

# دانشور

## پزشکی

## اثر هشت هفته تمرین استقامتی بر سطوح سرمی IL-10 و IL-17 در زنان مبتلا به سرطان پستان بعد از طی دوره شیمی‌درمانی

نویسندگان: لیدا رادمهر<sup>۱</sup>، بهجت کلانتری خاندانی<sup>۲</sup>، عبدالرضا کاظمی<sup>۳\*</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان، کرمان، ایران
۲. استادیار و فوق تخصص آنکولوژی، گروه آنکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ایران
۳. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان، رفسنجان، ایران

E-mail: a.kazemi@vru.ac.ir

\* نویسنده مسئول: عبدالرضا کاظمی

### چکیده

مقدمه و هدف: التهاب در پیشرفت سرطان نقش قابل توجهی ایفا می‌کند؛ در مقابل، تحقیقات مختلف نشان داده‌اند تمرینات ورزشی از طریق کاهش التهاب و بهبود عوامل ضدالتهابی اثر مثبتی در بهبود وضعیت بیماران مبتلا به سرطان پستان دارد. هدف پژوهش حاضر بررسی اثر هشت هفته تمرینات استقامتی با شدت پایین تا متوسط، بر سطوح سرمی IL-10 و IL-17 در زنان مبتلا به سرطان پستان می‌باشد.

مواد و روش‌ها: بدین منظور پنجاه بیمار مبتلا به سرطان پستان از شهر کرمان که در مرحله ۲ سرطان بودند و دوره شیمی‌درمانی را به اتمام رسانده بودند و تحت درمان با تاموکسیفن قرار داشتند، انتخاب شدند و به طور تصادفی به دو گروه تمرین (سی نفر) و کنترل (بیست نفر) تقسیم شدند. گروه تمرین به مدت هشت هفته تمرینات استقامتی با شدت ۴۰ تا ۵۵ درصد ضربان قلب هدف اجرا کردند. قبل و پس از اجرای پروتکل تمرین از هر دو گروه نمونه خونی گرفته شد و سطوح سرمی پروتئین‌های IL-10 و IL-17 با استفاده از کیت الایزا ساخت شرکت Boster سنجیده شد. از آزمون آماری تحلیل کواریانس برای بررسی هرگونه تغییر در متغیرها استفاده شد.

نتایج: یافته‌ها کاهش معنی‌دار سطوح سرمی IL-17 ( $F=2/37$ ,  $p=0/015$ ) در گروه تمرین‌کرده در مقایسه با گروه کنترل را نشان داد؛ با این وجود تفاوت معناداری در سطوح سرمی IL-10 ( $F=2/62$ ,  $p=0/113$ ) بین دو گروه تمرین و کنترل مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: تمرینات ورزشی منظم با شدت متوسط اثرات ضدالتهابی و تعدیل‌کننده سائتوکایینی دارد و از طریق کاهش سطوح سرمی IL-17 و تعدیل نسبی سطوح IL-10 نقش مهمی در کمک به بهبود وضعیت بیماران مبتلا به سرطان پستان دارد.

واژگان کلیدی: التهاب، تمرین استقامتی، سرطان پستان، اینترلوکین-۱۷، اینترلوکین-۱۰

دوماهنامه علمی-پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال بیست‌وسوم-شماره ۱۲۲  
اردیبهشت ۱۳۹۵

دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۰۸  
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۵/۰۱/۱۶  
پذیرش: ۱۳۹۵/۰۱/۲۳

## مقدمه

سرطان پستان رایج‌ترین بدخیمی زنان در جهان است که متأسفانه هر ساله یک میلیون بیمار به بیماران قبلی اضافه می‌شود (۱). آمار نگران‌کننده سرطان در ایران نیز نیاز مبرم به افزایش آگاهی افراد جامعه و پیشگیری از ابتلا را گوشزد می‌کند. بر اساس آخرین گزارش نظام ثبت سرطان در ایران، سرطان پستان در زنان با میزان بروز استاندارد شده سنی ۲۸/۲۵ شایع‌ترین سرطان بوده و ۲۳ درصد موارد سرطان را به خود اختصاص داده است. سرطان پستان تکثیر بدخیم آن دسته از سلول‌های اپیتلیال است که مجاری یا لوب‌های پستان را پوشانده‌اند (۲). مهم‌ترین عوامل خطرزای آن شامل سن قاعدگی، سن یائسگی دیررس، افزایش سن، سن بالا هنگام نخستین بارداری و مواجهه با اشعه است (۳). از بسیاری از ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیکی مانند اندازه تومور، متاستاز گره‌های لنفاوی، تمایز، تهاجم عروقی، سن و قاعدگی زنان جهت تشخیص و درمان آن استفاده می‌شود (۴).

وضعیت ایمنی بیماران در رابطه با سرطان پستان بسیار مهم است. سایتوکاین‌ها تنظیم‌کنندگان قوی پاسخ ایمنی می‌باشند. بیان ناهنجار سایتوکاین‌ها به وسیله سلول‌های سرطانی یا لنفوسیت‌های ارتشاح یافته درون تومور ممکن است عملکردهای لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک را مهار و رشد تومور را افزایش دهد (۵). اینترلوکین-۱۰ (IL-10) سایتوکاینی ضدالتهابی می‌باشد که نقش مهمی در پاسخ‌های سیستم ایمنی ایفا می‌کند. IL-10 در ابتدا به عنوان فاکتور مهارکننده سنتز سایتوکاین شناخته می‌شود که موجب مهار بیان ژن و سنتز ماکروفاژهای سلول T می‌شود و ظرفیت ارائه آنتی‌ژن آن‌ها را مهار می‌کند (۶).

IL-10 اثر دوگانه‌ای در بازداری و رشد سلول‌های توموری دارد (۷). IL-10 فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی (NK) را افزایش می‌دهد و عملکردهای سلول‌های CD4+ و CD8+ را ارتقا داده و اثر ضدتوموری دارد (۸). IL-10 دارای اثرات ضد رگ‌زایی در بسیاری از

سرطان‌ها می‌باشد (۹) و مشخص شده IL-10 با بازداری از رشد متالوپروتئین‌ها از رگ‌زایی تومور پستان بازداری می‌کند (۱۰). برخی پژوهش‌ها نیز عملکرد مخالف یعنی بازداری از پاسخ‌های ایمنی ضدتوموری IL-10 را گزارش کرده‌اند (۱۱). لی و همکاران (۲۰۱۴) ارتباط بین بیان IL-10 و لنفوسیت‌های CD4 و CD8 با ویژگی‌های پاتولوژیکی و تشخیص بیماری در بیماران مبتلا به سرطان پستان را بررسی کردند. نتایج آن‌ها نشان داد که تنها سطوح بیان IL-10 با بقای از بیماری ارتباط داشت و از سطح بیان IL-10 به عنوان نشانگر تشخیصی برای عود و متاستاز و بقای بیماران سرطان پستان می‌توان استفاده کرد (۵).

التهاب نقش کلیدی در توسعه تومور ایفا می‌کند و تکثیر تومور، آنژیوژنز، متاستاز و مقاومت به درمان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. ویژگی اصلی التهاب وابسته به سرطان شامل نفوذ لکوسیت‌ها، تولید سایتوکاین‌ها، تغییر ساختار بافت و آنژیوژنز می‌باشد (۷). اینترلوکین ۱۷ (IL-17) سایتوکاینی پیش‌التهابی جدید است که عموماً به وسیله سلول‌های T کمکی فعال شده CD4+ که سلول‌های Th17 نامیده می‌شوند، تولید می‌گردد؛ ولی این سایتوکاین از طریق ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و سلول‌های CD8+ T نیز بیان می‌شود (۱۲). مطالعات جدید نشان داده‌اند که سلول‌های تولید شده IL-17 به وفور در سرطان پروستات، سرطان ریه، سرطان پستان و سرطان رحم یافت می‌شوند (۱۳، ۱۴). IL-17 موجب افزایش تولید VEGF در سلول‌های سرطانی می‌شود و ممکن است مکانیزم احتمالی IL-17 در رگ‌زایی و رشد تومور به همین دلیل باشد (۱۵)؛ بنابراین IL-17 یکی از اهداف درمانی سرطان پستان می‌باشد.

در سال‌های اخیر، در کشورهای پیشرفته از فعالیت ورزشی، به ویژه فعالیت‌های استقامتی به عنوان روش کمک‌درمانی برای بیماری‌های مزمن مانند دیابت و سرطان استفاده شده است. در این راستا فعالیت بدنی

## روش‌شناسی

## آزمودنی‌ها

پژوهش حاضر از نوع نیمه‌تجربی بود که با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون اجرا شد. جامعه آماری پژوهش حاضر زنان مبتلا به سرطان پستان شهر کرمان و مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید باهنر بودند. با توجه به شرایط خاص آزمودنی‌های پژوهش حاضر، حجم نمونه بر اساس نمونه در دسترس بود و تقریباً تمامی افراد مبتلا به سرطان پستان که به منظور سپری کردن مراحل درمان به بیمارستان شهید باهنر کرمان مراجعه می‌کردند و شرایط شرکت در پژوهش حاضر را داشتند و خودشان مایل به شرکت در پژوهش بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. در واقع از بین بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان، پنجاه بیمار شرایط شرکت در پروتکل پژوهش را داشتند. با توجه به شرایط تعیین‌شده جهت ورود آزمودنی‌ها به پژوهش، هیچ‌کدام از آزمودنی در پژوهش حاضر تحت عمل جراحی به منظور برش بافت پستان (ماستکتومی) قرار نگرفته بودند، سابقه ابتلا به پرفشارخونی یا بیماری مزمن دیگری نداشتند. قبل از شروع پژوهش از تمامی آزمودنی‌ها رضایت کتبی اخذ شد و به منظور نظارت هرچه بهتر بر پروتکل ورزشی و جلوگیری از بروز هرگونه مشکل احتمالی، کلیه جلسات تمرینی تحت نظر متخصص انکولوژی انجام گرفت. مشخصات فیزیکی آزمودنی‌ها در جدول ۱ ارائه شده است. قابل ذکر است که بیماران تحت درمان با تاموکسیفن بودند و تلاش شد مبتلایان به سرطان پستان مرحله 0-IIIa که از نظر سلامت، تغذیه، سطح فعالیت و روش زندگی هم‌تراز باشند، انتخاب شوند. از آنجایی که آزمودنی‌های پژوهش حاضر تحت درمان با تاموکسیفن بودند، از آزمودنی‌های هر دو گروه خواسته شده بود تا در ساعت مشخصی دارو مصرف کنند؛ به نحوی که در گروه تمرین قبل از شروع جلسه تمرینی حداقل دو ساعت از مصرف آن گذشته باشد.

