

## اثر تمرین استقامتی بر عامل رشد اندوتلیال عروقی و گیرنده عامل رشد اندوتلیال عروقی-۲ بافت توده سرطان پستان موش‌های کوچک آزمایشگاهی

دکتر الهام شهاب پور<sup>۱</sup>، دکتر مریم کوشکی جهرمی<sup>۲\*</sup>، دکتر محسن ثانی<sup>۳</sup>، دکتر غلامحسین تمدن<sup>۳</sup>

۱- دکتری فیزیولوژی ورزشی - بیوشیمی و متابولیسم ورزشی، گروه تربیت بدنی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی دانشگاه شیراز، شیراز، ایران. ۲- دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران. ۳- استادیار، گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** آنژیوژنز و بیان عوامل آنژیوژنیک تومور با افزایش خطر متاستاز و کاهش نتایج درمان همراه است. این مطالعه به منظور تعیین اثر تمرین استقامتی بر عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و گیرنده عامل رشد اندوتلیال عروقی-۲ (VEGFR-2) بافت توده سرطان پستان موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی ۲۰ سر موش کوچک آزمایشگاهی ماده نژاد BALB/c پس از القای سرطان پستان به‌طور تصادفی در دو گروه ۱۰ تایی کنترل و تجربی قرار گرفتند. سرطان پستان با تزریق سلول MC4-L2 ایجاد گردید. گروه تجربی به مدت ۶ هفته و ۵ روز در هفته تمرینات استقامتی را با افزایش تدریجی شدت ۱۲ متر به ۲۰ متر در دقیقه و مدت زمان ۲۵ دقیقه تا ۵۵ دقیقه انجام دادند. حجم توده به صورت هفتگی با کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری شد. برای ارزیابی اثر تمرین استقامتی بر فنوتیپ متابولیکی و آنژیوژنز تومور بیان دو پروتئین آنژیوژنیک VEGF و VEGFR-2 با روش الیزا اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** تمرین استقامتی موجب کاهش آماری معنی‌دار پروتئین VEGFR-2 در گروه تجربی ( $1/024 \pm 0/324 \text{ ng ml}^{-1}$ ) در مقایسه با گروه کنترل ( $2/787 \pm 0/815 \text{ ng ml}^{-1}$ ) گردید ( $P < 0/05$ ). در حالی که در میزان پروتئین VEGF گروه تجربی ( $1734/633 \pm 110/131 \text{ pg ml}^{-1}$ ) در مقایسه با گروه کنترل ( $756/317 \pm 72/32 \text{ pg ml}^{-1}$ ) اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد. حجم توده در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل کاهش آماری معنی‌داری نشان داد ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** تمرین استقامتی منظم، اثر آنتی‌آنژیوژنیک بر بافت توده سرطان پستان موش‌های آزمایشگاهی دارد.

**کلیدواژه‌ها:** سرطان پستان، تمرین استقامتی، آنژیوژنز، VEGF، VEGFR-2، موش آزمایشگاهی

\* نویسنده مسؤول: دکتر مریم کوشکی جهرمی، پست الکترونیکی koushkie53@yahoo.com

نشانی: شیراز، دانشگاه شیراز، دانشکده علوم تربیتی، بخش تربیت بدنی، تلفن ۳۶۱۳۴۶۶۶-۰۷۱، نمابر ۳۶۲۸۶۴۴۱

وصول مقاله: ۱۳۹۶/۱۰/۱۶، اصلاح نهایی: ۱۳۹۷/۲/۱۰، پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۲/۱۵

### مقدمه

رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و گیرنده عامل رشد اندوتلیال عروقی-۲ (VEGFR-2) تنظیم کننده‌های حیاتی آنژیوژنز تومور هستند. غلظت VEGF در سرخرگچه‌های تومور در سرطان پستان در مقایسه با بافت سالم پستان بیش می‌شود و سطح آن با تراکم ریز عروق رابطه داشته و به‌طور بارزی با رشد تومور، چگالی مویرگی، تکثیر، متاستاز، درجه تومور و تهاجم سلول‌های سرطانی همبستگی دارد (۶). Adams و همکاران سطح سرمی و بافتی VEGF را در بیماران مبتلا به سرطان پستان اندازه‌گیری کردند. به طوری که سطح آن در بیماران همراه با متاستاز در مقایسه با افراد سالم به‌طور معنی‌داری بالاتر بود (۷). از طرفی شواهد بسیاری نشان می‌دهند که VEGFR-2 مهم‌ترین گیرنده VEGF در فرایند آنژیوژنز تومور است (۸) که در سلول‌های انواع تومورها واقع شده

سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان در زنان است که معمولاً در سنین ۵۵-۳۵ سال رخ می‌دهد (۱). سرطان پستان در زنان ایرانی ۲۱/۴ درصد موارد سرطان را به خود اختصاص داده است (۲). این بیماری در ایران در حال افزایش است که اهمیت تشخیص، بررسی و کنترل این بیماری را در کشور نشان می‌دهد (۳). تهاجم و متاستاز از ویژگی‌های اصلی بیولوژیک تومورهای بدخیم و علل مهم مرگ و میر در بیماران مبتلا به سرطان پستان است (۴). متاستاز و رشد تومور وابسته به توسعه سیستم عروقی و آنژیوژنز است. تومورهای بیشتر از ۲ میلی‌متر مکعب نمی‌توانند به تغذیه از طریق انتشار تکیه کنند. هر چند سلول‌های توموری یکسری عوامل آنژیوژنیک برای القاء آنژیوژنز ترشح می‌کنند (۵). عامل

است (۹). علی‌رغم نقش اساسی VEGFR-2 در آنژیوژنز و تومورزایی، مکانیسم‌های ملکولی کنترل‌کننده بیان آن به میزان جزئی شناخته شده است (۱۰). در برخی مطالعات ارتباط معکوس بین بقای مبتلایان به سرطان پستان با افزایش بیان VEGFR-2 در سلول‌های توموری دیده شده است (۱۱).

فعالیت ورزشی به عنوان درمان کمکی موثر برای حفظ و یا بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان پستان، مطرح است. تمرین هوازی به دنبال تشخیص سرطان پستان، می‌تواند با کاهش عوارض سرطان و در نهایت با کاهش مرگ و میر همراه باشد. به طوری که در مطالعه Dimeo و همکاران تمرینات هوازی اینتروال (بیشتر از ۵۰ درصد ضربان قلب ذخیره و به مدت ۳۰ دقیقه) توانست سبب کاهش خستگی و اختلال روانی در بیماران مبتلا به سرطان تحت شیمی‌درمانی گردد (۱۲). اثرات ورزش در مدل‌های حیوانی حامل تومورهای سرطانی مورد بررسی قرار گرفته است و نتایج متناقضی از کاهش رشد تومور (۱۳) تا عدم تاثیر در رشد تومور (۸) گزارش شده است. در مطالعه Zielinski و همکاران تمرینات استقامتی چگالی ماکروفاژها و نوتروفیل‌های داخل توموری که در تولید سایتوکاین‌های رگ‌زا نقش دارند؛ به‌ویژه در مراحل اولیه سبب کاهش رشد و حجم تومور گردید (۱۴).

رگ‌زایی درون تومور از نشانه‌های برجسته رشد سلول‌های سرطانی است. مهار آنژیوژنز به‌عنوان یک عامل کمک‌کننده در درمان‌های مرسوم سرطان توجه محققانی را به خود معطوف کرده است (۱۰). از آنجا که تمرینات ورزشی پتانسیلی در پیشگیری از سرطان دارند (۱۵) و با توجه به تاثیرگذار بودن ورزش در رگ‌زایی درون بافت عضلانی و کاهش حجم تومور و با توجه به این که مطالعات اندکی مکانیسم‌های مولکولی اثر تمرینات ورزشی بر درمان سرطان را بررسی کرده‌اند؛ این مطالعه به منظور تعیین اثر تمرین استقامتی بر عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و گیرنده عامل رشد اندوتلیال عروقی-۲ (VEGFR-2) بافت توده سرطان پستان موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده انجام شد.

### روش بررسی

در این مطالعه تجربی ۲۰ سر موش کوچک آزمایشگاهی ماده نژاد BALB/c با سن ۸-۶ هفته و میانگین توده بدنی ۱۸-۱۷ از مؤسسه پاستور خریداری شدند و به حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی شیراز در سال ۱۳۹۶ منتقل شدند.

