

تأثیر تمرین استقامتی بر سطح IL-2 در بافت تومور موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان

امیر حسام سلماسی‌فرد: دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، کرج، ایران

حمید آقاعلی‌نژاد*: دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

علیرضا رحیمی: دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، کرج، ایران

چکیده

مقدمه: عقیده بر این است که دستگاه ایمنی به عنوان ابزاری جهت بازشناسی سلول‌های خودی از مواد بیگانه و حفظ هموستازی بدن تکامل پیدا کرده است و IL-2 به عنوان سایتوکاینی که ایمنی تطبیقی را میانجی‌گری و تنظیم می‌کند شناخته شده است. با توجه به تأثیر ورزش در کاهش التهاب و تأخیر خستگی در بیماران سرطانی، هدف پژوهش حاضر بررسی اثر کمک درمانی تمرینات ورزشی بر سایتوکاین‌های درگیر در ضد آنژیوژنز تومور سرطان پستان وابسته به گیرنده استروژن می‌باشد. امروزه از فعالیت بدنی به عنوان یک عامل کمکی در بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان استفاده می‌شود.

روش بررسی: پژوهش حاضر از نوع تجربی آزمایشگاهی بوده، بدین منظور تعداد ۲۰ سر موش بальب سی ماده به شکل تصادفی در ۲ گروه ۱۰ تایی تومور-ورزش (TE)، تومور-ستراحت (TR) تقسیم شد. پس از آشناسازی با محیط، سلول‌های سرطانی وابسته به استروژن MC4-L2 به همه موش‌ها تزریق شد. پس از آن یک گروه از موش‌ها به مدت ۶ هفته، ۵ روز در هفته تمرین استقامتی را انجام دادند. حجم تومور هر هفته با کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری شد. در پایان موش‌ها قربانی شدند و بافت تومور برداشته شد. بافت تومور هموزن شد و سطح سایتوکاین با روش الیزا اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: بر اساس نتایج آزمون T مستقل در رشد حجم تومور و غلظت IL-2 در بافت تومور نشان داد، روند رشد حجم تومور در گروه (TE) نسبت به گروه (TR) کاهش معنی‌داری داشت ($p=0/0001$) و همچنین غلظت IL-2 در بافت تومور گروه (TE) نسبت به گروه (TR) افزایش معناداری نشان داد ($p=0/013$). در ضریب همبستگی پیرسون بین حجم تومور و سطح IL-2 در بافت تومور در گروه (TE) رابطه معکوس معناداری دیده شد ($r=-0/8$ ، $p=0/002$).

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های این پژوهش می‌توان گفت تمرینات استقامتی منجر به کاهش در روند رشد حجم تومور موش‌ها می‌گردند، با توجه به اینکه این کاهش در افزایش حجم تومور در گروه تمرین استقامتی هم‌راستا با تعدیل سطوح IL-2 بوده است می‌توان نتیجه گرفت تعدیل سطوح سایتوکاینی در بافت تومور با تمرینات استقامتی صورت می‌گیرد. به‌طوری‌که افزایش سایتوکاین‌های ضد رگ‌زایی مانند IL-2 از عوامل مؤثر در کاهش حجم تومور گروه ورزشی است. لذا با توجه به این اثرات مثبت، می‌توان از تمرینات ورزشی به عنوان روش کمک درمانی در کنار دیگر روش‌ها استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان وابسته به استروژن، تمرینات استقامتی، اینترلوکین ۲ (IL-2)، حجم تومور.

* نشانی نویسنده پاسخگو: دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، حمید آقاعلی‌نژاد.

