http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543

Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology
?????/????? ?????
Volume ?, Number ?
?-??

Original Article Open Access

Investigating the Relationship between Spleen Weight and Cancer Morphology in Response to Aerobic Training in Mice with Breast Cancer

Elham Shahabpour[1*], Mohamad Amin Delavari [1], Babak Ebadi Shir Mard[1]

Receive 2023 February 24; Accepted 2023 April 30

Abstract

Aim: Inflammation plays a role in the development of breast cancer. However, the anti-inflammatory effects of exercise in breast cancer are still unclear. The purpose of the present study was to investigate the relationship between spleen weight and cancer morphology in response to aerobic training in mice with breast cancer. **Methods**: 20 BALB/c mice were randomly allocated into two groups: tumor-control (n=10) and tumor-training (n=10) groups. The tumor-training group ran on the treadmill for 6 weeks, 5 days a week,Tumor volume, spleen weight, tumor necrosis weight and heart weight were measured at the end. For experiment and data analysis, independent t test and ANOVA test with repeated measurements and Pearson's correlation test at significance level of 0.05 were used. **Results**: The results showed that the spleen weight of the tumor-control group increased compared to the tumor-training group (p=0.029). Weekly changes in tumor volume showed a significant increase in this variable in the tumor-control group compared to the tumor-training group (p=0.001). Also, the weight of the heart in the tumor-training group showed a significant increase compared to the tumor-control rats (p=0.005). The weight of necrosis in the tumor tissue in the tumor-training group was increased compared to the rats in the tumor-control group (p=0.001). **Conclusions** This highlights the potential therapeutic value of exercise as a complementary approach to cancer treatment and underscores the importance of understanding the exercise-induced transcriptional changes in the spleen for the development of novel cancer therapies.

Keywords: Aerobic training, Breast Cancer morphology, Inflammation, Spleen weight.

Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. Assistant professor of Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities Sciences, University of Hormozgan, Bandar Abbas, Iran.

***(corresponding author)**
(e.shahabpour@hormozgan.ac.ir)

Cite as: Shahabpour, Elham. Delavari, Mohamad Amin. Ebadi Shir Mard, Babak. Investigating the Relationship between Spleen Weight and Cancer Morphology in Response to Aerobic Training in Mice with Breast Cancer. Applied Health Studies in Sport Physiology. ?????; ?(In press): ?-??.
Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University
Journal ISSN (online): 2676-6507
Access Type: Open Access
DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543
DOR:

In Press

Copyright ©The authors

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543

Extended abstract

Background

Breast cancer ranks among the most prevalent cancers in women globally, with chronic inflammation recognized as a critical driver of its initiation and progression through multiple stages. Despite increasing research, the precise anti-inflammatory effects of physical exercise on breast cancer remain elusive, warranting further exploration. This study aimed to investigate the association between spleen weight, a surrogate marker for systemic inflammation, and breast cancer morphology in response to aerobic treadmill training in a murine model. It sought to determine whether such exercise could suppress tumor advancement by alleviating inflammation and evaluate spleen weight's reliability as an indirect indicator of this process. Additionally, the research examined tumor morphological changes—namely volume, weight, and necrosis—alongside exercise-induced alterations in heart weight as a measure of training efficacy, aiming to elucidate exercise's potential as a complementary therapeutic strategy in breast cancer management.

Materials and Methods

The present experimental study was conducted as an experimental and control group. This experimental study utilized 20 female BALB/c mice, aged 6-8 weeks and weighing 17-18 grams, sourced from the Pasteur Institute of Iran and transferred to animal laboratory.

Experimental design

The present experimental study was conducted as an experimental and control group. All animal experiments were done according to ethical guidelines and license of Shiraz University of Medical Sciences is done. (REC.HUMS.IR 1402.265).

Training protocol

Breast cancer induction: . Estrogen-dependent MC4-L2 breast cancer cells, obtained from Iran's Cancer Institute, were cultured in vitro to a density of 10 million cells per milliliter in phosphate-buffered saline (PBS). Following anesthesia with ketamine (10 mg/kg) and xylazine (1 mg/kg), 1 million cells were injected subcutaneously into the right thigh of each mouse.

Aerobic treadmill protocol: After two weeks, palpable tumors emerged, mice were randomly allocated into two groups: tumor-training (n=10) and tumor-control (n=10), initiating a 6-week aerobic treadmill protocol for the training group, conducted 5 days per week. The regimen began with a one-week acclimatization phase at 10 meters per minute for 20 minutes, progressing to 12 meters per minute for 25 minutes in week one, and reaching 20 meters per minute for 55 minutes by weeks five and six. The control group remained sedentary.

Extraction of laboratory animal tissue: To collect the samples, the animals were anesthetized with a combination of xylazine (10 mg/kg) and ketamine (80 mg/kg) by intraperitoneal injection. Then the brain was removed with utmost care by cutting the skull of the animal. The brain was then washed in physiological serum. The other samples were immediately frozen using liquid nitrogen and transferred to the freezer at -80 for further measurements.

Assessment of studied factors: Tumor volume was measured weekly using a digital caliper, calculated via the formula $V=\pi/6(w\times L)$, as described by Jones et al. (2010). Forty-eight hours post-final session, mice were euthanized, and spleen, heart, tumor, and necrosis weights were recorded using a high-precision German digital scale (four-decimal accuracy). The heart-to-body weight ratio assessed training effectiveness. Environmental conditions included a temperature of 22-24°C, 45% humidity, and a 12-hour light-dark cycle, with ad libitum access to standard chow and water.

Statistical analysis

Data analysis employed SPSS-26, using independent t-tests, repeated-measures ANOVA for tumor volume trends, and Pearson correlation for spleen-tumor weight relationships, with significance set at $P<0.05$.

Results

The study yielded significant findings across multiple parameters, highlighting exercise's impact. Spleen weight in the tumor-control group averaged 27±0.08 milligrams, significantly exceeding the tumor-training group's 18±0.057 milligrams (P=0.029), suggesting aerobic training reduced systemic inflammation. Tumor volume at week six reached 522.95±155.63 cubic millimeters in the control group, far greater than the training group's 288.18±111.51 cubic millimeters (P=0.001), indicating exercise curtailed tumor growth. The tumor growth ratio (week six divided by week one) was 12.82±3.29 in controls versus 7.39±2.38 in the training group (P=0.001), reinforcing slower progression with training. Initial tumor volumes were statistically similar (control: 38.16±6.63 mm^3; training: 41.01±5.94 mm^3; P=0.326),

In press

Copyright ©The authors

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543

but weekly trends showed a steeper increase in controls. Tumor weight was higher in the control group at 28±0.057 grams compared to 20±0.08 grams in the training group (P=0.005), consistent with volume data. Necrosis weight in tumor tissue rose significantly in the training group to 19±0.056 milligrams versus 10±0.026 milligrams in controls (P=0.001), suggesting exercise enhanced tumor cell death. Heart weight increased in the training group to 125±0.026 milligrams from 101±0.006 milligrams in controls (P=0.005), with the heart-to-body weight ratio also higher (5.0±5.3 mg/g vs. 6.8±1.1 mg/g; P=0.001), reflecting cardiovascular adaptation. Body weight in the training group (26.0088±0.0066 g) slightly exceeded controls (26.0026±0.0007 g) (P=0.022), despite increased food intake, hinting at metabolic adjustments. Pearson correlation revealed a robust spleen-tumor weight relationship in the training group (r=0.724, P=0.042) versus a weaker link in controls (r=0.315, P=0.448), underscoring inflammation's role in tumor dynamics modulated by exercise. Weekly tumor volume measurements, plotted via Excel, showed consistent growth in both groups, yet the training group exhibited a significantly attenuated rate, aligning with reduced inflammation and tumor burden. These findings collectively demonstrate aerobic training's multifaceted benefits in this breast cancer model.