این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاقی مراقبت‌های حیوانی (کد ۲۲۲۵/۱۲۵) مرکز پزشکی مقایسه‌ای و تجربی دانشگاه علوم پزشکی شیراز گرفت.

برای تطابق فیزیولوژیک موش‌ها، دوره ۱۲ ساعته تاریکی-روشنایی رعایت شد. دمای اتاق بین ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۴۵ درصد با استفاده از رطوبت‌سنج و یک دستگاه بخور

حفظ شد. غذای حیوانات شامل آب و غذای معمول موش با محتوای پروتئین ۲۳ درصد، کربوهیدرات ۵۳/۹۵ درصد، چربی ۴/۵-۳/۵ درصد، کلسیم ۰/۹ درصد، فسفر ۰/۶ درصد، نمک ۰/۵ درصد، لایزین ۱/۱۵ درصد، متیونین ۰/۳۳ درصد، متیونین + سیستین ۰/۶ درصد، تریپتان ۰/۲۵ درصد، ترئونین ۰/۷۲ درصد، خاکستر ۱۰ درصد، فیبر ۴/۵ درصد و رطوبت ۱۰ درصد بود که از شرکت به پرور تهران تهیه شد و به صورت آزاد در اختیار حیوانات تا پایان مطالعه قرار داشت.

**طریقه القای سرطان پستان:** از مرکز تحقیقات سرطان، انستیتو کانسر ایران، رده سلول کارسینوما وابسته به استروژن MC4-L2 تهیه و استفاده شد. سلول‌های MC4-L2 در فلاسک T75 در محیط DMEM/F-12 با ۱۵ میلی‌مول بافر HEPES، گلوتامین، پنی‌سیلین ۱۰۰ µg/ml، استرپتومایسین ۱۰۰ µg/ml و FBS ۱۰ درصد کشت داده شدند. روند کشت بدین صورت بود که پس از پر کردن ۹۰ درصد سطح فلاسک به‌وسیله سلول‌ها، مایع روی برداشته شد و پس از شستشو با PBS در مرحله بعد سلول‌ها با آنزیم تریپسین ۰/۰۲۵٪ از کف پلیت جدا شدند و پس از خنثی‌سازی آنزیم با محیط حاوی FBS ۱۰ درصد، همه محتویات فلاسک داخل لوله فالکون ریخته شد و در دور ۱۲۰۰ به مدت ۳-۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید. در مرحله بعد، مایع روی برداشته شد و پلاک سلولی در داخل محیط حاوی FBS ۱۰ درصد حل شد. سپس برای تعیین زنده ماندن و شمارش سلولی به ترتیب از تریپان بلو و لام هماسیتومتر استفاده شد (۱۶). در ابتدا سلول‌های موردنظر 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 پس از بیهوشی با دوز مناسب کتامین و زایلوزین (۱۰ میلی‌گرم به یک میلی‌گرم)، یک میلیون سلول به شکل زیرجلدی به ناحیه بالای ران سمت راست تزریق شد (۱۶). در حدود دو هفته پس از تزریق، تومور در محل تزریق قابل لمس بود. برای تایید و ارزیابی نهایی بافت تومور، در انتهای مطالعه بخشی از تومورهای استخراج شده به محلول فرمالین ۱۰ درصد انتقال داده شدند و برای انجام اسلایدهای پاتولوژی بافت تومور به آزمایشگاه انتقال داده شدند (شکل یک).

رنگ‌آمیزی از نوع هماتوکسیلین-ائوزین (H&E) و میکروسکوپ مورد استفاده OLYMPUS (مدل BX50) ساخت ژاپن بود.