نشانی الکترونیک: aghaalinejad@gmail.com

مقدمه

سرطان بیماری پیچیده‌ای است که بر واحد اساسی حیات، یعنی سلول اثر می‌گذارد و در واقع اختلال در سرعت تکثیر و تمایز سلولی می‌باشد. امروزه بالغ بر ۲۰۰ نوع سرطان شناخته شده است. در ایران سرطان سومین علت مرگ و میر محسوب می‌شود. در این میان سرطان پستان ۳۲٪ از موارد سرطان‌های زنان و اولین علت مرگ زنان ۴۰ تا ۴۵ ساله را تشکیل می‌دهد. سرطان پستان یکی از مشکلات مهم سلامتی زنان ایرانی است که متأسفانه به طور فزاینده‌ای در حال افزایش است (۱-۳). در این نوع سرطان سلول‌های اپیتلیالی پوشاننده مجاری یا لوبول‌های پستان دچار تکثیر بدخیم می‌شوند. اگر چه این نوع سرطان به طور غالب مربوط به زنان است ولی مردان نیز احتمال ابتلا به آن را دارند، در واقع جنسیت اصلی‌ترین عامل خطرزا برای ابتلا به سرطان پستان است به طوری که احتمال ابتلا به این بیماری در مردان نسبت به زنان ۱ به ۱۰۰ است. ۵ تا ۱۰ درصد سرطان‌های پستان ناشی از وراثت بوده و بقیه به عواملی چون مصرف دخانیات، الکل، کم تحرکی، افزایش سن و عوامل ناشناخته مربوط می‌شوند. سرطان پستان چندین زیر نوع مولکولی اصلی دارد که در یک تقسیم‌بندی آنها را به سرطان‌های وابسته و غیروابسته به گیرنده استروژن طبقه‌بندی می‌نمایند. سرطان‌های ناحیه سینه اغلب از نوع کارسینوما هستند. کارسینوما گونه‌ای از سرطان است که در بافت‌های پوششی (مانند سلول‌های اپیتلیال سینه) شروع می‌شود.

رابطه میان التهاب و سرطان برای نخستین بار در قرن نوزدهم مطرح شد، شواهد جدید نشان داده‌اند که حدود ۲۵٪ از سرطان‌ها با التهاب مزمن ناشی از عفونت یا حالت‌های التهابی با منشاء گوناگون همراه هستند. در این میان سایتوکاین‌ها و گیرنده‌های آنها عوامل کلیدی در التهاب ناشی از سرطان هستند که فراخوانی لکوسیت‌ها و عملکرد آنها، تکثیر و بقای سلول و تهاجم و متاستاز تومور را تحت تاثیر قرار می‌دهند (۵). التهاب یک فرآیند فیزیولوژیکی است که در پاسخ به آسیب بافتی در نتیجه عفونت‌های میکروبی، تحریک شیمیایی و زخم ایجاد می‌شود. در اکثر مراحل اولیه التهاب، نوتروفیل‌ها اولین سلول‌هایی هستند که به محل آسیب مهاجرت می‌کنند. هنگام گسترش التهاب انواع گوناگونی از لکوسیت‌ها،

لنفوسیت‌ها و سایر سلول‌های التهابی به وسیله یک شبکه سیگنالی شامل تعداد زیادی از فاکتورهای رشدی، سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها فعال و به طرف محل التهاب جذب می‌شوند (۶). در تومور آنژیوژنز و زیاد بودن جریان خون برای رشد تومور ضروری به حساب می‌آید. التهاب در آنژیوژنز تشکیل رگ و عروق جدید بوده و برای متاستاز و رشد تومور نقش اصلی ایفا می‌کند (۸،۷).

امروزه از فعالیت بدنی به عنوان یک عامل کمکی در بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان استفاده می‌شود (۹). پژوهش‌ها نشان داده‌اند که فعالیت بدنی منجر به کاهش ۲۰ تا ۸۰ درصدی خطر ابتلا به سرطان پستان در بعد از دوران یائسگی می‌شود. همچنین ارتباط معناداری بین میزان فعالیت بدنی و کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان دیده شده است (۱۰). فعالیت بدنی با شدت متوسط و به طور منظم می‌تواند ابتلا به انواع سرطان از جمله: پستان، روده بزرگ و غشای رحم را کاهش و بعد از ابتلا به سرطان نیز باعث تحمل خستگی ناشی از سرطان و پسرفت تومور شود، همچنین، با تاثیرات مفید بر بسیاری ارگان‌ها و بافت‌های بدن اثر پیشگیرانه در بروز بیماری‌های التهابی دارد.

فعالیت ورزشی می‌تواند در روند رشد تومور تاثیر بگذارد، احتمالاً با کاهش میزان التهاب موجب کند شدن روند رشد و همچنین متاستاز شود. در پژوهش جونز و همکاران (۱۱) که تاثیر ورزش هوازی بر روی فیزیولوژی تومور سرطان پستان انسانی روی مدل حیوانی بررسی شد در گروه ورزشی تجزیه و تحلیل بافت‌شناسی نشان داد که سطوح توموری هیپوکسی (به عنوان عامل هیپوکسی القا ارزیابی شد) به طور قابل توجهی بالاتر در گروه ورزش نسبت به گروه کنترل بود. می‌توان گفت ورزش هوازی منجر به نرمال شدن ریزبافت‌ها در مدل تومورهای پستان انسان می‌شود. این یافته‌ها ممکن است پیامدهای مهمی برای مهار متاستاز تومور و بهبود اثر بخشی درمان سرطان باشد.

