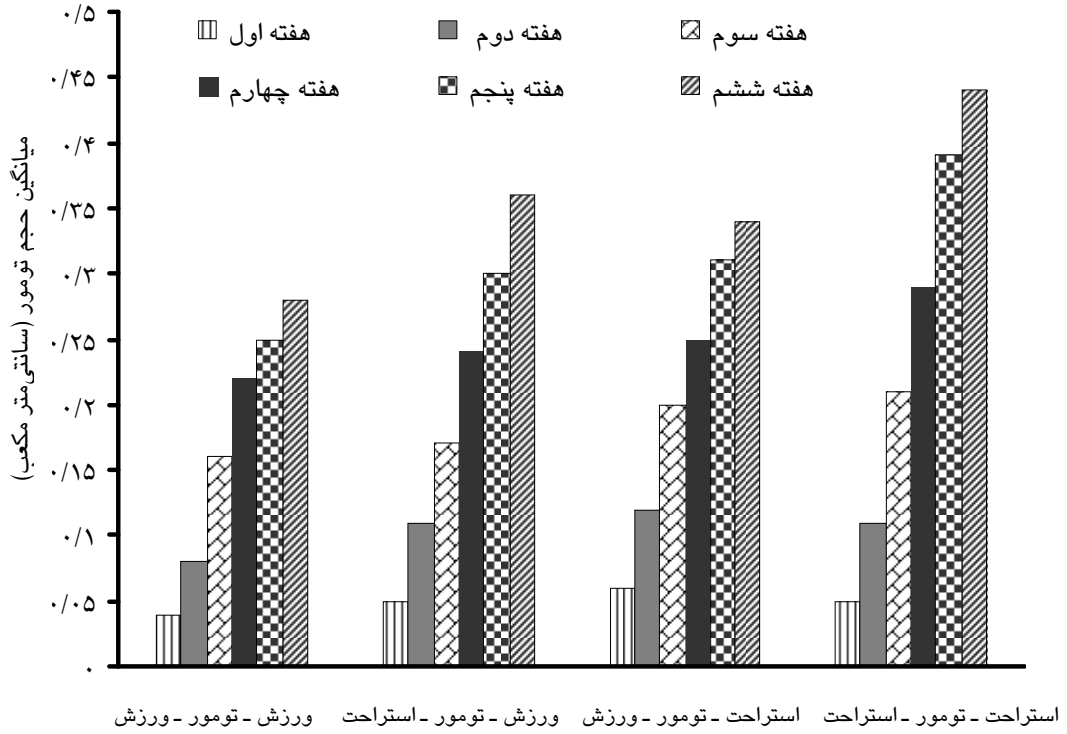
[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-09]

تمام یافته‌ها با میانگین±انحراف معیار گزارش گردید. آزمون کولموگروف ـ اسمیرنوف نیز برای تعیین نحوه‌ی توزیع داده‌ها استفاده شد و با توجه به این که یافته‌های این آزمون نرمال بودن توزیع داده‌ها را نشان داد؛ بنابراین از آزمون‌های پارامتری استفاده گردید. تفاوت بین گروه‌ها پس از دوره‌ی تمرین استقامتی در متغیر اینترلوکین ۸ سرم و حجم تومور با آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی، و برای تعیین رابطه بین اینترلوکین ۸ با حجم تومور از آزمون‌های همبستگی پیرسون استفاده گردید. تفاوت معنی‌داری آماری در سطح P≤۰/۰۵ تعیین شد و تمام روش‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ انجام گرفت.

یافته‌ها

مقادیر میانگین±انحراف معیار حجم تومور و نحوه رشد آن در نمودار ۱ آمده است.

همان‌طور که ملاحظه می‌شود رشد تومور در گروه‌هایی که پس از القای تومور تمرین‌های استقامتی را انجام می‌دادند، پایین‌تر بوده است. هم‌چنین، میانگین حجم تومور در هفته‌های اولیه در گروه‌هایی که پیش از القای تومور تمرین می‌کردند، پایین‌تر بود. در جدول ۲ مقادیر میانگین±انحراف معیار اینترلوکین ۸ و یافته‌های آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه برای اینترلوکین ۸ و نسبت رشد حجم تومور آمده است.