به‌عنوان یک مداخله بی‌خطر در پیشگیری و بهبود کیفیت زندگی افراد مبتلا به سرطان پستان معرفی شده است (۱۶). ورزش استقامتی شامل فعالیت‌هایی ورزشی است که بین ۵ تا ۲۴۰ دقیقه به طول می‌انجامد و شدت آن بین ۶۵ تا ۱۰۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بیشینه است. این تمرینات موجب سازگاری در دستگاه‌های تهویه و قلبی‌عروقی و عصبی‌عضلانی می‌شود که این موارد می‌تواند تحویل اکسیژن از هوای اتمسفر به میتوکندری بهبود ببخشد و کنترل متابولیسم را درون سلول‌های عضلانی افزایش دهد (۱۷). بهبود کیفیت زندگی، خستگی مربوط به سرطان، عملکرد جسمانی، ترکیب بدنی و توده بدن، قدرت و استقامت عضلانی، عملکرد ایمنی و آمادگی قلبی‌عروقی مزایای ورزش در بیماران سرطانی می‌باشند؛ همچنین فعالیت ورزشی منظم خطر وقوع سرطان و بیماری‌های ثانویه مربوط به سرطان را کاهش و شانس زنده‌ماندن را افزایش می‌دهد (۱۸)؛ با این حال تحقیقات ورزشی اندکی به بررسی سازوکارهای مولکولی اثرات مثبت فعالیت ورزشی پرداخته‌اند. چندین پژوهش روی زنان مبتلا به سرطان پستان در مرحله ۱-۳ صورت گرفته که علت بهبود وضعیت بیماران پس از تمرینات استقامتی را به افزایش فعالیت سیتوتوکسیتی سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، کاهش معنی‌دار سطوح انسولین، (۱۹ و ۲۰) IGF-1، CRP (۲۱) TNF- $\alpha$  و IL-6 (۲۲) نسبت داده‌اند؛ با این حال هنوز به‌طور کامل تعادل سایتوکاینی مورد بررسی قرار نگرفته است. با توجه به فقدان اطلاعات در این زمینه، محققان بر آن شدند تا اثر تمرینات استقامتی با شدت پایین تا متوسط را بر سطوح در گردش دو سایتوکاین التهابی IL-17 و ضدالتهابی IL-10 بیماران مبتلا به سرطان پستان بررسی کنند.

جدول ۱. ویژگی‌های آنتروپومتری آزمودنی‌ها

آزمودنی‌ها	سن (سال)	قد (سانتی‌متر)	توده بدنی (کیلوگرم)
تمرین	۵۰/۶±۹/۴۳	۱۵۸/۷۶±۵/۱۷	۷۳/۱±۸/۹۶
کنترل	۵۱/۷۳±۹/۱۴	۱۵۶/۷۳±۵/۶۵	۷۱/۸۶±۸/۳۷

### پروتکل تمرین استقامتی

از تمرین هوازی به‌عنوان مداخله ورزشی استفاده گردید. آزمودنی‌های گروه تمرین، به مدت هشت هفته تمرین هوازی فزاینده‌ای را که شدت آن برحسب ضربان قلب هدف تعیین شد، اجرا نمودند. ضربان قلب هدف بر اساس روش کارونن محاسبه گردید:

ضربان قلب استراحتی - حداکثر ضربان قلب = ضربان قلب ذخیره

ضربان قلب استراحت + شدت مورد نظر × (ضربان قلب ذخیره) = ضربان قلب هدف

آزمودنی‌ها سه جلسه در هفته، تمرینات هوازی دویدن را با نظارت دو متخصص ثابت اجرا کردند. شدت تمرین هوازی در جدول ۲ ارائه شده است. بر اساس تحقیقات صورت گرفته و با در نظر داشتن سن آزمودنی‌ها، از تمرین با شدت پایین تا متوسط، برای امنیت بیماران استفاده شد (۲۳، ۲۴). برای کنترل ضربان قلب آزمودنی‌ها نیز از ضربان سنج پلار استفاده شد.