IL-2 یک سایتوکاین پیش التهابی است که در سلول‌های T ساخته می‌شود. IL-2 یک سایتوکاین مهم است که در پاسخ‌های ایمنی و اثرهای ضد توموری شرکت دارد. علاوه بر این روی ترشح سلول‌های T، سلول‌های کشنده طبیعی (NK) (همچنین IL-15، که با آن در یک راستا است) دخالت دارد. این سایتوکاین همچنین باعث تحریک

IFN- γ , TNF α , GM-CSF^۱ و یا NK به صورت سینرژیک و افزایش فعالیت سیتوتوکسیک نیز می‌شود. IL-2 در حال حاضر دارای دو کاربرد درمانی است: به عنوان یک درمان ضد تومور کارسینوم و ملانوم و به عنوان ایمنی‌درمانی در بیماران مبتلا به ویروس HIV. مکانیسم عمل IL-2 به عنوان یک درمان ضد سرطان معلوم نیست، اما تصور بر این است که CTL^۲ که به عنوان یک میانجی ضد توموری است به حالت اگزوژنی (برون‌زا) IL-2 پاسخ می‌دهد. این واکنش‌ها به طور غیرمستقیم در مدل‌های حیوانی به اثبات رسیده که در آن افزایش کمی در پیش سازهای CTL تومور موش‌ها نیز توسط IL-2 رخ داده است. و این مقایسه‌ها از این مطالعات به پسرقت آنژیوزن و حجم تومور انجامیده است (۱۲).

با توجه به اینکه پژوهش‌های انگشت شماری مکانیزم‌های مولکولی اثر ورزش بر درمان سرطان را بررسی کرده‌اند، در این پژوهش به دنبال این هستیم که برای اولین بار بدانیم که آیا تمرین استقامتی می‌تواند سطوح IL-2 در بافت تومور را افزایش دهد و در نتیجه آن مانع رشد و توسعه تومور شود؟

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی و بنیادی بوده که به شیوه میدانی و آزمایشگاهی انجام شد. بدین منظور ۲۰ سر موش بلب سی ماده (۴ تا ۵ هفته، میانگین توده بدنی ۱۷ گرم) از موسسه پاستور خریداری (که تعداد نمونه‌ها با توجه به مقالات قبلی انتخاب شده‌اند) و به حیوان خانه دانشگاه تربیت مدرس منتقل شدند. پس از یک هفته آشناسازی با محیط (نور، دما و رطوبت)، موش‌ها به تعداد محدود و به صورت جداگانه نگهداری می‌شدند (به شکل تصادفی، ۱۰ موش در هر قفس). موش‌ها به دو گروه تقسیم شدند. با صدور مجوز کمیته اخلاق کار با حیوانات دانشگاه تربیت مدرس، موش‌ها با تزریق سلول‌ها سرطانی شدند و بعد از تزریق به مدت ۲ هفته استراحت کردند.

کشت سلول و ایجاد تومور:

سلول‌ها از رده سلولی MC4-L2 که یک رده سلول سرطانی پستان وابسته به گیرنده استروژن است که در

پژوهش حاضر استفاده کردیم. روش کشت سلول مشابه با مقاله امانی و همکاران (۱۳۹۳) است. سلول‌های MC4-L2 در فلاسک T75 در محیط DMEM/F-12 با ۱۵ میلی مول بافر HEPES، استراتیومایسن ۱۰۰ $\mu\text{g/ml}$ ، گلوتامین، FBS ۱۰٪ و پنی‌سلین ۱۰۰ $\mu\text{g/ml}$ کشت داده شدند. ۹۰٪ سطح فلاسک پس از پرکردن بوسیله سلول‌ها، مایع رویی و برداشت شد. پس از شستشو با PBS، در مرحله بعد با آنزیم تریپسین ۰/۰۲۵٪ از کف پلیت سلول‌ها جدا و پس از خنثی سازی آنزیم با محیط حاوی FBS ۱۰٪، کلیه محتویات فلاکس را داخل لوله فالکون ریخته و آن را به مدت ۳-۵ دقیقه در دور ۱۲۰۰ سانتریفیوژ کرده، در مرحله بعد مایع رویی را برداشته و پلاک سلولی را در داخل محیط حاوی FBS ۱۰٪ حل شد (۱۳).