**گروه‌بندی و پروتکل تمرین:** پس از یک هفته آشناسازی با محیط (نور، دما، رطوبت) موش‌ها با تزریق سلول سرطانی شدند و پس از پیدایش تومور، حیوانات به صورت تصادفی به دو گروه ۱۰ تایی کنترل و تجربی تقسیم شدند. یک گروه پروتکل تعدیل شده تمرینات استقامتی Aveseh و همکاران (۱۷) را به مدت شش

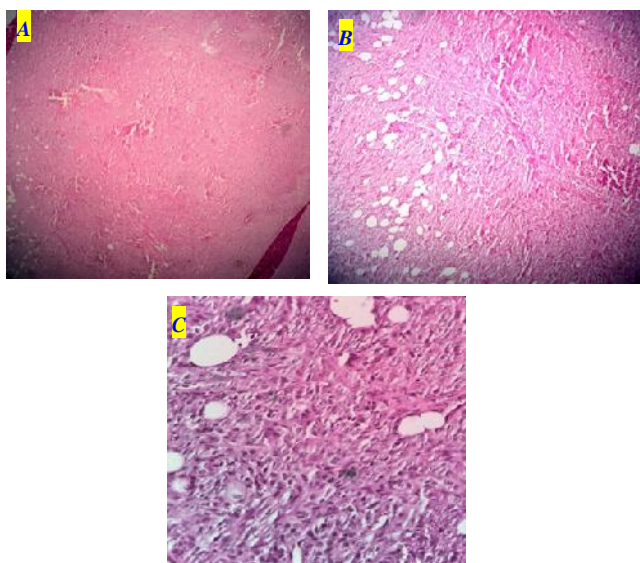
درجه) به عنوان عرض (W) تومور در نظر گرفته شد. پس از پیدایش تومور، در هر دو گروه هر هفته یک بار، طول و عرض تومور توسط کولیس دیجیتالی اندازه گیری و با استفاده از فرمول Jones و همکاران  $[V = \frac{1}{6} (w \times L)]$  میزان حجم آن تعیین شد (۱۸). عدد محاسباتی روز آخر تقسیم بر روز اول گردید تا میزان نهایی حجم تومور و متغیر نسبت رشد تومور در هر دو گروه به دست آید. در پایان برنامه تمرین و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها برای سنجش متغیرهای مطالعه قربانی شدند. به منظور اندازه گیری سطح متغیرها، بلافاصله بافت تومور برداشته شد و قسمت مرکزی آن (قسمت نکروز) حذف گردید و قسمت رویی تومور در نیتروژن مایع منجمد و در دمای منفی ۷۰ درجه سانتی گراد نگهداری شد. در آزمایشگاه، میزان ۱۰۰ میلی گرم بافت تومور در ظرف هموژنایزر برقی حاوی محلول لیزات شامل PBS، PMSF، یک میلی مولار قرار داده شدند تا بافت کاملاً خرد شده و سپس سوسپانسیون رویی در میکروتیوب جدید منتقل شد و با سانتریفیوژ (۱۰ دقیقه، ۱۵۰۰ g و ۴ درجه سانتی گراد) قطعات بزرگ رسوب کردند و از سوپرناتانت رویی برای اندازه گیری پروتئین‌ها به روش برادفورد استفاده گردید (۱۹). اندازه گیری و تعیین کمیت متغیرهای مطالعه با روش آزمایشگاهی الیزا بر اساس دستورالعمل هر کیت صورت پذیرفت. برای اندازه گیری VEGF از کیت الیزای شرکت (abcam ab100713) ساخت کشور آلمان با حساسیت  $2 \text{ pg/ml}$  و برای اندازه گیری VEGFR-2 از کیت الیزای شرکت R&D (MVR200B) ساخت کشور آمریکا با حساسیت  $0.049 \text{ ng/mL}$  استفاده شد.

**روش‌های آماری:** برای انجام تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار آماری SPSS-21 و آزمون آماری ANOVA با اندازه گیری مکرر و برای تجزیه و تحلیل حجم تومور از آزمون آماری T مستقل برای تفاوت بین گروهی VEGF و VEGFR-2 استفاده شد. سطح معنی داری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

مقادیر VEGF و VEGFR-2، وزن قلب، وزن بدن، شاخص توده قلبی و حجم تومور گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۲ آمده است. پس از گذشت شش هفته تمرین استقامتی مقادیر پروتئین VEGFR-2 در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری کاهش یافت ( $P < 0.001$ )؛ اما در مقادیر پروتئین VEGF بین دو گروه کنترل و تجربی اختلاف آماری معنی داری مشاهده نشد. پس از گذشت شش هفته تمرین استقامتی میانگین وزن قلب در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش ( $P < 0.005$ ) و میانگین وزنطحال کاهش یافت ( $P < 0.006$ ). وزن بدن در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل در انتهای مطالعه کاهش یافت ( $P < 0.005$ ). شاخص توده قلبی پس از گذشت شش هفته تمرین استقامتی در