Discussion

This study establishes that regular aerobic treadmill training markedly suppresses breast cancer progression in the MC4-L2 mouse model. The training group displayed reduced spleen weight, reflecting diminished systemic inflammation, alongside lower tumor volume, decreased tumor weight, and increased necrosis, collectively evidencing exercise's anti-inflammatory and anti-tumorigenic properties. Elevated heart weight and an improved heart-to-body weight ratio confirmed the training protocol's physiological efficacy. These results position aerobic exercise as a promising complementary intervention in breast cancer management, likely mediated by its capacity to modulate systemic inflammation and the tumor microenvironment. The stronger spleen-tumor weight correlation in the training group further highlights inflammation's critical role in tumor suppression via exercise. However, the underlying molecular mechanisms remain incompletely understood, necessitating additional research to fully harness exercise's therapeutic potential in clinical applications.

Article message

Regular aerobic exercise offers substantial promise as a complementary strategy in breast cancer management. This study demonstrates its ability to reduce systemic inflammation, as shown by decreased spleen weight, and enhance tumor morphology—lower volume, reduced weight, and increased necrosis—effectively slowing cancer progression in a mouse model. These findings advocate integrating structured physical activity into conventional treatment plans to optimize patient outcomes, emphasizing exercise's anti-inflammatory and anti-tumor benefits. Further investigation into its molecular mechanisms is essential to refine its role in cancer therapy.

In press

Copyright ©The authors

JAHSSP

http://jahssp.azaruniv.ac.ir/

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال ?، شماره ؟ ؛

؟ و ؟ ؟؟؟؟؛ صفحات ؟-؟؟

Open Access

مقاله پژوهشی

بررسی ارتباط بین وزن طحال و مورفولوژی سرطان در پاسخ به تمرینات هوازی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان

الهام شهاب پور[1*]، محمد امین دلاوری[1]، بابک عبادی شیر مرد[1]

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۲/۱۰

چکیده

هدف: التهاب در پیشرفت سرطان پستان نقش دارد. با این حال، اثرات ضد¬التهابی ورزش در سرطان پستان هنوز نامشخص است. بنابراین پژوهش حاضر با هدف بررسی ارتباط بین وزن طحال و مورفولوژی سرطان در پاسخ به تمرینات هوازی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان انجام پذیرفت. **روش پژوهش:** ۲۰ بیست سر موش BALB/c به طور تصادفی به دو گروه تومور-تمرین (۱۰ سر) و تومور-کنترل (۱۰ سر) تقسیم شدند. گروه تومور-تمرین به مدت ۶ هفته، ۵ روز در هفته بر روی نوارگردان دویدند. حجم تومور به صورت هفتگی، وزن طحال، وزن نکروز تومور و وزن قلب در انتها اندازه¬گیری شد. جهت تجزیه و تحلیل داده از آزمون تی مستقل و آزمون تحلیل واریانس با اندازه گیری های مکرر و آزمون همبستگی پیرسون در سطح معناداری ۰/۰۵ استفاده شد. **یافته‌ها:** نتایج مطالعه نشان داد در گروه تومور-کنترل در مقایسه با گروه تومور-تمرین وزن طحال (p=۰/۰۲۹) و حجم تومور (p=۰/۰۰۱) افزایش معنادار و وزن نکروز بافت تومور (p=۰/۰۰۱) کاهش معنادار را نشان داد. همچنین وزن قلب در گروه تومور-تمرین نسبت به گروه تومور-کنترل افزایش معناداری را نشان داد (p=۰/۰۰۵). **نتیجه‌گیری:** ورزش احتمالا بتواند با کاهش التهاب سیستمی و عوامل التهابی در سلول های توموری منجر به ایجاد آپوپتوز و مرگ سلول‌های توموری و کاهش رشد تومور و بهبود وضعیت بیمار شود. این امر ارزش درمانی بالقوه ورزش را به عنوان یک رویکرد مکمل برای درمان سرطان برجسته می‌کند و بر اهمیت درک تغییرات رونویسی ناشی از ورزش در طحال برای توسعه درمان‌های جدید سرطان تأکید می‌کند.

واژه‌های کلیدی: تمرینات هوازی، مورفولوژی سرطان پستان، التهاب، وزن طحال.

نحوه ارجاع: شهاب پور، الهام. دلاوری، محمد امین. عبادی شیر مرد، بابک." بررسی ارتباط بین وزن طحال و مورفولوژی سرطان در پاسخ به تمرینات هوازی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ؟؟؟؟؛ ؟ (؟)،؟-؟؟.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۲۶۷۶

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543

DOR: 20.1001.

با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www .jahssp.azaruniv.ac.ir/. مشاهده کنید

۱. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه هرمزگان، بندرعباس، ایران.

(نویسنده مسئول):

(e.shahabpour@hormozgan.ac.ir)

In press

Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین و اصلی‌ترین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان در سراسر جهان است (۱). التهاب مزمن نقش مهمی در ایجاد، پیشرفت و عود سرطان پستان دارد (۲،۳). در واقع، یک وضعیت التهابی مزمن نه تنها با تأثیر بر تکثیر سلولی، بقا، تهاجم و متاستاز، پیشرفت تومور را تقویت می‌کند (۲،۳،۴)، بلکه عملکرد سیستم ایمنی را نیز مهار می‌کند (۵). با توجه به اینکه خود سرطان و عوارض جانبی درمان‌ها (مانند شیمی‌درمانی) می‌توانند سطح نشانگرهای زیستی التهابی (مثلاً اینترلوکین ۶[۱] فاکتور نکروز تومور آلفا[۲] و پروتئین واکنشی C[۳]) را افزایش دهند (۶)، با این‌حال بازماندگان سرطان پستان در معرض خطر افزایش یافته پیشرفت سرطان و مرگ و میر هستند (۷،۸). پارامترهای تشخیص مورفولوژی سرطان پستان شامل اندازه تومور، درجه تومور، وضعیت مثبت یا منفی بودن نشانگرهای Ki8 [۴]ایمنوهیستوشیمی نظیر گیرنده‌های استروژن (۹)، گیرنده‌های پروژسترون (۱۰)، گیرنده نوع ۲ فاکتور رشد اپیدرمال انسانی[۵] (HER2) و نشانگر می‌باشد (۱۱). در نتیجه، استراتژی‌هایی برای بهبود وضعیت التهابی مورد نیاز است که ممکن است محیط حمایتی کمتری برای پیشرفت سرطان فراهم کند و منجر به کاهش خطر عود و مرگ و میر در بازماندگان سرطان پستان شود. طحال، بزرگترین اندام لنفاوی، با کنترل خون‌سازی و پاسخ‌های ایمنی، نقش مهمی در تعدیل خطر سرطان ایفا می‌کند (۱۲). بزرگ شدن طحال ناشی از سرطان با تغییراتی در خون‌سازی میزبان همراه است که با لکوسیتوز، لنفوپنی و گرانولوسیتوز مشخص می‌شود (۱۳). ریزمحیط تومور با افزایش گسترش سلول‌های سرکوبگر مشتق از میلوئید[۶](MDSCs) در مغز استخوان، طحال و غدد لنفاوی از طریق تولید فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت[۷] (G-CSF) (۱۳،۱۴) بر بزرگ شدن طحال تأثیر می‌گذارد. در طول واکنش‌های التهابی مختلف از جمله عفونت و سرطان، طحال به عنوان یک بافت ایمنولوژیک شروع به پاسخ ایمنی به سمت بافت‌های خاص نیازمند به کاهش التهاب می‌کند (۱۵). وزن طحال با پیشرفت تومور تغییر می‌کند و ممکن است پیش‌بینی‌کننده روند عود تومور باشد. در واقع تومورها با ایجاد یک ریزمحیط سرکوب‌کننده سیستم ایمنی که باعث تحمل ایمنی می‌شود، از نظارت سیستم ایمنی فرار می‌کنند (۱۶). از طرفی طحال ارگان بسیار مهمی برای هماتوپویزیز و تحمل ایمنی تومور محسوب می‌شود (۱۷). این ریزمحیط تومور حاوی سلول‌های سرکوبگر ایمنی مختلف، از جمله ماکروفاژهای مرتبط با تومور[۸](TAMs)، سلول‌های سرکوبگر مشتق از میلوئید (MDSCs) و نوتروفیل‌های مرتبط با تومور است که به تحمل ایمنی و پیشرفت تومور کمک می‌کنند (۱۷،۱۸،۱۹). ارتباط وزن و حجم طحال در پیشرفت تومور نامشخص است. اگرچه کاهش حجم طحال در بیماران مبتلا به سرطان ریه که تحت شیمی رادیوتراپی قرار می‌گیرند، مشاهده شده است (۲۰).