بعد از آن که تعداد سلول‌ها به اندازه مورد نیاز رسید، به میزان ده میلیون سلول برای هر گروه بود به هر موش به میزان یک میلیون سلول تزریق شد. شمارش سلولی به ترتیب از تریپان‌بلو و لام هماسیتومتر استفاده شد. قبل از تزریق سلول‌های سرطانی موش‌ها به وسیله تزریق ترکیب زایلازین و کتامین (۱۰ میلی گرم به ۱ میلی گرم) (که از داروخانه هلال احمر تهیه شده بود) به صورت زیر جلدی بیهوش شدند. سپس سلول‌های سرطانی به صورت زیر جلدی به ناحیه بالای ران سمت راست موش‌ها تزریق شد. پروتکل تمرین و روش الایزا: پس از پیدایش تومور (که با لمس کردن در قسمت تزریق سلول‌ها، متوجه ایجاد تومور شدیم) یک گروه به مدت ۶ هفته تمرینات استقامتی را مطابق جدول شماره ۱ انجام دادند (۱۴) و گروه دیگر به زندگی عادی خود بدون فعالیت بدنی ادامه دادند. با این توضیحات این پژوهش دارای ۲ گروه تومور-ورزش (TE) و تومور-استراحت (TR) است. پس از پایان پروتکل تمرین استقامتی موش‌های گروه تمرین ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین به همراه گروه کنترل قربانی شدند.

اندازه‌گیری و تعیین کمیت متغیر مورد سنجش با روش آزمایشگاهی الایزا بر اساس دستورالعمل کیت صورت گرفت. برای اندازه‌گیری از کیت الایزا با کد 3441-1HP- MOUSE ELISA IL-2 2 شرکت MabTech ساخت کشور سوئد، که از شرکت آریا طوس خریداری شده بود استفاده شد.

^۱ granulocyte-macrophage colony stimulating

جدول ۱: پروتکل شدت و تکرار تمرین استقامتی

دوره تمرین	متغیرهای تمرین	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	تکرار (روز در هفته)
آشنا سازی با نوارگردان		۴-۸	۲۰	۵
دو هفته اول تمرین استقامتی		۱۴	۲۵	۵
دو هفته دوم تمرین استقامتی		۱۶	۳۰	۵
دو هفته سوم تمرین استقامتی		۱۸	۳۰	۵

اندازه گیری حجم تومور:

حجم تومور، به دنبال پیوند و پیدایش تومور تا پایان هفته ششم، هر دو روز یک بار طول و عرض تومور توسط کولیس دیجیتالی^۳ و با استفاده از فرمول محاسباتی $[V=\pi/6 (w \times L^2)]$ حجم تومور جونز و همکاران میزان حجم تومور در هر دو گروه اندازه گیری شد (۱۵).

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات:

ابتدا با استفاده از آمار توصیفی به تشریح و توصیف داده ها پرداخته و سپس با استفاده از روش های آمار استنباطی به بررسی یافته های پژوهش پرداختیم. برای تعیین نحوه توزیع داده ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد و با توجه به اینکه نتایج این آزمون نرمال بودن توزیع داده ها را نشان داد؛ بنابراین از آزمون های پارامتریک استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای پژوهش در دو گروه تمرین و کنترل از آزمون t مستقل و برای تعیین رابطه بین IL-2 با حجم تومور از آزمون های همبستگی پیرسون استفاده گردید. کلیه روش های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام گرفت.

یافته ها

حجم تومور:

تغییرات حجم تومور در طول ۶ هفته و بین گروه ها در نمودار شماره ۱ آورده شده است. نتایج نشان می دهد که شیب رشد تومور بین گروه ها تفاوت دارد. هر دو گروه در هر هفته رشد تومور داشت، و در هفته های میانی (هفته سوم و چهارم) شیب رشد تقریباً در یک روند بوده. اما با ادامه ورزش در هفته های پایانی در گروه TE نسبت به گروه TR منحنی رشد کمتر بود و در یافته ها نیز این

کاهش رشد گروه TE با توجه به نتایج آزمون t مستقل معنادار بود ($P \leq 0.05$).

غلظت IL-2 در بافت تومور:

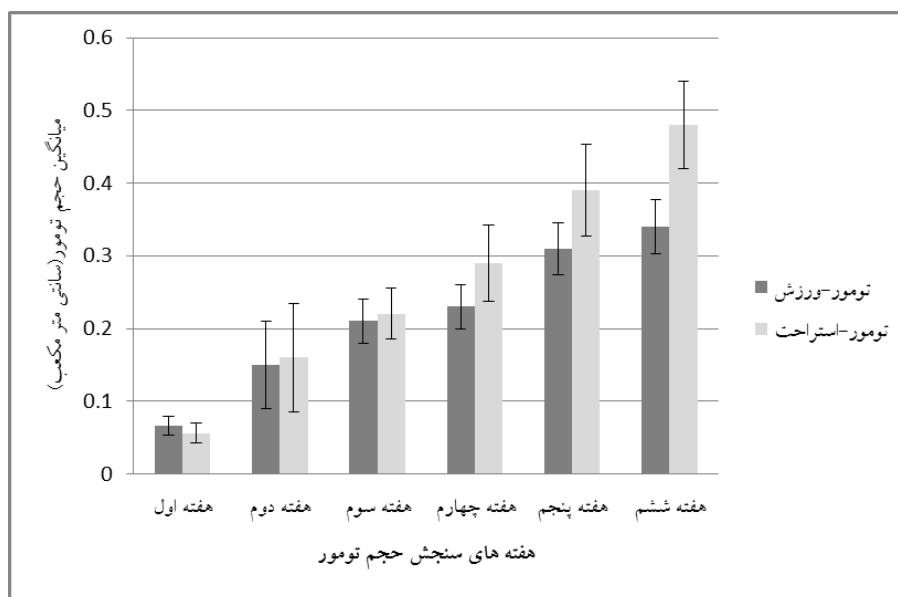
مقادیر میانگین و انحراف استاندارد غلظت IL-2 در بافت تومور نمودار شماره ۲ آمده است. نتایج بعد از قربانی کردن موش های ماده مبتلا به سرطان پستان نشان می دهد بالاترین مقادیر این سایتوکاین برای IL-2 در گروه TE می باشد. میزان غلظت IL-2 در بافت تومور، در گروه تومور- ورزش بالاتر از گروه تومور- استراحت بوده است که این تفاوت از نظر آماری معنی دار است.

نتایج آزمون t مستقل در جدول شماره ۲ نشان می دهد تفاوت معنی داری در مقادیر IL-2 ($p=0.013$) در دو گروه TE و TR وجود دارد، در گروه TE این میزان (6.08 ± 1.35) بالاتر بود و از لحاظ آماری این تفاوت غلظت در سطح ۵ درصد معنادار بود.

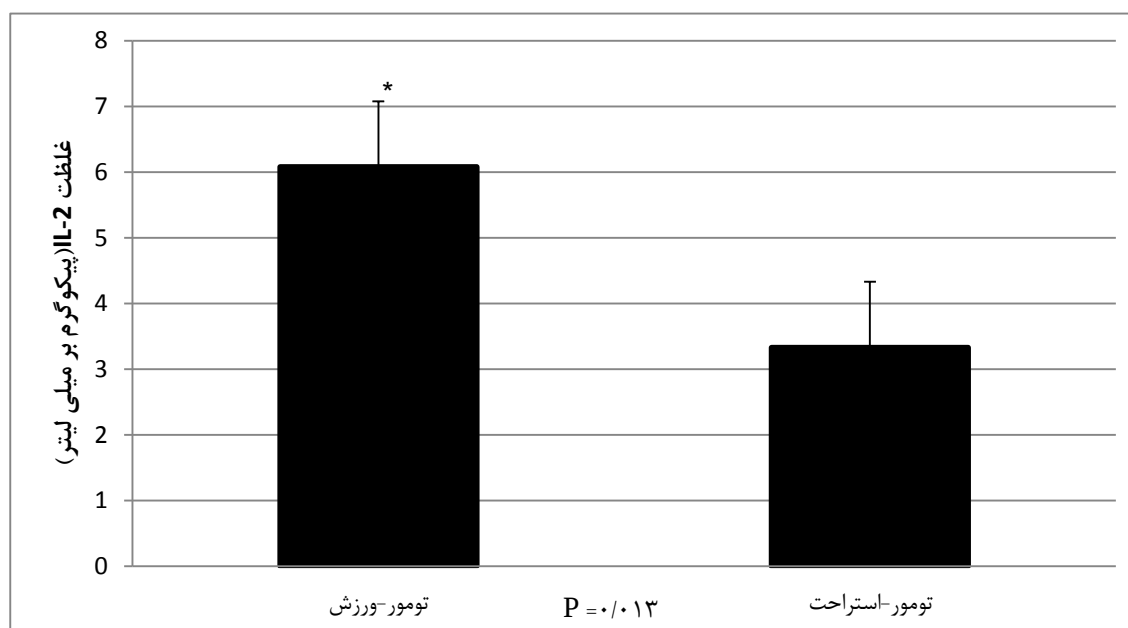
ضریب همبستگی:

نتایج حاصل از ضریب همبستگی پیرسون بین دو متغیر IL-2 و حجم تومور را نشان می دهد. این نتایج نشان داد بین این متغیرها نیز ارتباط معناداری وجود دارد ($p=0.002$). IL-2 با روند رشد تومور رابطه معکوس دارد، میزان ضریب همبستگی $(r=-0.801)$ یعنی افزایش یکی باعث کاهش دیگری می شود، که در این پژوهش افزایش IL-2 با کاهش روند رشد حجم تومور همراه است.