جدول ۲. پروتکل تمرین استقامتی

هفته	حجم تمرین	شدت
۱	۱۵ دقیقه	۴۰ درصد ضربان قلب هدف
۲	۱۵ دقیقه	۴۰ درصد ضربان قلب هدف
۳	۲۰ دقیقه	۴۵ درصد ضربان قلب هدف
۴	۲۰ دقیقه	۴۵ درصد ضربان قلب هدف
۵	۲۵ دقیقه	۵۰ درصد ضربان قلب هدف
۶	۲۵ دقیقه	۵۰ درصد ضربان قلب هدف
۷	۳۰ دقیقه	۵۵ درصد ضربان قلب هدف
۸	۳۰ دقیقه	۵۵ درصد ضربان قلب هدف

### سنجش متغیرها

نمونه‌های خونی ۴۸ ساعت قبل از اولین جلسه تمرینی و به منظور ارزیابی رفتن اثر حاد جلسه آخر، ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین از آزمودنی‌ها گرفته

شد. نمونه‌های خونی بلافاصله به مدت ۱۵ دقیقه و با ۳۰۰۰ دور در دقیقه، سانتریفیوژ شده و سرم آن جدا گردید؛ سپس نمونه‌های سرمی تا زمان سنجش متغیرهای مورد بررسی در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. متغیرهای پژوهش با استفاده از کیت‌های تجاری شرکت Boster با روش الایزا و با استفاده از دستگاه Elisa reader سنجیده گردید.

### روش‌های آماری

برای مقایسه متغیرهای پژوهش بعد از دوره تمرین استقامتی دو گروه تمرین و کنترل، از آزمون تحلیل کوواریانس استفاده گردید. در این آزمون مقادیر پیش‌آزمون به‌عنوان کوواریانس در نظر گرفته شد. کلیه روش‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ انجام گرفت.

### یافته‌ها

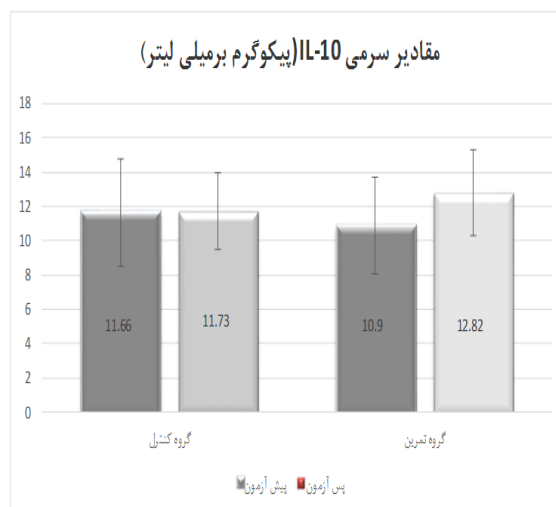
IL-10 با استفاده از کیت الایزا در سرم بیماران قبل و پس از اجرای پروتکل تمرین سنجیده شد. داده‌های پژوهش بالاتر بودن سطوح IL-10 سرم در گروه تمرین نسبت به کنترل را نشان می‌دهد. مقادیر IL-10 دو گروه در شکل ۱ ارائه شده است. علی‌رغم بالاتر رفتن سطوح IL-10 در گروه تمرین، نتایج آزمون تحلیل کوواریانس عدم اختلاف معنی‌دار سطوح IL-10 بین دو گروه را نشان می‌دهد ( $p=0/113$   $F=2/62$ ).

### بحث و نتیجه گیری

سرطان پستان بیماری شایعی است که یکی از مسیرهای سیگنالینگ در رشد این سرطان وجود عوامل التهابی سرمی است که موجب رشد تومور و تحریک رگ‌زایی درون تومور می‌شود. داده‌های پژوهش حاضر نشان داد انجام تمرینات استقامتی منظم از طریق تعدیل سطوح سایتوکاین‌ها می‌تواند به روند درمان سرطان پستان کمک کند. نتایج نشان دادند تمرینات منظم استقامتی موجب کاهش معنادار سطوح IL-17 به‌عنوان یک سایتوکاین مهم التهابی و تحریک‌کننده رگ‌زایی تومور می‌شود و البته تمرینات استقامتی موجب افزایش سطوح IL-10 سرمی بیماران گردید؛ اما این افزایش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود، ولی از لحاظ بالینی می‌تواند بسیار قابل توجه باشد. IL-10 سایتوکاینی ضدالتهابی است و تحریک‌کننده تولید سلول‌های کشنده طبیعی است و البته اثرات ضد رگ‌زایی درون تومور نیز دارد.

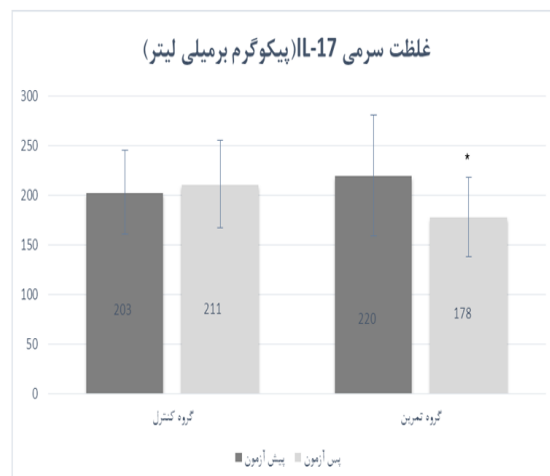
فعالیت جسمانی اثر حمایتی علیه سرطان پستان در هر دو گروه زنان پیش و پس از یائسگی دارد؛ اگرچه شواهد پس از یائسگی قوی‌تر می‌باشند. فعالیت بدنی با شدت متوسط تا بالا می‌تواند کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان پستان را بهبود بخشد و نشانه مرتبط به درمان و خلق‌وخو در زنان مبتلا به سرطان پستان را که شیمی‌درمانی می‌کنند، بهبود می‌دهد (۲۵،۲۶). لی (۲۰۰۳) نشان داد انجام فعالیت ورزشی به مدت سی تا شصت دقیقه با شدت متوسط خطر ابتلا به انواع سرطان، به‌ویژه سرطان پستان را کاهش می‌دهد (۲۷). به نظر می‌رسد از سازوکارهای مثبت فعالیت بدنی در بیماری‌های مزمن تعدیل وضعیت التهاب باشد.