با توجه به نقش مهم طحال در پیشرفت سرطان، درک تغییرات رونویسی رخ داده در داخل اندام برای توسعه استراتژی‌های درمانی مؤثر بسیار مهم است. این تغییرات رونویسی، بزرگ شدن طحال ناشی از سرطان، پاسخ ایمنی و خون‌سازی را تعدیل می‌کنند که همگی پیامدهای عمده‌ای برای رشد و متاستاز تومور دارند (۲۱،۲۲). درک جامع از مکانیسم‌های مولکولی زیربنایی این تغییرات رونویسی برای روشن شدن سهم طحال در پیشرفت سرطان و شناسایی اهداف درمانی بالقوه ضروری است. در این زمینه، ورزش به عنوان یک تعدیل‌کننده بالقوه برای پروفایل رونویسی طحال ظهور کرده است، و مطالعات نشان دهنده تأثیر عمیق آن بر عملکرد سیستم ایمنی هستند (۲۲،۲۳). ورزش نه تنها بسیج و توزیع مجدد سلول‌های کشنده طبیعی (NK) را از طحال به ریزمحیط تومور افزایش می‌دهد (۲۴) و پاسخ ایمنی ضد تومور را تقویت می‌کند، بلکه با کاهش تولید MDSCهای پیش توموری در طحال و افزایش بسیج سلول‌های ایمنی ضد توموری از طحال به گردش خون، طحال بزرگ شده ناشی از سرطان را نیز کاهش می‌دهد (۲۵). این موضوع نقش بالقوه ورزش را در تعدیل عملکرد طحال در طول پیشرفت سرطان برجسته می‌کند. در این راستا، توبیاس و همکاران در سال ۲۰۲۳، نشان دادند تمرین هوازی بیان ژن فاکتور پلاکت ۴ (Pf4[۹]) در تومور روده بزرگ موشی مدل CT26 و طحال همراه با اسپلنومگالی[۱۰]را تعدیل می‌کند و در موش‌های تمرین کرده حامل تومور در مقایسه با موش‌های تمرین نکرده، سطح بیان ژن Pf4 را در تومور و طحال کاهش داده است (۲۶). کوین و همکاران در سال ۲۰۲۳ نشان دادند انجام یک دوره ۲۸ روزه تمرین مقاومتی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان رده سلولی 4T1، به تنهایی تأثیر کمی بر کاهش بزرگ شدن طحال داشت (۲۷). در این تحقیق اگرچه تمرین ورزشی به تنهایی نتوانست اسپلنومگالی طحال را کاهش دهد، اما تمرین ورزشی توانست کاهش اسپلنومگالی را پس از تجویز داروی شیمی درمانی افزایش دهد (۲۷). این امر ارزش درمانی بالقوه ورزش را به عنوان یک رویکرد مکمل برای درمان سرطان برجسته می‌کند و بر اهمیت درک

۱. IL-6
۲. TNF-α
۳. CRP
۴. Kiel-8
۵. Human Epidermal growth factor Receptor 2
۶. Myeloid-derived suppressor cells
۷. granulocyte colony-stimulating factor
۸. Tumor-associated macrophage
۹. platelet factor 4
۱۰: splenomegaly

In Press

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

JAHSSP

http://jahssp.azaruniv.ac.ir/

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543

تغییرات ناشی از ورزش در طحال برای توسعه درمان‌های جدید سرطان تأکید می‌کند. لذا پژوهش حاضر با هدف بررسی ارتباط بین وزن طحال و مورفولوژی سرطان در پاسخ به تمرینات هوازی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان انجام پذیرفت.

روش پژوهش

طرح تحقیق: پژوهش حاضر از نوع تجربی به صورت گروه آزمایش و کنترل انجام شد. تعداد ۲۰ سر موش بالب‌سی ماده (شش تا هشت هفته ایی با میانگین توده بدنی ۱۷-۱۸گرم) از موسسه پاستور خریداری شد و به حیوانخانه منتقل شدند. دمای اتاق نیز بین درجه ۲۴-۲۲ درجه سلسیوس و رطوبت ۴۵٪ با استفاده از رطوبت‌سنج و یک دستگاه بخور حفظ شد. برای تطابق فیزیولوژیک موش‌ها، دوره ۱۲ ساعته تاریکی-روشنایی رعایت شد. غذای حیوانات شامل آب و غذای معمول موش به صورت آزاد و در اختیار تا پایان پروتکل در دسترس موش‌ها قرار گرفت. در این پژوهش کلیه موارد اخلاق در پژوهش و و الزامات اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت و مورد تایید کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی شیراز قرار گرفت (IR.HUMS.REC.1402.265).

روش القا تومور: مطالعه حاضر با استفاده از رده سلول کارسینمای وابسته به استروژن MC4-L2 از مرکز تحقیقات سرطان انستیتوکانسر ایران انجام شد. سلول‌ها در محیط آزمایشگاهی به منظور دستیابی به میزان معینی از سلول کشت داده شدند و پس از آن که تعداد سلول به اندازه مورد نیاز رسید، سوسپانسیون سلولی با تراکم ۱۰ میلیون در هر میلی‌لیتر بافر PBS تهیه شد. سپس به هر موش بالب‌سی ماده پس از بی‌هوشی با دوز مناسب کتامین و زایلوزین (۱۰ میلی‌گرم به ۱ میلی‌گرم)، یک میلیون سلول به شکل زیر جلدی به ناحیه بالای ران سمت راست تزریق شد (۲۸). در حدود دو هفته پس از تزریق سلول‌های توموری، تومور در محل تزریق قابل لمس شد.