هفته مطابق جدول یک انجام دادند. برای گروه کنترل که دچار سرطان پستان شده بودند؛ مداخله ای انجام نگردید. ابتدا یک هفته آشناسازی با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و به مدت ۲۰ دقیقه و ۵ روز انجام شد. پس از آن، سرعت و مدت زمان تمرینات در طول پروتکل تمرین استقامتی به طور تدریجی افزایش یافت تا این که مدت زمان تمرین 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 (جدول یک). از آنجایی که در تمرین روی نوار گردان، شدت و مدت زمان تمرین به راحتی تحت کنترل و دستکاری محقق است؛ از این نوع تمرین استفاده شد (۱۷).



شکل ۱: اسلاید پاتولوژی بافت سرطان پستان (A) قدرت کم، (B) قدرت متوسط، (C) قدرت بالا

جدول ۱: پروتکل تمرین استقامتی اجرا شده برای حیوانات گروه تجربی پس از ابتلا به سرطان پستان

| 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                   |

وضعیت سلامت حیوانات در طول مطالعه، توسط نظارت بر وزن بدن، ظاهر فیزیکی و علائم بالینی قابل اندازه گیری (تغییرات ظاهر کلی، مو، چشم و بینی) توسط یک متخصص بررسی شد. در طول آزمایش هیچ علائم بالینی یافت نشد.

**اندازه گیری متغیرهای تحقیق:** پس از تزریق سلول‌های سرطانی و پیدایش تومور، هر هفته حجم تومور اندازه گیری شد. حجم تومور در دو بعد طول و عرض اندازه گیری شد. بزرگ‌ترین بعد تومور به عنوان طول (L) تومور در نظر گرفته شد و بعد دیگر (در زاویه ۹۰

جدول ۲: میانگین و انحراف استاندارد غلظت‌های VEGF و VEGFR-2 بافت تومور، وزن قلب، وزن بدن، شاخص توده قلبی، وزن طحال و حجم تومور در انتهای مطالعه موش‌های کوچک آزمایشگاهی مبتلا به سرطان پستان در گروه‌های کنترل و تجربی

| p-value | میانگین و انحراف استاندارد |               | متغیرها                                    |
|---------|----------------------------|---------------|--------------------------------------------|
|         | گروه تجربی                 | گروه کنترل    |                                            |
| ۰/۰۰۱*  | ۱/۵۲۴±۰/۳۳۴                | ۲/۶۸۶±۰/۸۱۵   | (ng ml-1) VEGFR-2                          |
| ۰/۶۰۸   | ۷۳۴/۶۳۳±۱۱۰/۱۳۱            | ۷۵۶/۳۱۷±۱۲/۳۲ | (pg ml-1) VEGF                             |
| ۰/۰۰۵*  | ۰/۱۲۵±۰/۰۲۳                | ۰/۱۰۱±۰/۰۰۶   | وزن قلب (g)                                |
| ۰/۰۰۳*  | ۱۹/۴۷±۰/۴۷                 | ۱۸/۹۲±۰/۴۹    | وزن بدن (g)                                |
| ۰/۰۰۱*  | ۶/۸±۱/۱                    | ۵/۵±۰/۳       | وزن قلب / وزن بدن (mg g-1)                 |
| ۰/۰۰۶*  | ۰/۱۸±۰/۰۵۱                 | ۰/۲۷±۰/۰۷     | وزن طحال (g)                               |
|         | ۳۸/۱۶±۶/۶۳                 | ۴۱/۰۱±۵/۹۴    | حجم تومور (mm3) هفته اول                   |
| ۰/۰۰۹*  | ۲۸۸/۱۸±۱۱۱/۵۱              | ۵۲۲/۹۵±۱۵۵/۶۳ | حجم تومور (mm3) هفته ششم                   |
|         | ۷/۳۹±۲/۳۸                  | ