



اثر ۶ هفته تمرینات تناوبی و مصرف داروی تاموکسیفن بر سطوح اینترلوکین-۱۰ موش‌های حامل تومور

## سرطان پستان

کاظمی، عبدالرضا<sup>۱</sup>، عیسی‌نژاد، امین<sup>۲</sup>، کوشش، امین<sup>۳</sup>، قنبرزاده، مختار<sup>۴</sup>

۱- استادیار دانشگاه ولی عصر (عج)، رفسنجان، ۲- استادیار دانشگاه شاهد، ۳- کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان، ۴- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان

1- [Rkazemi22@yahoo.com](mailto:Rkazemi22@yahoo.com)

### مقدمه

امروزه سرطان دومین علت مرگ و میر در ایران محسوب می‌شود. در این میان سرطان پستان ۳۲ درصد از موارد سرطان‌های زنان و اولین علت مرگ زنان ۴۰ تا ۴۵ ساله را تشکیل می‌دهد. سرطان پستان یکی از مهمترین عوامل نگران‌کننده سلامتی در زنان است که متأسفانه به طور فزاینده‌ای در حال افزایش است [۱]. تاموکسیفن هورمون اصلی برای درمان سرطان پستان است که می‌تواند به صورت غیر مستقیم بر روی سلول‌های بدخیم اپی‌تلیال پستان و از طریق تعدیل سایتوکاین‌ها به صورت سیستمیک تاثیر داشته باشد و سطوح فاکتور رشدی شبه انسولینی را که یک متوزن قوی برای سرطان پستان است را کاهش می‌دهد. IL-10 یک سایتوکاین سرکوبگر سیستم ایمنی با آثار ضد آنژیوژنزی است که مانند یک شمشیر دولبه عمل می‌کند که از یک طرف در رشد انواع تومورهای سرطانی شرکت می‌کند و از طرف دیگر به دلیل آثار ضد آنژیوژنزی رشد و گسترش تومور را سرکوب کند. فعالیت شدید بر رشد تومور با تاثیر بر ریز محیط تومور اثرگذار است و منجر به تاخیر در رشد آن می‌شود. همچنین کاهش حجم تومور به دنبال فعالیت منظم ورزشی نیز گزارش شده است [۲]. با وجود اثبات نقش موثر فعالیت بدنی در جلوگیری از رشد و متاستاز تومور و بهبود کیفیت زندگی بیماران سرطانی، مکانیزم‌های سلولی و مولکولی آن هنوز مشخص نیست و تا کنون هیچ پژوهشی اثر ورزش بر سطوح IL-10 بافتی بیماران سرطانی مورد بررسی قرار نداده است. هدف پژوهش حاضر اثر ۶ هفته تمرینات تناوبی و مصرف داروی تاموکسیفن بر سطوح IL-10 موش‌های حامل تومور سرطان پستان بود.

### روش‌شناسی

نمونه آماری این پژوهش را تعداد ۴۰ سر موش بلب سی ماده تشکیل می‌دادند که به شکل تصادفی در چهار گروه کنترل، تمرین، تاموکسیفن و گروه تاموکسیفن-تمرین، تقسیم شدند و تومورهای سرطانی با جراحی به آنها پیوند داده شد. موش‌ها به صورت جداگانه (۱۰ موش در هر قفس) و در آزمایشگاه حیوانات در شرایط کنترل نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی)، دما (۲۳-۲۲ سلسیوس) و رطوبت (حدود ۴۵ درصد) نگهداری شدند. غذای حیوانات شامل آب و غذای معمول موش بود که به صورت آزاد تا پایان پروتکل در دسترس موش‌ها بود. تمامی موش‌ها به مدت دو هفته با شرایط زندگی در حیوان خانه و نحوه دودیدن روی نوارگردان آشنا شدند و سپس پروتکل پژوهشی مورد نظر آغاز شد. برنامه تمرین شامل ۶ هفته دودیدن روی نوار گردان مخصوص جوندگان بود که به صورت تناوبی و با فواصل استراحتی منظم بود. حجم تومور بصورت هفتگی با کولیس دیجیتال سنجیده می‌شد پس از پایان پروتکل تمرین موش‌های گروه تمرین ۴۸ ساعت بعد از جلسه آخر تمرین به همراه گروه‌های کنترل کشته شدند. غلظت اینترلوکین-۱۰ در بافت تومور با روش الیزا اندازه‌گیری شد. برای مقایسه‌ی متغیرهای پژوهش از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و برای تعیین رابطه بین IL-10 با حجم تومور از آزمون‌های همبستگی پیرسون استفاده گردید و سطح معنی‌داری ( $P \leq 0/05$ ) در نظر گرفته شد.