پروتکل تمرین: پس از پیدایش تومور، پروتکل تمرین پس از یک هفته آشناسازی به صورت دویدن بر روی نوارگردان با سرعت ۱۰ متر در دقیقه، به مدت ۲۰ دقیقه و ۵ روز در هفته انجام شد (جدول شماره ۱). سپس موش‌ها به شکل تصادفی به دو گروه ۱۰تایی تومور-تمرین و تومور-کنترل تقسیم شدند. یک گروه پروتکل تعدیل شده تمرینات استقامتی (۲۹)، به مدت شش هفته مطابق جدول شماره ۱ انجام دادند و گروه کنترل به زندگی طبیعی خود ادامه دادند. پروتکل تمرین استقامتی طی ۶ هفته از ۲۵ دقیقه با شدت ۱۲ متر در دقیقه در شروع پروتکل به ۵۵ دقیقه و شدت ۲۰ متر در دقیقه در ۲ هفته آخر مطالعه رسید، بر اساس این پروتکل سرعت و مدت زمان تمرینات در طول پروتکل تمرین استقامتی به طور تدریجی افزایش یافت. در طول دوره تمرین به منظور جلوگیری از ایجاد استرس برای موش‌ها حین دویدن بر روی نوارگردان شوکر دستگاه قطع گردید. از آنجایی که در تمرین روی نوارگردان، شدت و مدت زمان تمرین به راحتی تحت کنترل و دستکاری پژوهشگر می-باشد، در پژوهش حاضر، از این نوع تمرین استفاده شد.

جدول۱. پروتکل تمرین استقامتی اجرا شده برای گروه تمرین پس از سرطانی شدن آزمودنی‌ها

دوره تمرین	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	تکرار (روز در هفته)
یک هفته آشناسازی	۱۰	۲۰	۵
هفته اول	۱۲	۲۵	۵
هفته دوم	۱۴	۳۰	۵
هفته سوم	۱۶	۳۵	۵
هفته چهارم	۱۸	۴۵	۵
هفته پنجم و ششم	۲۰	۵۵	۵

روش اندازه‌گیری شاخص‌ها: پس از تزریق سلول‌های سرطانی و پیدایش تومور، هر هفته حجم تومور در دو بعد اندازه گیری شد. بزرگترین بعد تومور به عنوان طول (L) تومور در نظر گرفته شد و بعد دیگر (در زاویه ۹۰ درجه) به عنوان عرض (W) تومور در نظر گرفته شد. سپس در هر دو گروه هر هفته یک بار، طول و عرض تومور توسط کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری و با استفاده از فرمول جونز و همکاران {$V= \pi/6 (w \times L)$} میزان آن تعیین شد (۳۰). عدد محاسباتی روز آخر تقسیم بر روز اول شد تا میزان نهایی حجم تومور و متغیر نسبت رشد تومور در هر دو گروه به دست آید. در طول دوره مطالعه وزن بدن موش‌ها به صورت هفتگی ثبت شد. در پایان برنامه تمرین و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها برای سنجش متغیرهای پژوهشی قربانی شدند. به منظور اندازه‌گیری سطوح متغیرها، بلافاصله بافت تومور، بافت قلب و بافت طحال برداشته و وزن آنها با ترازوی دیجیتال چهار صفر ساخت کشور آلمان اندازه گیری شد، همچنین قسمت مرکزی تومور (نکروز) وزن شد و سپس حذف گردید. نسبت وزن قلب به وزن بدن به عنوان شاخص کارایی تمرین در نظر گرفته شد. این شاخص از تقسیم وزن قلب به وزن بدن موش‌ها محاسبه گردید.

In Press

Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

تجزیه و تحلیل آماری: تمام داده‌ها به صورت میانگین±خطای‌استاندارد میانگین ارائه شده است. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم افزار SPSS-26 و آزمون آماری تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر برای تجزیه و تحلیل حجم تومور و از آزمون تی‌مستقل برای تفاوت بین‌گروهی وزن قلب، وزن طحال و وزن بافت نکروز تومور و وزن بدن استفاده شد. برای تحلیل همبستگی بین وزن طحال و وزن تومور در هفته آخر از روش آماری همبستگی پیرسون استفاده شد. همچنین از نرم افزار EXCEL برای ترسیم نمودارها استفاده شد. سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

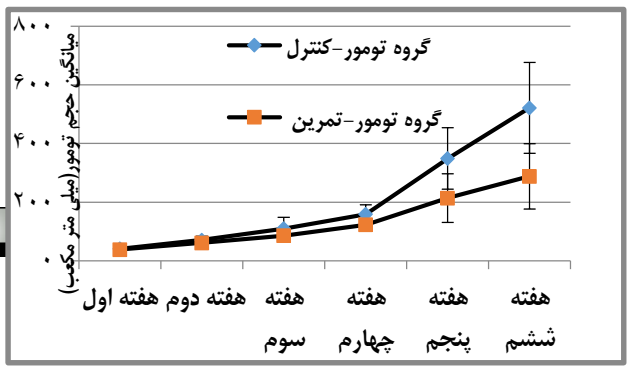
میانگین وزن طحال، وزن قلب و وزن تومور و وزن نکروز بافت تومور در گروه‌های مطالعه در جدول شماره ۲ ارائه شده است. در پایان شش هفته مطالعه، وزن طحال موش‌های گروه تومور–کنترل در مقایسه با موش‌های گروه تومور–تمرین به طور قابل توجهی افزایش یافت (P=0.029). در شروع مطالعه حجم اولیه تومور در دو گروه تومور–تمرین و گروه تومور–کنترل تقریباً برابر بود. یافته‌های بدست آمده از حجم تومور، روند رو به رشد تومور در شش هفته تمرین هوازی بر نوارگردان را نشان می‌دهد و رشد تومور در هر دو گروه در حال افزایش است. اما نتایج حاصل از بررسی تغییرات هفتگی حجم تومور در پایان هفته ششم نسبت به هفته اول در موش‌های حامل تومور، افزایش معنادار این متغیر را در گروه تومور–کنترل در مقایسه با گروه تومور–تمرین نشان داد (P=0.001). همچنین نتایج همبستگی بین وزن طحال و وزن تومور، ارتباط این دو شاخص را در گروه‌های مورد مطالعه نشان داد، که میزان این همبستگی در گروه تومور–تمرین (P=0.042) و نسبت به گروه تومور–کنترل (P=0.448) معنادار و بیشتر بود. وزن قلب موش‌های گروه تومور–تمرین در مقایسه با موش‌های تومور–کنترل به طور قابل توجهی افزایش یافت (P=0.005). همچنین وزن نکروز در بافت تومور موش‌های گروه تومور–تمرین در مقایسه با موش‌های گروه تومور–کنترل افزایش یافت (P=0.001) (جدول شماره ۲).

جدول ۲ : میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای پژوهش و مقادیر ارزش p در دو گروه تومور–تمرین و تومور–کنترل.

متغیرها		میانگین و انحراف استاندارد		P value
		گروه تومور–کنترل	گروه تومور–تمرین	
وزن قلب (mg)		۰/۱۰۱± ۰/۰۰۶	۰/۰۲۶ ۰/۱۲۵±	*۰/۰۰۵
وزن طحال (mg)		۰/۲۷± ۰/۰۸	۰/۱۸± ۰/۰۵۷	* ۰/۰۲۹
وزن تومور (g)		۰/۲۸± ۰/۰۵۷	۰/۲۰± ۰/۰۸	*۰/۰۰۵
وزن بدن (g)		۰/۰۰۰۷ ۰/۰۰۲۶±	۰/۰۰۶۶ ۰/۰۰۸۸±	* ۰/۰۲۲
وزن نکروز (mg)		۰/۰۱۹± ۰/۰۵۶	۰/۰۲۶ ۰/۰۱۰±	* ۰/۰۰۱
وزن قلب/وزن بدن ($mg\ g^{-1}$)		۶/۱±۸/۱	۵/۵±۰/۳	* ۰/۰۰۱
حجم تومور	هفته اول (mm^3)	۳۸/۱۶± ۶/۶۳	۴۱/۰۱± ۵/۹۴	* ۰/۳۲۶
	هفته ششم (mm^3)	۱۵۵/۶۳ ۵۲۲/۹۵±	۱۱۱/۵۱ ۲۸۸/۱۸±	* ۰/۰۰۱
هفته ششم تقسیم بر هفته اول		۱۲/۸۲± ۳/۲۹	۷/۳۹± ۲/۳۸	* ۰/۰۰۱
همبستگی				
وزن طحال و وزن تومور	گروه تومور–تمرین	r=۰/۷۲۴		* ۰/۰۴۲
	گروه تومور–کنترل	r=۰/۳۱۵		۰/۴۴۸

*تفاوت معناداری بین گروه تومور–تمرین و گروه تومور–کنترل. سطح معناداری P≤0.05 در نظر گرفته شده است.