³ Digital Calipers



نمودار ۱: میانگین تغییرات رشد حجم تومور در ۶ هفته در دو گروه



نمودار ۲: غلظت IL-2 در بافت تومور (پیکوگرم بر میلی لیتر) دو گروه پژوهشی پس از اجرای پروتکل

* در سطح ۵ درصد معنی داری

بحث

هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرینات استقامتی بر سایتوکاین IL-2 در بافت تومور موش‌های مبتلا به سرطان پستان بوده، که این سایتوکاین در پسرقت روند رشد تومور و متاستاز نقش دارد و با این فرض که ورزش می‌تواند بر سطوح سایتوکاین‌های ضد توموری تاثیر بگذارد و همچنین فعالیت استقامتی می‌تواند در طول دوره سرطان نقش داشته باشد، نتایج نشان داد که مقادیر سایتوکاین IL-2 در گروه TE بالاتر از گروهی بود که هیچ فعالیتی نداشت، این برتری از لحاظ آماری نیز معنادار بوده، در پزشکی بالینی حتی افزایش نسبی فاکتورهای مثبت، خود پایه سلامتی برای بیماران محسوب می‌شود. در پژوهش‌ها دیده شده ورزش منظم با شدت کنترل شده بر روی آنژیوزنز تومور و کاهش سطح سایتوکاین‌های التهابی تاثیر داشته و باعث کاهش روند رو به رشد حجم تومور نهایی می‌شود. مشاهده شده است سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند IL-2 و ضد التهابی روند رو به رشد تومور را کاهش می‌دهند.

این نتایج که در مطالعه دیگر پژوهشگران نیز دیده شده است، نشان می‌دهد ورزش در کاهش التهاب در محیط تومور نقش بسزایی داشته و در یک دوره منظم فعالیت بدنی می‌تواند تاثیرات بسیار مثبتی را ایجاد کند، که می‌توان به کاهش روند رشد حجم تومور اشاره کرد (۱۶).

تومور در محیط التهابی رشد پیدا می‌کند، و با کاهش التهاب رشد تومور نیز کاهش بسزایی خواهد داشت. ورزش به عنوان یک عامل کاهش التهاب شناخته شده و نیز در کاهش حجم تومور نیز موثر است (۱۶ و ۱۷) مواد مغذی و فاکتورهای تروپیک یکی از نیازهای اصلی بزرگ شدن تومور است، همچنین آنژیوزنز (رگ‌زایی) نیز از عوامل اصلی رشد تومور می‌باشد. در مقاله مورفی و همکاران (۲۰۱۱) کاهش حجم تومور به کاهش التهاب سیستمیک تومور و تاثیر ورزش بر آن نسبت داده شده است (۱۸-۲۰). در پژوهش دوناو که اثر ۶ هفته تمرین مقاومتی بر سطح برخی از سایتوکاین‌ها در موش‌های توموری چاق بررسی کردند، نشان داد سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-6 و TNF- α در گروه تومور-ورزش کاهش داشته نسبت به گروه کنترل، همچنین سایتوکاین نسبتا ضد توموری IL-10 در گروه ورزش بالاتر بوده. در نهایت، پژوهش‌ها نشان می‌دهند که فعالیت بدنی سایتوکاین‌های

آنژیوزنز را در سطح تومور تنظیم می‌کند (۲۱). در پژوهش حاضر نیز با بالاتر بودن معنادار IL-2 به عنوان یک سایتوکاین ضد تومور و آنژیوزنز در گروه TE تاثیر ورزش بر این تعادل دیده شد. ورزش با کاهش محیط‌های التهابی می‌تواند به عنوان یک کمک درمان اصلی در اغلب سرطان‌ها نقش مفیدی ایفا کند، همچنین ورزش سطوح سایتوکاین‌های ضد التهابی و ضد تومورزایی مانند IL-2 را افزایش می‌دهد و باعث کاهش یا متوقف شدن روند رو به رشد تومور و یا توقف التهاب می‌شود (۲۲).