جدول ۱. یافته های اینترلوکین ۱۰

گروه‌ها	گروه‌ها	میانگین تغییرات	خطای معیار	سطح معنی داری
کنترل	تاموکسیفن	-۱۳/۴۳	۴/۷۲۷	*۰/۰۳۹
	تمرین - تاموکسیفن	-۲۷/۲۴	۴/۷۲۷	*۰/۰۰۰
	تمرین	-۲۵/۱۴	۴/۷۲۷	*۰/۰۰۰
تمرین	تاموکسیفن	۱۱/۷۱	۴/۷۲۷	۰/۰۸۶
	تمرین - تاموکسیفن	-۲/۰۹	۴/۷۲۷	۰/۹۷۱
	کنترل	۲۵/۱۴	۴/۷۲۷	*۰/۰۰۰
تاموکسیفن	کنترل	۱۳/۴۳	۴/۷۲۷	*۰/۰۳۹
	تمرین - تاموکسیفن	-۱۳/۸۱	۴/۷۲۷	*۰/۰۳۳
	تمرین	-۱۱/۷۱	۴/۷۲۷	۰/۰۸۶
تمرین - تاموکسیفن	تاموکسیفن	۱۳/۸۱	۴/۷۲۷	*۰/۰۳۳
	کنترل	۲۷/۲۴	۴/۷۲۷	*۰/۰۰۰
	تمرین	۲/۰۹	۴/۷۲۷	۰/۹۷۱

### بحث و نتیجه گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که میزان IL-10 بافتی در بین گروه‌های پژوهش تفاوت معنی‌داری دارند با توجه به این اختلاف می‌توان عنوان داشت که تمرینات تناوبی از طریق افزایش تولید IL-10 در کاهش حجم تومور نقش دارد [۲]. Kozłowski و همکاران گزارش کردند هر چه سطوح IL-10 پایین‌تر باشد درجه وخامت تومور بیشتر است [۳]. IL-6 در توسعه رشد تومور نقش دارد بنابراین می‌توان اظهار کرد که ارتباط منفی بین سطوح IL-6 و IL-10 وجود دارد. چرا که این دو سایتوکاین موجب مهار و سرکوبی یکدیگر می‌شوند. IL-6 موجب افزایش بیان ژن‌های ضد آپوپتوز در بافت تومور می‌شود و موجب افزایش بیان ژن‌های درگیر در رگ‌زایی تومور می‌شود و از این طریق باعث رشد تومور می‌شود [۴]. احتمالاً یکی از سازوکارهای کاهش IL-6 با تمرینات ورزشی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان می‌تواند افزایش ترشح IL-10 باشد که نقش سرکوبی در بیان IL-6 دارد.

به نظر می‌رسد که مصرف تاموکسیفن به عنوان بازدارنده گیرنده استروژن موجب کاهش سیگنالینگ رشد سلول‌های توموری می‌شود. یکی از سازوکارهای تاموکسیفن در بازداری از رشد تومور کاهش سطوح IL-6 و افزایش سطوح IL-10 نسبت داده می‌شود.

یافته های پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات تناوبی موجب کاهش حجم تومور در گروه تمرین شده است و این بدین معنی است که تمرینات تناوبی اثر بازدارنده در رشد تومور دارند. تاکنون مکانیسم کاهش حجم تومور در اثر تمرینات ورزشی به خوبی مشخص نشده است. Zielinski و همکاران (۲۰۰۴) کاهش رشد تومور در اثر تمرین ورزشی را به کاهش تجمع نوتروفیل‌ها و نفوذ ماکروفاژها در بافت توموری نسبت دادند [۵]. نکته جالب توجه اختلاف نزدیک معنی‌داری بین گروه تاموکسیفن - تمرین با گروه تاموکسیفن می‌باشد که تمرینات تناوبی توانسته اثرات تاموکسیفن در بازداری از رشد تومور را تقویت نماید.



نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بین سطوح IL-10 بافتی با اندازه حجم تومور ارتباط معنی داری وجود دارد. هرچه سطوح بافتی IL-10 بیشتر باشد میزان رشد حجم تومور کمتر می باشد. از آنجا که IL-10 سایتوکاین ضد رگزا می باشد پذیرفتن رابطه منفی بین رشد تومور و سطوح IL-10 منطقی به نظر می رسد. رگزایی درون تومور اساس رشد آن می باشد و اولین مرحله در روند رگزایی تولید سایتوکاین های رگزا مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی می باشد. توازن بین سایتوکاین های رگزا و ضد رگزا در اولین مرحله بسیار مهم می باشد [۶]. افزایش سطوح IL-10 باعث توازن به سمت بازداری و پسرقت تومور می شود. با توجه به افزایش سطوح IL-10 می توان از تمرینات تناوبی برای کمک درمان سرطان پستان استفاده نمود. نتیجه گیری: در کل تمرین تناوبی با افزایش سطوح IL-10 بافتی می تواند یکی از سازوکارهای مثبت در کاهش حجم تومور و کمک به بهبود سرطان پستان در زنان شود.

#### پیام اجرایی - علمی پژوهش

با توجه به افزایش سرطان پستان در میان زنان ایرانی امیدواریم پژوهش حاضر بتواند چراغ راهی برای مطالعات بعدی توسط دانشجویان و پژوهشگران باشد و مسئولین ورزشی با فرهنگ سازی ورزش همگانی در جامعه باعث جلوگیری از این بیماری مهلک شوند.

واژه های کلیدی: سرطان پستان، تمرینات تناوبی، IL-10، حجم تومور

#### منابع

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA: a cancer journal for clinicians. 2013;63(1):11-30.
2. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. Journal of Applied Physiology 2004; 96(6): 2249-56.
3. Kozłowski L, Zakrzewska I, Tokajuk P, Wojtukiewicz M. Concentration of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) and interleukin-10 (IL-10) in blood serum of breast cancer patients. Roczniki Akademii Medycznej W Białymstoku 2002; 48: 82-4.
4. Bromberg J, Wang TC. Inflammation and cancer: IL-6 and STAT3 complete the link. Cancer cell. 2009;15(2):79-80
5. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. Journal of Applied Physiology. 2004; 96(6): 2249-56.
6. Nishida N, Yano H, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Angiogenesis in cancer. Vascular health and risk management. 2006; 2(3): 213.