روند تغییرات حجم تومور در دو گروه تومور–تمرین و تومور–کنترل در طول پژوهش حاضر به صورت هفتگی نشان داده شده است (نمودار ۱).



In Press

JAHSSP

http://jahssp.azaruniv.ac.ir/

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543

بحث

در مطالعه حاضر، نشان داده شد که تمرین هوازی، رشد تومور را در مدل‌های موشی سرطان **MC4-L2** کاهش می‌دهد. همچنین نشان داده شد در پایان شش هفته تمرین هوازی، وزن طحال، وزن و حجم تومور در موش‌های گروه تومور–تمرین در مقایسه با گروه تومور–کنترل به طور قابل توجهی کاهش یافت. نشان داده شد وزن قلب و وزن نکروز در گروه تومور–تمرین در مقایسه با گروه تومور–کنترل به طور قابل توجهی افزایش یافت.

ازآنجایی که مکانیسم‌های درگیر در پیشگیری سرطان پستان ناشی از ورزش هنوز به طور کامل مشخص نشده است، مطالعات اپیدمیولوژیک اخیر پیشنهاد کرده‌اند که اثرات ضد التهابی ورزش ممکن است در پیشگیری از بروز و پیشرفت سرطان پستان نقش داشته باشد (۳۱،۳۲). مطالعه حاضر بررسی رابطه بین یک دوره فعالیت ورزشی و التهاب سیستمیک در ارتباط با پیشرفت سرطان پستان را نشان داد و وزن طحال به عنوان معیار غیرمستقیم التهاب مورد بررسی قرار گرفت. داده-های پژوهش حاضر نشان داد که تفاوت معناداری در وزن طحال در بین دو گروه مطالعه وجود دارد و وزن طحال در گروه تومور–کنترل به طور قابل توجهی افزایش یافت که می‌تواند دال برکاهش التهاب سیستمیک در نمونه‌های تمرینی در مقایسه با گروه کنترل باشد که با کاهش معنادار وزن طحال در گروه تمرین همراه بود. درک اثر فعالیت جسمانی بر پیامدهای سرطان به روشن کردن سازوکارهایی که ورزش بر آن اثر دارد، نیاز دارد. سازوکارها و اثرات مفید ورزش بر فرایند سرطان پستان بسیار پیچیده و چند وجهی است. ورزش از طریق کاهش التهاب می‌تواند در درمان و بهبود سرطان ایفای نقش کند. التهاب با مراحل مختلف درگیر در گسترش و رشد تومور مرتبط است و ورزش از طریق اثرات ضدالتهابی می‌تواند به عنوان یک کمک درمان در سرطان پستان موثر باشد (۳۳). امروزه از تمرینات ورزشی به عنوان عامل موثر در پیشگیری از بیماری‌های التهابی مزمن یاد می‌شود. تمرینات بدنی با شدت متوسط با تقویت سیستم ایمنی و رهایی مایوکاین‌ها نقش ویژه‌ای در پیشگیری از بروز بیماری‌های التهابی از جمله سرطان پستان دارد. ورزش باعث کاهش درصد چربی بدن، کاهش چاقی و افت التهاب سیستمی با درجه پایین می‌شود. از آنجا که هر کدام از این عوامل در پاتوژنز سرطان نقش دارند، تمرینات ورزشی پتانسیلی بالقوه در پیشگیری از سرطان دارد (۳۴). تمرینات ورزشی همچنین نقش موثری در پیشگیری از بروز بیماری‌های متابولیکی و التهابی دارند و در این نکته تقریباً همه پژوهشگران هم‌راستا می‌باشند. مسلماً فعالیت بدنی از طریق تولید مایوکاین‌های مختلف از بافت عضلانی نقش موثری در سلامتی بدن و سایر ارگان‌ها دارد (۳۵).

از طرفی مطالعات تأثیرات متفاوتی از شدت و مدت ورزش بر پیشرفت سرطان را نشان داده‌اند. پروتکل تمرینی مطالعه حاضر ، ما را بر روشن کردن اثرات درمانی و پیشگیرانه بالقوه تمرین ورزشی بر رشد تومور و بزرگ شدن طحال ناشی از سرطان پستان هدایت کرده است. این یافته‌ها با مطالعات قبلی که نشان می‌دهند تمرین ورزشی مرتبط یا غیر مرتبط با درمان‌های دارویی می‌تواند پیشرفت تومور را کند کند، سازگار است (۶،۳۷،۳۸). همچنین مطالعات اخیر اثرات مفید ورزش بر اسپلنومگالی ناشی از سرطان را نشان داده‌اند (۶،۲۵). بعلاوه، در پژوهش حاضر کاهش وزن طحال در گروه تومور–تمرین در مقایسه با گروه تومور–کنترل مشاهده شد که خود می‌تواند یکی از عوامل کاهش عوامل التهابی در بدن محسوب گردد. بنابراین بنظر می‌رسد در پژوهش حاضر با توجه به تاثیرات مثبت و بالقوه فعالیت ورزشی بر عوامل التهابی و سایتوکاین‌های مرتبط، منجر به تعدیل التهاب سیستمیک و التهاب محیط تومور پس از یک دوره پروتکل ورزشی هوازی شده است. همچنین یافته‌های ما نشان داد که ورزش می‌تواند پیشرفت تومور (حجم تومور) را در این مدل موشی کاهش، و وزن نکروز تومور را افزایش دهد و این اثرات ممکن است، حداقل تا حدی، با کاهش التهاب سیستمیک ناشی از کاهش وزن طحال به عنوان یک نشانگر غیرمستقیم التهاب سیستمیک نسبت داده شود، اگر چه فاکتورهای التهابی به عنوان یکی از محدودیت‌های تحقیق مورد اندازه‌گیری قرار نگرفت.