نمودار ۱- تغییرات حجم تومور در گروه‌های مختلف پژوهش

جدول ۲- مقادیر میانگین±انحراف معیار متغیرهای پژوهش

	ETE	ETR	RTE	RTR
IL-8 (پیکوگرم/میلی‌لیتر)	۲۹۸/۳±۹۷/۴*† (P=۰/۰۰۰۱)* و (P=۰/۰۴۱)†	۵۰۳±۱۲۰/۷	۳۳۷/۴±۹۲/۱* (P=۰/۰۰۰۱)*	۶۸۶/۱±۲۲۸/۲
نسبت رشد حجم تومور هفته ششم تقسیم بر هفته اول	۶/۶۱±۰/۴۹*† (P=۰/۰۳۵)* و (P=۰/۰۴۵)†	۸/۸۸±۱/۵۱	۶/۰۷±۱/۰۴۳*† (P=۰/۰۰۲)* و (P=۰/۰۳۷)†	۸/۲۷±۰/۶۷

* تفاوت معنی‌دار با گروه RTR، † تفاوت معنی‌دار با گروه ETR

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-09]

داده‌ها نشان می‌دهند پایین‌ترین مقادیر اینترلوکین ۸ مربوط به گروه ETE می‌باشد و در مجموع گروه‌هایی که تمرین‌های استقامتی را انجام می‌دادند نسبت به دو گروه دیگر مقادیر اینترلوکین ۸ پایین‌تری دارند. یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد میزان اینترلوکین ۸ سرم و حجم تومور بین گروه‌های پژوهش تفاوت معنی‌داری دارد (P=۰/۰۰۰۱)، آزمون تعقیبی توکی نشان می‌دهد سطح اینترلوکین ۸ سرم بین گروه ETE با دو گروهی که پس از سرطانی شدن استراحت می‌کردند [RTR(P=۰/۰۰۰۱) و ETR(P=۰/۰۴۱)] و گروه RTE با گروه RTR (P=۰/۰۰۰۱) تفاوت معنی‌داری دارد. در مورد نسبت رشد حجم تومور، بین گروه‌هایی که پس از القای تومور تمرین می‌کردند (ETE و RTE) با دو گروهی که استراحت می‌کردند یعنی ETR و RTR (P<۰/۰۵) تفاوت معنی‌داری مشاهده شد. هم‌چنین ارتباط معنی‌داری بین سطح اینترلوکین ۸ سرم با اندازه حجم تومور در هفته ششم (P= ۰/۰۰۱ r=۰/۶۰۳) و نسبت رشد حجم تومور (P= ۰/۰۰۳ r=۰/۵۰۱) مشاهده شد.

بحث

هدف پژوهش حاضر مطالعه‌ی تاثیر یک دوره تمرین استقامتی بر سطح اینترلوکین ۸ سرم و اندازه حجم تومور در موش‌های ماده نژاد بالب سی حامل تومور پستان وابسته به گیرنده‌ی استروژن بود. یافته‌ها نشان داد حجم تومور در گروه‌هایی که پس از القای تومور تمرین‌های استقامتی را انجام می‌دادند نسبت به دو گروه دیگر کاهش داشت. هم‌چنین، سطح اینترلوکین ۸ پس از تمرین استقامتی در گروه‌هایی که تمرین‌های ورزشی انجام دادند نسبت به گروه‌هایی که هیچ‌گونه فعالیتی نداشتند، تفاوت معنی‌دار داشت و سطح این سیتوکین در گروه‌های ورزشی پایین‌تر بود. به طوری‌که پایین‌ترین مقادیر اینترلوکین ۸ مربوط به گروه ETE و بیش‌ترین مقدار اینترلوکین ۸ در گروه RTR دیده شد. بنابراین، با توجه به هم‌خوانی الگو در تغییرات سطح اینترلوکین ۸ سرم و حجم تومور می‌توان استنباط کرد کاهش سطح اینترلوکین ۸ یکی از سازوکارهای بازدارنده‌ی رشد تومور با تمرین‌های ورزشی می‌باشد.

بزرگ شدن تومور به تدارک مواد مغذی و فاکتورهای تروفیک بستگی دارد. در این راستا رگ‌زایی از فرایندهای پیش نیاز برای رشد مستمر و گسترش تومور می‌باشد. بررسی‌های مختلف کاهش حجم تومور به دنبال انجام تمرین‌های ورزشی منظم را گزارش کرده‌اند.[۱۰،۱۸،۱۹] در پژوهش حاضر نیز کاهش حجم تومور در گروه‌هایی که پس از القای تومور تمرین‌های استقامتی را انجام می‌دادند مشاهده شد. زیلینسکی و همکاران (۲۰۰۴) کاهش رشد تومور را با اجرای تمرین‌های استقامتی به افت چگالی سلول‌های ایمنی در ریزمحیط تومور نسبت دادند.[۱۰] مورفی[i] و همکاران (۲۰۱۱) کاهش حجم تومور را پس از ۲۰ هفته تمرین در موش‌های سرطانی گزارش کردند. آن‌ها سطح سرمی اینترلوکین ۶ و MCP-1 را سنجیدند و کاهش حجم تومور را به افت عوامل التهابی سرمی نسبت دادند.[۱۱] آقاعلی‌نژاد و همکاران (۱۳۸۷) نیز کاهش حجم تومور و کاهش سطح Hsp70 (که نماد بقای سرطان است) را با تمرین‌های استقامتی گزارش کردند.[۲۰] در پژوهش حاضر نیز نشان داده شد پس از ایجاد تومور، اجرای تمرین استقامتی منظم با شدت متوسط موجب کاهش حجم تومور و در واقع افت رشد تومور شد. کاهش میزان حجم تومور در گروه‌های ورزش ـ تومور ـ ورزش (ETE) و استراحت ـ تومور ـ ورزش (RTE) با میزان کاهش سطح سیتوکین رگ‌زای اینترلوکین ۸ در این گروه‌ها همسو بود. بنابراین، می‌توان گفت ورزش از راه تعدیل تولید سیتوکین‌های التهابی و رگ‌زا در بازداری از رشد تومور نقش دارد. در پژوهشی دیگر همسو با پژوهش حاضر، دوناتو و همکاران (۲۰۱۲) به بررسی اثر ۶ هفته تمرین مقاومتی بر سطح برخی از سیتوکین‌ها از قبیل IL-6، TNF-α و IL-10 در موش‌های توموری چاق پرداختند، یافته‌های این پژوهش نشان داد IL-6 و TNF-α در گروه تومور ـ ورزش در مقایسه با گروه‌های کنترل توموری کاهش پیدا کرد، هم‌چنین مقادیر IL-10 به عنوان یک سیتوکین ضدتوموری نسبت به TNF-α در گروه ورزش بالاتر بود.[۲۱] در مجموع، پژوهش‌ها نشان داده‌اند تمرین‌های ورزشی سطح سیتوکین‌های رگ‌زای درون تومور را تعدیل می‌کنند. به طوری‌که سطح اینترلوکین ۱۰ ضد رگ‌زا در پژوهش دوناتو[ii] و همکاران (۲۰۱۲) افزایش، و در پژوهش حاضر نیز کاهش سطح اینترلوکین ۸ رگ‌زا گزارش گردید.

سیتوکین‌ها دسته‌ای از سیتوکاین‌های با خاصیت کموتاکتیک هستند که تردد سلول‌های ایمنی در جایگاه التهاب را تنظیم می‌کنند.[۲۲] در ریزمحیط تومور سیتوکین‌ها به وسیله سلول‌های توموری و استرومای احاطه کننده تولید می‌-

i -Murphy
ii -Donatto

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-09]

شوند.[۲۳] کموکین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها نقش محوری در کارسینوژنز (فرایند تبدیل سلول‌های طبیعی به سلول‌های سرطانی) پستان دارند. محیط التهابی درون ریزمحیط تومور محرک اصلی تولید کموکین‌ها به ویژه اینترلوکین ۸ می‌باشد. بنوی[i] و همکاران (۲۰۰۴) گزارش کردند سطح اینترلوکین ۸ سرمی در ۶۹ بیمار مبتلا به سرطان پستان پیشرفته و قابل علاج در مقایسه با زنان سالم بالاتر بود، و سطح آن با درجه‌ی بالینی همبستگی داشت. بالا بودن سطح سرمی اینترلوکین ۸ با متاستاز به سلول‌های استخوانی همبستگی دارد.[۱۳] در پژوهشی دیگر نیز بالاتر بودن سطح سرمی و بافتی RANTES (عضوی از خانواده‌ی اینترلوکین ۸) در افراد مبتلا به سرطان گزارش شد. در پژوهش حاضر نیز همبستگی قوی بین سطح اینترلوکین ۸ سرمی و حجم تومور مشاهده شد (r=۰/۶۰۳)، این همبستگی نشان می‌دهد که هر چه سطح اینترلوکین ۸ افزایش یابد اندازه حجم تومور نیز بزرگتر می‌باشد. از آنجا که اینترلوکین ۸ در رگ‌زایی تومور نقش دارد، وجود چنین همبستگی بدیهی به نظر می‌رسد، زیرا که رگ‌زایی درون تومور اساس رشد آن می‌باشد. بنابراین، می‌توان بیان نمود هدف قرار دادن اینترلوکین ۸ از اهداف درمانی این بیماری می‌تواند باشد.[۲۴]