التهاب نقش کلیدی در توسعه تومور ایفا می‌کند و تکثیر تومور، رگ‌زایی، متاستاز و مقاومت به درمان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. ویژگی اصلی التهاب وابسته به سرطان شامل نفوذ لکوسیت‌ها، تولید سایتوکاین‌ها، تغییر ساختار بافت و رگ‌زایی می‌باشد (۲۸). نشانگرهای التهابی یا سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در خون بیماران



شکل ۱. تغییرات سرمی اینترلوکین-۱۰ (پیکوگرم بر میلی لیتر) در دو گروه کنترل و گروه تمرین. عدم تغییرات معنی‌دار در دو گروه و همچنین عدم تغییرات معنی‌دار پس آزمون نسبت به پیش آزمون.

داده‌های پژوهش نشان دادند تمرینات استقامتی موجب کاهش سطوح سایتوکاین التهابی IL-17 سرمی بیماران مبتلا به سرطان پستان گردید. مقادیر IL-17 دو گروه در شکل ۲ ارائه شده است. نتایج آزمون تحلیل کوواریانس نشان داد سطوح سرمی IL-17 در گروه تمرین کاهش معنی‌داری پس از اجرای پروتکل تمرین دارد ( $P=0.015$   $F=6/42$ ).



شکل ۲. تغییرات سرمی اینترلوکین-۱۷ (پیکوگرم بر میلی لیتر) در دو گروه کنترل و گروه تمرین. تغییرات معنی‌دار پس آزمون نسبت به پیش آزمون در گروه تمرین.

<sup>1</sup>. Lee

اکساید و VEGF در سلول‌های سرطانی می‌شود و ممکن است مکانیزم احتمالی IL-17 در رگ‌زایی و رشد تومور به همین دلیل باشد (۱۵). مطالعات ورزشی کاهش سطوح نشانگرهای التهابی به دنبال انجام تمرینات منظم ورزشی را گزارش کرده‌اند (۳۶،۳۷). داده‌های پژوهش حاضر نیز کاهش سطوح IL-17 به عنوان سایتوکاین پیش‌التهابی را نشان داد؛ بنابراین اثرات ضدالتهابی فعالیت بدنی منظم در بیماران سرطانی می‌تواند از پیام‌رسانی این مولکول‌های مضر در بافت تومور پیشگیری کند. در راستای نتایج پژوهش حاضر مبنی بر نقش تمرینات ورزشی در کاهش عوامل التهابی، مورفی و همکاران (۲۰۰۹) نیز نشان دادند که بیست هفته تمرینات دویدن بر روی تردمیل در موش‌های بلب سی مبتلا به سرطان پستان موجب کاهش معنادار عوامل التهابی در گردش از جمله اینترلوکین ۶ و MCP-1 می‌شود؛ به علاوه ارتباط مستقیمی بین عوامل التهابی و حجم تومور گزارش کردند (۳۸).

فعالیت بدنی منظم موجب تعدیل سطوح سایتوکاینی می‌گردد. در پژوهش حاضر عدم تغییر معنی‌دار آماری در سطوح IL-10 سرمی بیماران مبتلا به سرطان پستان مشاهده شد؛ با این وجود، سطوح IL-10 کمی در گروه تمرین افزایش یافت که از لحاظ بالینی می‌تواند مهم باشد. چاوی و همکاران (۲۰۰۷) بیان داشتند IL-10 اثر بازداری بر رشد و متاستاز سرطان پستان از طریق فعال‌سازی لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک دارد (۸). IL-10 از رونویسی عامل هسته‌ای کاپای B (NF-κB) بازداری می‌کند و لذا از پاسخ‌های پیش‌التهابی بازداری می‌کند (۳۹)؛ بنابراین IL-10 علاوه بر تحریک فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، ارتقای عملکردهای سیتوتوکسیک سلول‌های CD8+ (۸)، اثرات ضد رگ‌زایی با بازداری از رشد متالوپروتئین‌ها (۱۰،۹)، دارای اثرات ضدالتهابی نیز می‌باشد و در سرکوبی گسترش و رشد سلول‌های سرطانی نقش دارد. اثرات ضدالتهابی فعالیت ورزشی به مدت و شدت تمرین نیز بستگی دارد (۴۰). شاید عدم تغییر در سطوح IL-10 به شدت پایین تمرین

سرطانی افزایش می‌یابد. سطوح چندین سایتوکاین از قبیل IL-8، IL-17، IL-6، TNFα در خون بیماران مبتلا به سرطان افزایش می‌یابد که می‌تواند موجب رشد تومور گردند (۲۹). برخی از این سایتوکاین‌ها می‌توانند برای درمان سرطان هدف قرار بگیرند (۷). در واقع تعادل این سایتوکاین‌ها مهم است و سطوح بالای سایتوکاین‌های پیش‌التهابی با گسترش تومور همراه است.