مکانیسم‌های بکار رفته توسط IL-2 در ایمونوتراپی، به دو دسته مستقیم و غیرمستقیم طبقه‌بندی شده است. گسترش و تحریک سلول‌های کشنده طبیعی (NK)^۴، سلول‌های کشنده فعال‌شده لنفوکاینی (LAK)^۵ و سلول‌های T خاص تومور به عنوان اثرات مستقیم، تنظیم کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (MHC)^۶ و ملکول‌های چسبنده به سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های T، تومور و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC)^۷ نیز به عنوان اثر غیرمستقیم معرفی و طبقه‌بندی می‌شوند. در چندین مطالعه که به بررسی چگونگی تاثیر IL-2 بر تعداد سلول‌های Treg و عملکرد درمانی آن در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال که تحت شیمی‌درمانی ایمنی ترکیبی قرار گرفته بودند، نشان داد IL-2 در افزایش تعداد کل سلول‌های Treg پس از اتمام دوره درمان تاثیر گذار بوده است، و میزان IL-2 نیز افزایش داشته است. لنفوسیت‌ها، از جمله سلول‌های T، سلول‌های تنظیمی Treg و سلول‌های NK و الگوهای آزادسازی سایتوکاین‌ها در پیشگیری اولیه سرطان پستان دخیل هستند. عملکرد احتمالی IL-2، تحریک تکثیر و تقویت فعالیت ضد توموری سلول‌های NK و CTL^۴ است. محدودیت درمانی آن به علت سمیت زیاد، القاء تب، ادم ریوی و شوک عروقی می‌باشد. دلیل بروز این عوارض آن است که IL-2 تولید سایتوکاین‌های دیگر نظیر TNF و IFN- γ را در سلول‌های T تحریک می‌نماید که این سایتوکاین‌ها نیز روی اندوتلیوم عروق و سلول‌های دیگر اثر می‌گذارند. بسیاری از سایتوکاین‌های پیش التهابی با بالا بودن میزانشان سبب رشد تومور و رگ‌زایی می‌شود، اما IL-2

^۴ Natural Killer cells

^۵ Lymphokine Activated Killer cells

^۶ Major Histocompatibility Complex molecules

^۷ Antigen Presenting Cells

ضد التهابی تأثیر داشته باشد و محیط التهابی را در بافت تومور کاهش دهد، این تأثیرات در پژوهش حاضر نیز دیده شد. این نتایج از نقش ضد التهابی ورزش در پسرقت رشد تومور حمایت می‌کند، پس تمرینات ورزشی می‌تواند نقش درمانی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان نیز داشته باشد. برای تعمیم دادن این نتیجه‌گیری در انسان به مطالعات و پژوهش‌های بیشتری نیاز است.

با در نظر گرفتن نتایج حاصل از این پژوهش، می‌توان به نقش حساس و مهم ورزش در ارتقای سطح سلامت و کیفیت زندگی اشاره کرد، از این رو با در نظر گرفتن جایگاه مهم ورزش، تسهیلات و هماهنگی‌های لازم را جهت به کارگیری نتایج مطلوب حاصل از پژوهش‌های انجام شده را در محیط‌های بالینی فراهم کرده، ورود فیزیولوژیست‌های ورزش به عرصه محیط‌های درمانی، آزمایشگاهی، خانواده و جامعه را تسهیل و جهت ادامه و گسترش پروژه‌های پژوهشی به منظور دستیابی به نتایج بیشتر، بهتر و مطلوب‌تر همکاری‌های لازم به عمل آورند.

با افزایش میزان سطح در سرم و بافت تومور باعث افزایش فاکتورهای مثبت و ضد توموری می‌شود و می‌توان گفت IL-2 در سایتوکاین‌های پیش التهابی یکی از فاکتورهای استثنا به حساب می‌آید (۲۶-۲۳).

پژوهش اکبرپوربنی که تأثیر ۶ ماه تمرین هوازی با شدت متوسط بر گیرنده IL-2 (تعداد سلول‌های CD25)، سطح IL-2 و غلظت IgA بزاقی مردان سالمند بود، نتایج نشان داد بعد از پروتکل تمرین سطح IL-2 در گروه ورزش افزایش معناداری داشته است (۲۷). و در پژوهش اخیر نیز IL-2 با ورزش افزایش معنی‌داری در گروه TE داشت. با توجه به این که تمرینات ورزشی منظم می‌تواند در جلوگیری از التهاب و همچنین افزایش میزان سایتوکاین‌های ضد توموری نقش موثری ایفا کند، پس آن را می‌توان به عنوان یک راهکار کمکی در کنار دیگر راهکارهای کمک درمانی معرفی کرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های این پژوهش و نتایج دیگر پژوهش‌ها، فعالیت ورزشی منظم می‌تواند بر سطوح سایتوکاین‌های