همسو با داده‌های حاصل از حجم تومور و بزرگ شدن طحال در پژوهش حاضر، ونربرگ و همکاران (۲۰۲۰) کاهش رشد تومور در مدل موشی سرطان پستان و افزایش سیستم ایمنی را پس از ۴ هفته تمرین ورزشی، که شامل دویدن روی نوارگردان با سرعت ۱۸ متر در دقیقه، ۳۰ دقیقه در هر جلسه، ۵ روز در هفته و از روز ۸ پس از کاشت سلول سرطانی (زمانی که تومورها قابل لمس شدند)، نشان دادند (۶). در این تحقیق در موش‌های تحت درمان با ورزش در مقایسه با گروه کنترل بی‌تحرک رشد تومور به طور قابل توجهی کندتر و طحال‌های کوچک‌تری مشاهده شد (۶). کوون همکاران (۲۰۲۵) اثرات ۸ هفته تمرین با شدت متوسط، پنج بار در هفته با استفاده از نوارگردان که شامل ۱۰ دقیقه گرم شدن با سرعت ۵ متر در دقیقه و و فعالیت اصلی ۳۰ دقیقه‌ای با سرعت ۱۳ متر در دقیقه و ۱۰ دقیقه سرد کردن با سرعت ۵ متر در دقیقه در مدل موش سرطان پستان با تزریق سلول‌های **4T1** بررسی کردند و نشان دادند ورزش با شدت متوسط به تنهایی موجب کاهش رشد و حجم

In press

Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

تومور می‌شود که با نتایج مطالعه حاضر همسو می‌باشد (۳۸). کوین و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که موش‌های حامل تومور پستان از رده سلولی **4T1** دچار اسپلنومگالی شدند و تمرین ورزشی در کاهش آن مؤثر بود که با تحقیق حاضر همسو می‌باشد اما در کاهش حجم تومور ناهمسو بود (۲۷). پین و همکاران (۲۰۱۵) در تأیید یافته‌های ما نشان داده‌اند که شش هفته تمرین ورزشی قبل از تزریق سلول‌های تومور و ۲ هفته تمرین ورزشی پس از تزریق سلول‌های تومور، اسپلنومگالی ناشی از تومور **C26** را کاهش می‌دهد (۳۸). نکته مهم این است که ورزش اسپلنومگالی ناشی از سرطان را به طور مؤثر کاهش می‌دهد (۳۹،۴۰). با این‌حال ناهمسو با مطالعه حاضر، باس و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که ورزش داوطلبانه روی چرخ پس از تزریق سلول توموری، هیچ تغییری در رشد تومور ایجاد نکرد (۴۱). تفاوت‌ها در مدل‌های حیوانی، نوع، شدت، مدت و زمان تمرین نیز احتمالاً در نتایج متفاوت مؤثر است. از یافته‌های پژوهش حاضر مشخص است که فواید ورزش بر تومورزایی با کاهش التهاب مرتبط است، هرچند این مطالعه به این موضوع نمی‌پردازد که آیا این نتیجه تأثیر مستقیم پروتکل تمرین هوازی است یا تأثیر غیرمستقیم فواید ورزش بر حجم تومور و تومورزایی. اما یافته‌های ما نشان داد که ورزش هوازی توانسته است وزن بدن را در موش‌های **BALB/c** در گروه تومور–تمرین کاهش دهد، اگرچه حجم غذای مصرفی در گروه تمرین افزایش یافته است که با اکثر پژوهش‌ها در حیوانات سالم و بیمار مطابقت دارد و شواهدی وجود دارد که رابطه بین تغییرات تعادل انرژی، ترکیب بدن و پیشرفت سرطان پستان را نشان می‌دهد (۴۲). با این حال، پیچیدگی این رابطه، نتیجه‌گیری قطعی در مورد اهمیت نسبی هر یک را دشوار می کند (۴۳). تغییرات در مصرف انرژی و دریافت انرژی می‌تواند اثرات متمایزی بر روی عوامل مختلفی داشته باشد از جمله هورمون‌ها عملکرد ایمنی و بیان ژن غدد پستانی که می‌توانند بر پیشرفت سرطان تأثیر بگذارند و بنابراین احتمالاً اثرات خود را از طرق مختلف تعدیل می‌کنند (۴۴). مکانیسم‌های بیولوژیکی که پیچیدگی این رابطه را بیشتر برجسته می‌کند. در حالی که پژوهش حاضر برای تشخیص اهمیت نسبی این عوامل مرتبط با ورزش در پیشرفت سرطان پستان طراحی نشده است، اما به ادبیات موجود کمک می‌کند که از نقش کاهش وزن بدن به عنوان یک عامل احتمالی، می‌تواند کمک‌کننده باشد. مکانیسم‌های اساسی دیگر ممکن است به نقش عضله اسکلتی در ترشح مایوکین‌هایی اشاره کرد که اثرات ضد التهابی دارند (۴۵). در واقع، مایوکین‌ها (مانند **IL-6**[۱] **IL-10**[۲] آیریزین و **SPARC**[۳] با مهار سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند **TNF-α**[۴] و **IL-1β**[۵] کاهش نفوذ ماکروفاژها در بافت چربی و افزایش تغییر فنوتیپ ماکروفاژ **M1**[۶] به **M2**[۷] به تنظیم عملکرد سیستم ایمنی کمک می‌کنند (۴۶). علاوه بر این، مایوکین‌ها می‌توانند التهاب سیستمیک را از طریق مسیرهایی مانند **NF-κB**[۸] **JAK/STAT**[۹] و **AMPK**[۱۰] تعدیل کنند که همگی در التهاب، متابولیسم و پاسخ‌های ایمنی نقش دارند (۴۷). این مکانیسم‌ها ممکن است به توضیح ارتباط مشاهده شده بین افزایش توده عضلانی و کاهش نشانگرهای التهابی در گردش کمک کنند. در مجموع، یافته‌های این تجزیه و تحلیل به درک ما از چگونگی تأثیر برنامه‌های ورزشی بر نشانگرهای زیستی التهاب و نقش واسطه‌ای بالقوه ترکیب بدن کمک می‌کند، اگرچه تحقیقات بیشتری مورد نیاز است. سازوکار مهم دیگری که در سرطان نشان داده شده است سطح هورمونی، به ویژه در مورد بیان گیرنده استروژن **ER** است، به طوری که به عنوان عامل مهم موثر اثر تمرین ورزشی در جلوگیری از سرطان پستان شناخته شده است (۴۸، ۴۴). استروژن عملکردهای تنظیمی مهمی را در اجزای دیواره رگ انجام می‌دهد که ممکن است به افزایش نفوذپذیری و شدت برخی از التهابات مزمن، بیماری‌های خود ایمنی و همچنین شروع و پیشرفت تومور، به ویژه در تومورهای پستان، اندومتری، تخمدان و پروستات نقش داشته باشد (۴۳). از آنجایی که رده سلولی استفاده شده در پژوهش حاضر از نوع مثبت و وابسته به گیرنده استروژن **MC4-L2** است می‌تواند یکی از دلایل پاسخ مثبت ورزش در کاهش حجم تومور در این مدل سرطان پستان حیوانی باشد.

همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان داد شاخص توده قلبی در گروه تومور–تمرین نسبت به گروه تومور–کنترل افزایش معناداری داشته است که خود گویای موثر بودن پروتکل تمرینی بکار رفته می‌باشد. هم‌راستا با تحقیقات دیگر، نشان داده شده پروتکل ورزش هوازی با تاثیر بر رشد و بقاء میوسیت‌های قلبی و ریمودلینگ قلبی و هایپرتروفی فیزیولوژیک به واسطه مسیرهای پیام‌رسانی سلولی احتمالا موجب تغییرات مشاهده شده در این تحقیقات بوده است (۴۸،۴۹). بنابراین به نظر می‌رسد، در تحقیق حاضر افزایش معنادار شاخص توده قلبی و وزن قلب در پایان پروتکل ورزش هوازی بر روی نوارگردان، به سازگاری با تمرین و تاثیر بر رشد و بقاء میوسیت‌های قلبی، ریمودلینگ قلبی و هایپرتروفی فیزیولوژیک می‌تواند نسبت داده شود. مطالعات پیشین گزارش کردند که شدت ورزش مهمترین عامل تعیین‌کننده برای

۱. Interleukin 6
۲. Interleukin 10
۳. Secreted Protein and Rich in Cysteine
۴. Tumor Necrosis Factor Alpha
۵. Interleukin 1 beta
۶. Macrophage M1
۷. Macrophage M2
۸. Nuclear factor NF-kappa-B
۹. JAK/STAT pathway
۱۰: AMP-activated protein kinase

In Press

Copyright ©The authors

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543

مشاهده اثر حافظتی ناشی از ورزش است. به طور کلی، شدت ورزش بیش از ۷۰ درصد حداکثر ظرفیت هوازی، تومورزایی پستان را مهار می‌کند، در حالی که برخی مطالعات مربوط به ورزش با شدت کمتر از ۳۵ درصد حداکثر ظرفیت هوازی، هم کاهش و هم افزایش در تومورزایی را نشان می‌دهد (۵۰). بنابراین تخمین زده می‌شود که پروتکل نوارگردان مورد استفاده در پژوهش حاضر تقریباً ۷۰٪ VO_{2max} را برای یک ساعت ایجاد کند که با یافته‌هایی که اثر مفید ورزش را بر تومورزایی پستان گزارش کرده‌اند مطابقت دارد.