از آنجاکه التهاب مزمن نقش کلیدی در بروز و پیشرفت و گسترش سلول‌های سرطانی دارد (۷). کاهش سطوح نشانگرهای التهابی می‌تواند هدف درمان سرطان پستان باشد. در این راستا، فعالیت ورزشی مداخله غیردارویی مؤثر در کاهش سطوح التهاب می‌باشد. در سال‌های اخیر، IL-17 به عنوان یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی رابطه بین ایمنی سازشی و ذاتی در نظر گرفته شده است و در توانایی سیستم دفاعی میزبان علیه التهاب اهمیت قابل توجهی دارد. IL-17 نقش مهمی در متاستاز سلول‌های سرطانی ایفا می‌کند و لذا با توجه به تأثیر IL-17 در متاستاز و رشد تومور در اکثر مدل‌های سرطانی، هدف قرار دادن IL-17 می‌تواند به عنوان یک راهکار درمانی جدید مطرح شود (۳۰). IL-17 با تسهیل فرایند رگ‌زایی و خارج کردن سلول‌های توموری از تمرکز اولیه سلول‌های ایمنی، موجب گسترش و رشد تومور می‌گردد (۳۱). مطالعات جدید نشان داده‌اند که IL-17 به وفور در سرطان‌های پروستات، ریه، پستان، روده، معده، پوست و سرطان رحم یافت می‌شوند (۳۲-۳۵). التهاب در واقع محرک اصلی تولید IL-17 می‌باشد؛ همچنین IL-17 موجب افزایش سایتوکاین‌های التهابی از قبیل IL-6، IL-8 و TNFα می‌شود و از ترشح سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-4 و IL-10 جلوگیری می‌کند. به همین دلیل IL-17 در افزایش التهاب تأثیر چشمگیری دارد (۱۲). مسیر سیگنالینگ که IL-17 موجب ارتقا و پیشرفت تومور می‌گردد، به تحریک بیان STAT3 برمی‌گردد. در پژوهشی مشاهده شده که فقدان IL-17 موجب افت بیان STAT3 می‌شود؛ بنابراین مسیر IL-17/STAT3 در پیشرفت تومور درگیر می‌باشد (۳۳). IL-17 موجب افزایش تولید نیتریک

کردند. آن‌ها علت کاهش حجم تومور در گروه تمرین استقامتی را به افزایش سطوح IL-10 که سایتوکاینی ضد رگ‌زا می‌باشد، نسبت دادند (۴۳).

در مجموع، پژوهش حاضر تعدیل سطوح سایتوکاینی در بیماران مبتلا به سرطان پستان را به دنبال انجام هشت هفته تمرین هوازی منظم با شدت پایین تا متوسط را نشان داد. کاهش معنی‌دار سطوح سرمی سایتوکاین پیش‌انتهایی IL-17 و افزایش کم و غیر معنی‌دار در سطوح IL-10 از اثرات مثبت تمرینات هوازی در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌باشد که می‌تواند علاوه بر اثرات مثبت روانی در بهبود وضعیت پاتولوژیک آن‌ها نیز مؤثر باشد؛ بنابراین، انجام فعالیت منظم هوازی به بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشنهاد می‌شود.

#### تقدیر و تشکر

از همکاری بیمارستان شهید باهنر، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان، دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان و خانم دکتر بهجت کلانتری و همین‌طور بیماران که در اجرای این پژوهش ما را یاری کردند، کمال تشکر را داریم.

#### منابع

1. Chu D, Lu J. Novel therapies in breast cancer: what is new from ASCO. *Journal of Hematology & Oncology*. 2008; 1: 16-21
2. Vincent KM, Findlay SD, Postovit LM. Assessing breast cancer cell lines as tumour models by comparison of mRNA expression profiles. *Journal of Breast Cancer Research*. 2015 Aug 20;17:114.
3. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Journal of Cell Biochemistry and Biophysics*. 2014; 2: 1-6
4. Watanabe M, Oda J, Amarante M, Cesar Voltarelli J. Regulatory T cells and breast cancer: implications for immunopathogenesis. *Journal of Cancer Metastasis Reviews*. 2010; 29: 569-79
5. Li Y, Gao P, Yang J, Yu H, Zhu Y, Si W. Relationship between IL-10 expression and prognosis in patients with primary breast cancer. *Journal of Tumor Biology*. 2014; 35: 11533-40
6. Hamidullah, Changkija B, Konwar R. Role of interleukin-10 in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012; 133: 11-21
7. Candido J, Hagemann T. Cancer-related inflammation. *Journal of clinical immunology*. 2013; 33: 79-84
8. Chavey C, Bibeau F, Gourgou-Bourgade S, Burlincho S, Boissière F, Laune D, et al. Oestrogen receptor negative breast cancers exhibit high cytokine content. *Journal of Breast Cancer Research*. 2007;9: 15