یکی از سازوکارهایی که اینترلوکین ۸ از آن طریق در رشد تومور نقش دارد، تحریک رگ زایی جدید درون تومور می‌باشد.[۲۵] رگ‌زایی درون تومور برای رشد مستمر و گسترش تومور ضروری است. اثرات بیولوژی اینترلوکین ۸ از راه اتصال اینترلوکین ۸ به دو گیرنده‌ی جفت شده به پروتئین G سطح سلولی که CXCR1 و CXCR2 نامیده می‌شوند، میانجگری می‌گردد. CXCR1 مسئول فعالیت کموتاکسی اینترلوکین ۸ می‌باشد و CXCR2 به‌وسیله‌ی سلول‌های اندوتلیال عروق ریز بیان می‌شود و این گیرنده مسئول رگ زایی ناشی از اینترلوکین ۸ می‌باشد.[۲۶]

اینترلوکین ۸ با اتصال به گیرنده سبب فسفوریله شدن فسفوتیدیل اینوزیتول تری کیناز ۳ (PI3K)[ii] و فعال شدن پروتئین Akt می‌شود. افزایش Akt به‌وسیله‌ی پیام‌دهی اینترلوکین ۸ در برخی از خطوط سلول سرطانی وابسته به استروژن دیده شده است.[۱۵] پروتئین Akt سبب فعال کردن بسیاری از ژن‌ها و مولکول‌های تکثیر و بقا سلولی می‌شود. عملکرد این ژن‌ها رشد و گسترش سلول‌های سرطانی می‌باشد. یکی دیگـــر از سازوکارهای اینترلوکین ۸ تحریک مستقیم برای تولید فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) از سلول‌های اندوتلیال می‌باشد.[۱۵] VEGF علاوه بر این‌که پروتئین اصلی در رگ‌زایی درون تومور می‌باشد، سبب تنظیم افزایشی مولکول ضد آپوپتوزی Bcl-2 می‌شود که در بقای سلول‌های سرطانی نقش بارزی دارد، و هم‌چنین بیان اینترلوکین ۸ مشتق از سلول اندوتلیال را افزایش می‌دهد.

سطح اینترلوکین ۸ در گروه RTR بسیار بالا بود و سطح آن با حجم تومور هم‌خوانی و همبستگی داشت. تمرین‌های استقامتی سطح سیتوکین‌های التهابی درون تومـور ماننـد اینترلوکین ۶ را کاهش می‌دهد و کاهش سطح این سیتوکین‌ها موجب کاهش سطح اینترلوکین ۸ می‌شود. ورزش توانایی سرکوب مسیر پیام‌دهی Akt را در ریزمحیط تومور دارد و از این راه از پیام‌دهی اینترلوکین ۸ نیز بازداری می‌کند. بنابراین، می‌توان پیشنهاد نمود تمرین‌های ورزشی پتانسیل رگ‌زایی در تومور را کاهش می‌دهد.

در مجموع داده‌های پژوهش حاضر پیشنهاد می‌نماید تمرین استقامتی تداومی با شدت متوسط نقش موثری در افت سطح سیتوکین اینترلوکین ۸ سرمی در موش‌های حامل تومور دارد و از آنجا که کاهش این سیتوکین با کاهش حجم تومور هم‌راستا است، می‌توان ادعا نمود فعالیت ورزشی علاوه بر نقش پیشگیرانه نقش کمک درمانی در سرطان پستان وابسته به گیرنده‌ی استروژن دارد.

i-Benoy
ii-Phosphatidylinositol 3-Kinase

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. Lee IM. Physical activity and cancer prevention-data from epidemiologic studies. Med Sci Sports Exerc 2003; 35: 1823-7.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-09]

6. Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. Eur J cancer 2010; 46: 2593-604.
7. Na HK, Oliynyk S. Effects of physical activity on cancer prevention. Ann N Y Acad Sci 2011; 1229: 176-83.
8. 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.
9. 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: 274-9.
10. Sparmann A, Bar-Sagi D. Ras-induced interleukin-8 expression plays a critical role in tumor growth and angiogenesis. Cancer cell 2004; 6: 447-58.
11. Benoy IH, Salgado R, Van Dam P, Geboers K, Van Marck E, Scharpé S, et al. Increased serum interleukin-8 in patients with early and metastatic breast cancer correlates with early dissemination and survival. Clin Cancer Res 2004; 10: 7157-62.
12. Nicolini A, Carpi A, Rossi G. Cytokines in breast cancer. Cytokine Growth Factor Rev 2006; 17: 325-37.
13. Waugh DJ, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. Clin Cancer Res 2008; 14: 6735-41.
14. Nourshahi M, Babaei A, Bigdeli MR, Ghasemi Beyrami M. The Effect of Six Weeks of Resistance Training on Tumor Tissue VEGF and Endostatin in Mice with Breast Cancer. Journal of sport Biosciences 2013; 5: 27-46. [Farsi]
15. 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: 293-302.
16. Hoffman-Goetz L. Physical Activity and Cancer Prevention: Animal-Tumor Models. Med Sci Sports Exerc 2003; 35: 1828-33.
17. 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. J Appl Physiol 2010; 108: 343-8.
18. 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. Clin Cancer Res 2005; 11: 6695-8.
19. Hoffman-Goetz L, May KM, Arumugam Y. Exercise training and mouse mammary tumour metastasis. Anticancer Res 1994; 14: 2627-31.
20. Agha-Alinejad H, Tofighi A, Zuhair M, Mahdavi M, Shahrokhi S. the effect of continuous aerobic exercise on the rate of hsp70 in mice with breast cancer tumor. Olympic 2008; 16: 75-86. [Farsi]
21. Donatto FF, Neves RX, Rosa FO, Camargo RG, Ribeiro H, Matos-Neto EM, et al. Resistance exercise modulates lipid plasma profile and cytokine content in the adipose tissue of tumour-bearing rats. Cytokine 2013; 61: 426-32.
22. Allen SJ, Crown SE, Handel TM. Chemokine: receptor structure, interactions, and antagonism. Annu Rev Immunol 2007; 25: 787-820.
23. Sparmann A, Bar-Sagi D. Ras-induced interleukin-8 expression plays a critical role in tumor growth and angiogenesis. Cancer Cell 2004; 6: 447-58.
24. Niwa Y, Akamatsu H, Niwa H, Sumi H, Ozaki Y, Abe A. Correlation of tissue and plasma RANTES levels with disease course in patients with breast or cervical cancer. Clin Cancer Res 2001; 7: 285-9.
25. Candido J, Hagemann T. Cancer-related inflammation. J Clin Immunol 2013; 33 Suppl 1: S79-84.
26. Addison CL, Daniel TO, Burdick MD, Liu H, Ehlert JE, Xue YY, et al. The CXC Chemokine Receptor 2, CXCR2, Is the Putative Receptor for ELR+ CXC chem.-okine-induced angiogenic activity. J Immunol 2000; 165: 5269-77.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-09]

Original Article

Effect of a Period of Endurance Training on Serum Il-8 Concentration and Tumor Volume in Breast Cancer Bearing Mice

Agha-Alinejad H[1], Haftchenari SH[2], MatinHomaei H[2]

[1]Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, [2]Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Science, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Tehran, Iran

e-mail: halinejad@modares.ac.ir

Received: 06/08/2013 **Accepted**: 26/02/2014

Abstract

Introduction: Exercise training, an adjuvant therapy has a prophylactic effect on improvement of breast cancer. The purpose of this study was investigating the effect of endurance training on serum IL-8 concentration and tumor volume in breast cancer bearing mice. Materials and Methods: Forty female BALB/c mice (4 to 5 week years old, average 17 g weight) were randomly assigned into four groups: 1) exercise-tumor-exercise (ETE), 2) exercise-tumor-rest (ETR), 3) rest-tumor-exercise (RTE) and 4) rest-tumor-rest (RTR). For tumorigenesis, MC4-L2 cell lines were used. Endurance training was performed for 8 weeks before inducing tumor in which training was initiated with 50% VO_2max and reached 75% VO_2max in the 8th week. Endurance training was performed with the intensity of 50 to 65% VO_2max for 6 weeks after tumor induction. After training, serum IL-8 concentration was measured by ELISA. Data were analyzed by one-way ANOVA and Pearson correlation. Results: There were significant differences in serum IL-8 concentration and tumor volume among the groups (P=0.0001). Significant differences were between training groups after tumor induction with other groups. In addition, significant correlations were observed between serum IL-8 concentration and tumor volume among the groups (P>0.05). Conclusions: Endurance training with moderate intensity reduces tumor volume. IL-8 is involved in angiogenesis and tumor growth and the decreased level of IL-8 is one reason for the reduced tumor volume. Due to reduction of the level of this cytokine in groups doing exercise after malignancy, endurance training in addition to a prophylactic role is presumed to have adjuvant therapeutic effects on estrogen-receptor dependent tumors.

Keywords: Breast Cancer, Endurance Training, Tumor Volume, IL-8

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-09]