با وجود یافته‌ی ارزشمند این مطالعه، محدودیت‌هایی نیز وجود دارد که در تحقیقات آینده باید مد نظر قرارگیرد. به منظور تحلیل دقیق‌تر نتایج، اندازه‌گیری سایتوکاین‌های التهابی و پیش‌التهابی در محیط تومور، محیط طحال و نمونه سرم پیشنهاد می‌شود که از محدودیت‌های تحقیق حاضر محسوب می‌شود و مورد اندازه‌گیری قرار نگرفت. پرداختن به این محدودیت‌ها برای تقویت درک نقش ورزش در تعدیل التهاب و پیامدهای سرطان ضروری خواهد بود.

با توجه به مطالب ذکر شده مشخص است ورزش اثرات مفیدی بر درمان سرطان پستان و یا بیماری‌های ثانویه همراه با سرطان دارد. بنابراین بر اساس نتایج پژوهش حاضر، تمرینات منظم هوازی می‌تواند نقش موثری در کاهش حجم تومور و کاهش وزن طحال در مدل موشی **BALB/c** داشته باشد و از آنجایی که تقویت سیستم ایمنی، هدف درمانی برای جلوگیری از رشد تومور می‌باشد، و با توجه به کاهش وزن طحال و التهاب سیستمیک و متعاقبا کاهش حجم تومور، می‌توان ادعا نمود تمرینات منظم ورزشی می‌تواند حداقل در سرطان‌های وابسته به گیرنده استروژن، نقش درمانی داشته باشد.

نتیجه‌گیری

در نهایت، مطالعه حاضر بینش ارزشمندی در مورد اثرات درمانی بالقوه تمرینات هوازی در درمان سرطان از طریق تعدیل حجم و وزن تومور و وزن طحال به عنوان یک نشانگر غیرمستقیم التهاب سیستمیک ارائه می‌دهد. نتایج بدست آمده، اهمیت تحقیقات بیشتر برای اعتبارسنجی این یافته‌ها در نمونه‌های انسانی و بررسی مدت زمان، شدت و نوع بهینه ورزشی که بیشترین مزایا را برای بیماران سرطانی فراهم می‌کند، برجسته می‌کند. علاوه بر این، تحقیقات آینده باید با در نظر گرفتن ویژگی‌های فردی بیمار و انواع سرطان، مسیرهای مولکولی دقیق دخیل در تعدیل التهاب ناشی از ورزش را روشن کرده و پتانسیل تمرین ورزشی را به عنوان یک درمان کمکی برای بیماران سرطانی بررسی کنند.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از کلیه کسانی که در اجرای این پژوهش همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می‌شود.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

Reference

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures. The Society; 2008.

2. Chan DSM, Abar L, Cariolou M, Nanu N, Greenwood DC, Bandera EV, et al. World Cancer Research Fund International: Continuous Update Project-systematic literature review and meta-analysis of observational cohort studies on physical activity, sedentary behavior, adiposity, and weight change and breast cancer risk. Cancer Causes Control. (2019) 30:1183–200. 10.1007/s10552-019-01223-w

3. Rezende LFM, Sa TH, Markozannes G, Rey-Lopez JP, Lee IM, Tsilidis KK, et al. Physical activity and cancer: an umbrella review of the literature including 22 major anatomical sites and 770 000 cancer cases. Br J Sports Med. (2018) 52:826–33. 10.1136/bjsports-2017-098391

4. Liu L, Shi Y, Li T, Qin Q, Yin J, Pang S, et al. Leisure time physical activity and cancer risk: evaluation of the WHO's recommendation based on 126 high-quality epidemiological studies. Br J Sports Med. (2016) 50:372–8. 10.1136/bjsports-2015-094728

5. Maruti SS, Willett WC, Feskanich D, Rosner B, Colditz GA. A prospective study of age-specific physical activity and premenopausal breast cancer. J Natl Cancer Inst. (2008) 100:728–37. 10.1093/jnci/djn135

6. Wennerberg E, Lhuillier C, Rybstein MD, Dannenberg K, Rudqvist NP, Koelwyn GJ, Jones LW, Demaria S. Exercise reduces immune suppression and breast cancer progression in a preclinical model. Oncotarget. 2020 Jan 28;11(4):452.

7. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, Keadle SK, Arem H, De Gonzalez AB, Hartge P, Adami HO. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults.

In Press

Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

17.Bowdler AJ. The complete spleen: structure, function, and clinical disorders: Springer Science & Business Media; 2001.
18.Wen SW, Everitt SJ, Bedő J, Chabrot M, Ball DL, Solomon B, et al. Spleen volume variation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemo-radiotherapy. PloS one. 2015;10(11):e0142608.
19.Roberts J, Wisbey M, Leach K, Baum M. Proceedings: Spleen size in patients with breast cancer. British Journal of Cancer. 1975;31(2):262.
20.Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002;420(6917):860-7.
21. Nissinen TA, Hentilä J, Penna F, Lampinen A, Lautaoja JH, Fachada V, Holopainen T, Ritvos O, Kivelä R, Hulmi JJ. Treating cachexia using soluble ACVR2B improves survival, alters mTOR localization, and attenuates liver and spleen responses. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. 2018 Jun;9(3):514-29.
22. Furrer R, Jauch AJ, Nageswara Rao T, Dilbaz S, Rhein P, Steurer SA, Recher M, Skoda RC, Handschin C. Remodeling of metabolism and inflammation by exercise ameliorates tumor-associated anemia. Science Advances. 2021 Sep 8;7(37):eabi4852.
23. Sun S, Ma S, Cai Y, Wang S, Ren J, Yang Y, Ping J, Wang X, Zhang Y, Yan H, Li W. A single-cell transcriptomic atlas of exercise-induced anti-inflammatory and geroprotective effects across the body. The Innovation. 2023 Jan 30;4(1).
24. Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, Johannesen HH, Becker JC, Pedersen KS, Dethlefsen C, Nielsen J. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. Cell metabolism. 2016 Mar 8;23(3):554-62.
25. Turbitt WJ, Xu Y, Sosnoski DM, Collins SD, Meng H, Mastro AM, Rogers CJ. Physical activity plus energy restriction prevents 4T1. 2 mammary tumor progression, MDSC accumulation, and an immunosuppressive tumor microenvironment. Cancer Prevention Research. 2019 Aug 1;12(8):493-506.
26. Tobias GC, Gomes JL, Fernandes LG, JAMA internal medicine. 2016 Jun 1;176(6):816-25.
8. Hildebrand JS, Gapstur SM, Campbell PT, Gaudet MM, Patel AV. Recreational physical activity and leisure-time sitting in relation to postmenopausal breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. (2013) 22:1906–12. 10.1158/1055-9965.EPI-13-0407
9. Nguyen HT, Dupont LN, Cuttaz EA, Jean AM, Trouillon R, Gijs MA. Breast cancer HER2 analysis by extra-short incubation microfluidics-assisted fluorescence in situ hybridization (ESIMA FISH). Microelectronic Engineering. 2018;189:33-8.
10.Fiegler H, Geigl JB, Langer S, Rigler D, Porter K, Unger K, et al. High resolution array-CGH analysis of single cells. Nucleic acids research. 2007;35(3):e15-e.
11.Jiang W, Li Y, Zhang S, Kong G, Li Z. Association between cellular immune response and spleen weight in mice with hepatocellular carcinoma. Oncology letters. 2021;22(2):625.
12. Bronte V, Pittet MJ. The spleen in local and systemic regulation of immunity. Immunity. 2013 Nov 14;39(5):806-18.
13. Mabuchi S, Matsumoto Y, Kawano M, Minami K, Seo Y, Sasano T, Takahashi R, Kuroda H, Hisamatsu T, Kakigano A, Hayashi M. Uterine cervical cancer displaying tumor-related leukocytosis: a distinct clinical entity with radioresistant feature. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2014 Jun 19;106(7):dju147.
14. Ravindranathan S, Nguyen KG, Kurtz SL, Frazier HN, Smith SG, Koppolu BP, Rajaram N, Zaharoff DA. Tumor-derived granulocyte colony-stimulating factor diminishes efficacy of breast tumor cell vaccines. Breast Cancer Research. 2018 Oct 22;20(1):126.
15.Ugel S, Peranzoni E, Desantis G, Chioda M, Walter S, Weinschenk T, et al. Immune tolerance to tumor antigens occurs in a specialized environment of the spleen. Cell reports. 2012;2(3):628-39.
16.Marvel D, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: expect the unexpected. The Journal of clinical investigation. 2015;125(9):3356-64.

In Press

Copyright ©The authors

by aerobic training in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. Cancer Prevention Research. 2013;6(9):925-37.

35.Mehl KA, Davis JM, Clements JM, Berger FG, Pena MM, Carson JA. Decreased intestinal polyp multiplicity is related to exercise mode and gender in Apc Min/+ mice. Journal of applied physiology. 2005;98(6):2219-25.

36. Shirvani H, Bazgir B, Rahimi M, Isanejad A, Samadi M, Sobhani V, Alizadeh AM, Arabzadeh E. Therapeutic and preventive effects of exercise training on metabolic regulators/markers in mouse colorectal cancer cells. Sport Sciences for Health. 2022 Jun;18(2):463-71.

37. Melo L, Hagar A. How to train a mouse-methodological issues in pre-clinical exercise oncology. American Journal of Cancer Research. 2019 Jun 1;9(6):1246.

38. Kwon H, Han H, Oh Y, Kim Y, Kim JH. Anti-cancer effects of genistein supplementation and moderate-intensity exercise in high-fat diet-induced breast cancer via regulation of inflammation and adipose tissue metabolism in vivo and in vitro. BMC Complementary Medicine and Therapies. 2025 Jul 2;25:223.

39. Pin F, Busquets S, Toledo M, Camperi A, Lopez-Soriano FJ, Costelli P, Argilés JM, Penna F. Combination of exercise training and erythropoietin prevents cancer-induced muscle alterations. Oncotarget. 2015 Nov 30;6(41):43202.

40. Aquila G, Re Cecconi AD, Forti M, Frapolli R, Bello E, Novelli D, Russo I, Licandro SA, Staszewsky L, Martinelli GB, Talamini L. Trabectedin and lurbinectedin extend survival of mice bearing c26 colon adenocarcinoma, without affecting tumor growth or cachexia. Cancers. 2020 Aug 17;12(8):2312.

41. Buss LA, Ang AD, Hock B, Robinson BA, Currie MJ, Dachs GU. Effect of post-implant exercise on tumour growth rate, perfusion and hypoxia in mice. PloS one. 2020 Mar 18;15(3):e0229290.

42.Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. Medical oncology.

Voltarelli VA, de Almeida NR, Jannig PR, de Souza RW, Negrão CE, Oliveira EM, Chammas R, Alves CR. Aerobic exercise training mitigates tumor growth and cancer-induced splenomegaly through modulation of non-platelet platelet factor 4 expression. Scientific reports. 2023 Dec 11;13(1):21970.

27. Qin B, Gui J, He Z, Xie L, Feng S, Ye J, Sun X, Sang M. Exercise training promotes the immune cytotoxicity to enhance the inhibition of Doxorubicin in a Breast Cancer Model.

28.Khori V, Shalamzari SA, Isanejad A, Alizadeh AM, Alizadeh S, Khodayari S, et al. Effects of exercise training together with tamoxifen in reducing mammary tumor burden in mice: possible underlying pathway of miR-21. European journal of pharmacology. 2015;765:179-87.

29.Aveseh M, Nikooie R, Aminaie M. Exercise-induced changes in tumour LDH-B and MCT1 expression are modulated by oestrogen-related receptor alpha in breast cancer-bearing BALB/c mice. The Journal of physiology. 2015;593(12):2635-48.

30.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(2):343-8.

31.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(2):274-9.

32.Liu M, Jin X, He X, Pan L, Zhang X, Zhao Y. Macrophages support splenic erythropoiesis in 4T1 tumor-bearing mice. PloS one. 2015;10(3):e0121921.

33.Ugel S, Peranzoni E, Desantis G, Chioda M, Walter S, Weinschenk T, et al. Immune tolerance to tumor antigens occurs in a specialized environment of the spleen. Cell reports. 2012;2(3):628-39.

34.Jones LW, Fels DR, West M, Allen JD, Broadwater G, Barry WT, et al. Modulation of circulating angiogenic factors and tumor biology

In press

Copyright ©The authors

2011;28(3):753-65.
43.Ferreira AM, Westers H, Albergaria A, Seruca R, Hofstra RM. Estrogens, MSI and Lynch syndrome-associated tumors. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer. 2009;1796(2):194-200.
44.Santen R, Cavalieri E, Rogan E, Russo J, Guttenplan J, Ingle J, et al. Estrogen mediation of breast tumor formation involves estrogen receptor-dependent, as well as independent, genotoxic effects. Annals of the New York Academy of Sciences. 2009;1155(1):132-40.
45. Sharifi-Rad J, Quispe C, Imran M, Rauf A, Nadeem M, Gondal TA, Ahmad B, Atif M, Mubarak MS, Sytar O, Zhilina OM. Genistein: an integrative overview of its mode of action, pharmacological properties, and health benefits. Oxidative medicine and cellular longevity. 2021;2021(1):3268136.
46. Jiang H, Fan J, Cheng L, Hu P, Liu R. The anticancer activity of genistein is increased in Estrogen receptor beta 1-positive breast cancer cells. Onco Targets Ther. 2018;11:8153–63.
47. Sun X, Feng X, Wu X, Lu Y, Chen K, Ye Y. Fat wasting is damaging: role of adipose tissue in Cancer-Associated Cachexia. Front Cell Dev Biol. 2020;8:33.
48.Fernandes T, Baraúna VG, Negrão CE, Phillips MI, Oliveira EM. Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2015;309(4):H543-H52.
49.Lee I-M. Physical activity and cancer prevention--data from epidemiologic studies. Medicine and science in sports and exercise. 2003;35(11):1823-7.
50. Thompson HJ, Zhu Z, Jiang W. Weight control and breast cancer prevention: are the effects of reduced energy intake equivalent to those of increased energy expenditure? The Journal of nutrition. 2004;134(12):3407S-11S.

In press

Copyright ©The authors