نیز قابل استناد باشد؛ با این حال دوباره یادآور می‌شویم که افزایش کم این سایتوکاین دارای اثرات بالینی مهمی می‌باشد. در پژوهشی دناتو و همکاران (۲۰۱۳) به بررسی اثر شش هفته تمرین مقاومتی بر سطوح سرمی برخی از سایتوکاین‌ها از قبیل IL-6 و IL-10 در رت‌های توموری چاق پرداختند، بدین منظور رت‌ها را در چهار گروه سالم و توموری کنترل و توموری و سالم تمرین تقسیم کردند، نتایج این پژوهش نشان داد که IL-6 و TNF $\alpha$  در دو گروه ورزش و تومورورزش در مقایسه با گروه‌های کنترل سالم و توموری کاهش پیدا کرد؛ همچنین مقادیر IL-10 به‌عنوان یک سایتوکاین ضد توموری نسبت به TNF $\alpha$  در دو گروه ورزش بیشتر از سایر گروه‌ها بود (۴۱).

در پژوهش‌های تجربی القاکننده سرطان روی جوندگان اثرات مثبت IL-10 گزارش شده است. در پژوهشی نشان داده شد ناک‌اوت کردن ژن IL-10 موش‌ها موجب افزایش بارز خطر سرطان‌زایی و متاستاز تومور گردید (۴۲)؛ همچنین شیری و همکاران (۲۰۱۴) در پژوهشی روی موش‌های مبتلا به سرطان پستان وابسته به گیرنده استروژن افزایش IL-10 سرمی را در گروهی که شش هفته تمرین استقامتی انجام دادند، گزارش

9. 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. *Journal of Cancer research*. 2003; 63: 5091-4
10. 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. *Clinical cancer research*. 1999; 5: 189-96
11. Nishimura Y, Taguchi M, Nagai T, Fujihara M, Honda S, Uenishi M. Comparison of the effect between pegaptanib and ranibizumab on exudative age-related macular degeneration with small lesion size. *Journal of Clinical Ophthalmology*. 2012; 6: 365-8
12. Kawaguchi M, Adachi M, Oda N, Kokubu F, Huang S-K. IL-17 cytokine family. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114(6):1265-73.
13. Shabgah AG, Fattahi E, Shahneh FZ. Interleukin-17 in human inflammatory diseases. *Journal of Advances in Dermatology and Allergology/Postepy Dermatologii Alergologii*. 2014; 31: 256
14. Zarogoulidis P, Katsikogianni F, Tsiouda T, Sakkas A, Katsikogiannis N, Zarogoulidis K. Interleukin-8 and Interleukin-17 for Cancer. *Journal of Cancer investigation*. 2014 ;32:197-205