References

1. Kurk J, Aboul-Enein HY. Psychological stress and the risk of breast cancer: a case-control study. *Cancer Detection and Pervention* 2004; 28(6): 399-408.
2. Ebrahimi. M, Vahdania M, Montazeri A, Risk factors for breast cancer in Iran: a case- control study. *Breast Cncer Research* 2002; 4(5):423-9.
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(2):143-5.
4. Hoffman- Goetz L. Physical activity and cancer prevention: animal-tumor models. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(11):1828-33.
5. Balkwill FR, Mantovani A, Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Semin Cancer Biol* 2012; 22(1):33-40.
6. Lu H, Ouyang W, Huang C, Inflammation, a key event in cancer development. *Mol cancer Res* 2006; 4(4):221-33.
7. Thompson HJ, Jiang W, Zhu Z. Candidate mechanisms accounting for effects of physical activity on breast carcinogenesis. *IUBMB Life* 2009; 61(9): 895-901.
8. Sica A, Allavena P, Mantovani A, Cancer related inflammation: the macrophage connection. *Cancer Lett* 2008; 267(2): 204-15.
9. 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(1): 26-32.
10. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, et al, Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology* 2007; 18(1):137-57.

11. Jones LW, Viglianti BL, Tashjian JA, Kothadia SM, Keir ST, Freedland SJ, Potter MQ, Moon EJ, Schroeder T, Herndon JE 2nd, Dewhirst MW, Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. *J Appl Physiol* 2010;108: 343-8.
12. Tincati.c, MonfoTE A, Marchetti G. Immunological Mechanisms of Interleukin-2 (IL-2) Treatment in HIV/AIDS Disease. *Current Molecular Pharmacology* 2009; 2:40-5.
13. Amani-Shalamzari S, Aghaalinejad H, Alizadeh S, Kazemi A, Saei M.A, Minayi N, et al. The effect of endurance training on the level of tissue IL-6 and VEGF in mice with breast cancer. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences* 2014; 16(2): 10-21.
۱۴. آقاعلی‌نژاد حمید، توفیقی اصغر، زهیر محمدحسن، مهدوی مهدی، شاهرخی سمیه. اثر تمرین استقامتی پیوسته بر میزان HSP70 و طول عمر موش های مبتلا به تومور سرطان سینه. فصلنامه المپیک؛ ۱۳۸۷؛ ۱۶ (۲): ۴۲.
15. Jones LW, Anatonelli J, Masko EM, Broadwater G, Lascola CD, Fels D, et al. Exercise modulation of the host- tumor interaction in an orthotopic model of murine prostate cancer. *Journal of Applied Physiology* 2012; 113(2):263-72.
16. Mark R Zielinski, Melissa Muenchow, Matthew A. Wallig, Peggy L. Horn, Jeffrey A. Woods. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *JAppl Physiol* 2004; 96: 2249-56.
17. Moylan S, Eyre H, Maes M, Baune BT, Jacka F, Berk M. Exercising the worry away: how inflammation, oxidative and nitrogen stress mediates the beneficial effect of physical activity on anxiety disorder symptoms and behaviours. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2013; 37(4):573-84.
18. Almeida PW, Gomes-Filho A, Ferreira AJ, Rodrigues CE, Dias-Peixoto MF, Russo RC, et al. Swim training suppresses tumor growth in mice. *J Appl Physiol* 2009; 107(1):261-5.
19. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux TL, McClellan JL, et al. benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3 (1) SV40Tag mice. *J Cytokine Elsevier* 2011; 55:274-9.
20. Jones LW, Viglianti BL, Tashjian JA, Kothadia SM, Keir ST, Freedland SJ, And et al. Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. *J Appl Physiol* 2010; 108: 343-8.
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. Leelarungrayub D, Saidee K, Bloomer JR, pothongsunun P, et al. Six weeks of aerobic dance exercise Improves blood oxidative stress status and increases interleukin-2 in previously sedentary women. *Journal of Bodywork & Movement Therapies* 2011; 15: 355-62.
23. Beyer Marc. Interleukin-2 treatment of tumor patients can expands regulatory T cells. *OncoImmunology* 2012; 1:7, 1181-2.
24. Taniguchi T, Matsui H, Fujita T, Takaoka C, Kashima N, Yoshimoto R, et al. Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2. *Nature* 1983; 302: 305-10.
25. Bubernok J. Interleukin-2 Therapy of Cancer. *Folia Biologica (Praha)* 2004; 50: 120-30.
26. Akbarpour- beni M, Alavi Kh. Impact of aerobic training on CD25, Interleukin-2 and salivary IgA in elderly men. *Journal of Kashan University of Medical Sciences* March 2012; 16(1):24-30.