15. Liu J, Duan Y, Cheng X, Chen X, Xie W, Long H, et al. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma. *Journal of Biochemical and biophysical research communications*. 2011; 407:348-54
16. 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. *Journal of Preventive medicine*. 2011; 52:26-32.
17. Jones AM, Carter H. The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. *Sports Med*. 2000 Jun;29(6):373-86
18. Rajarajeswaran P, Vishnupriya R. Exercise in cancer. *journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*. 2009; 30: 61-70
19. Ligibel JA, Campbell N, Partridge A, Chen WY, Salinardi T, Chen H, et al. Impact of a mixed strength and endurance exercise intervention on insulin levels in breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26: 907-12
20. Irwin ML, Varma K, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, Wiley A, Chung GG, et al. Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors: the Yale Exercise and Survivorship study. *Journal of Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2009; 18:306-13
21. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Martin BS, et al. Effect of exercise training on C-reactive protein in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Journal of Brain, behavior, and immunity*. 2005; 19:381-8
22. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR. Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancersurvivors. *Journal of Applied Physiology*. 2005; 98: 1534-40
23. Thompson HJ. Effect of amount and type of exercise on experimentally induced breast cancer. *Journal of Exercise, Calories, Fat and Cancer*. 1992; 322: 61-71
24. Courneya KS, Segal RJ, MackeyJR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25: 4396-404
25. Mandelblatt JS, Luta G, Kwan ML, Makgoeng SB, Ergas IJ, Roh JM, et al. Associations of physical activity with quality of life and functional ability in breast cancer patients during active adjuvant treatment: the Pathways Study. *Journal of Breast Cancer research and treatment*. 2011;129: 521-9
26. Na HK, Oliynyk S. Effects of physical activity on cancer prevention. *Journal of Annals of the New York Academy of Sciences* 2011; 1229: 176-83.
27. Lee I-M. Physical activity and cancer prevention-data from epidemiologic studies. *Journal of Medicine and science in sports and exercise*. 2003; 35: 1823-7
28. Balkwill FR, Mantovani A, editors. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Journal of Seminars in cancer biology*. 2012; 22: 33-40
29. Germano G, Allavena P, Mantovani A. Cytokines as a key component of cancer-related inflammation. *Journal of Cytokine*. 2008; 43: 374-9
30. Li Q, Han Y, Fei G, Guo Z, Ren T, Liu Z. IL-17 promoted metastasis of non-small-cell lung cancer cells. *Journal of Immunology letters* 2012; 148: 144-50
31. Murugaiyan G, Saha B. Protumor vs antitumor functions of IL-17. *The Journal of Immunology*. 2009; 183: 4169-75
32. Chae W-J, Gibson TF, Zelterman D, Hao L, Henegariu O, Bothwell AL. Ablation of IL-17A abrogates progression of spontaneous intestinal tumorigenesis. *Journal of Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010; 107: 5540-4
33. Wang L, Yi T, Zhang W, Pardoll DM, Yu H. IL-17 enhances tumor development in carcinogen-induced skin cancer. *Journal of Cancer Research*. 2010; 70: 10112-20
34. Li Q, Han Y, Fei G, Guo Z, Ren T, Liu Z. IL-17 promoted metastasis of non-small-cell lung cancer cells. *Journal of Immunology letters*. 2012;148:144-50
35. Iida T, Iwahashi M, Katsuda M, Ishida K, Nakamori M, Nakamura M, et al. Tumor-infiltrating CD4+ Th17 cells produce IL-17 in tumor microenvironment and promote tumor progression in human gastric cancer. *Journal of Oncology reports*. 2011; 25: 1271
36. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology*. 2005; 98:1154-62
37. Molanouri Shamsi M, Alinejad HA, Amani Shalamzari S, Aghayari A, Asghari Jafarabadi M, Talebi Badrabadi K. Antiinflammatory effects of a bout of circuit resistance exercise with moderateintensity in inactive obese males. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2011 19: 598-609
38. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux TL, et al. (2011). Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3 (1) SV40Tag mice. *Cytokine*. 55(2):274-279.
39. Romano MF, Lamberti A, Petrella A, Bisogni R, Tassone P, Formisano S, et al. IL-10 inhibits nuclear factor-kappa B/Rel nuclear activity in CD3-stimulated human peripheral T lymphocytes. *Journal of Immunology* 1996;156(6):2119-23
40. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among US adults. *Journal of Epidemiology*. 2002; 13: 561-8
41. Donatto FF, Neves RX, Rosa FO, et al. (2013). Resistance exercise modulates lipid plasma profile and cytokine content in the adipose tissue of tumour-bearing rats. *Cytokine*, 61(2):426-432.
42. Jiang X. Macrophage-produced IL-10 limits the chemotherapy efficacy in breast cancer. *Journal of Zhejiang University*. 2015; 16: 44-5
43. Shiri Y, Agha-Alinejad H, Gharakhanlou R, Amani Shalamzari S, Saei MA. Effect of six weeks endurance training on tumor tissue IL-10 cytokinelevels in breast cancer bearing mice. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014; 16: 205-10.



## The effect of 8 weeks of endurance training on serum levels of IL-10 and IL-17 in elderly women with breast cancer

Lida Radmehr<sup>1</sup>, Behjat Kalantari-Khandani<sup>2</sup>, Abdolreza Kazemi<sup>3\*</sup>

1. Science and Research Branch, Islamic Azad University, Kerman, Iran
2. Kerman Neuroscience Research Center, Medical Science University of Kerman, Kerman, Iran.
3. Faculty of Literature & Humanities, Vali-E-Asr University of Rafsanjan, Rafsanjan, Iran

\* Corresponding author e-mail: rkazemi22@yahoo.com

### Abstract

**Background and Objective:** Inflammation plays an important role in cancer progression. In contrast, different studies indicated that exercise training by decreasing inflammation and improving anti-inflammatory factors has positive effects in improving the condition of patients with breast cancer. The aim of this study was to investigate the effect of endurance training at low to moderate intensity on serum levels of IL-10 and IL-17 in women with breast cancer.

**Materials and Methods:** For this purpose, 50 patients with stage 2 breast cancer from Kerman city that completed chemotherapy courses and undergoing therapy with tamoxifen recruited and randomly divided into two groups: exercise (n = 30) and control (n = 20). Training group performed endurance training for 8 weeks with intensity between 40 to 55 percent of target heart rate. Before and after the exercise protocol, blood samples were collected from both groups and serum levels of IL-10 and IL-17 were measured using ELISA kit from Booster company. Analysis of covariance were used for detecting any alteration in variables.

**Results:** Data showed a significant decrease in serum levels of IL-17 (F=2.37, p=0.015) in exercised group against control group, whereas no significant difference in level of IL-10 (F=2.62, p=0.113) was observed between control and exercise groups.

**Conclusion:** Regular moderate exercise training has anti-inflammatory and cytokine modulatory effects and through reducing serum levels of IL-17 and modulation of IL-10, plays an important role in improving the condition of patients with breast cancer.

**Key words:** Inflammation, Endurance training, Breast cancer, IL-17, IL-10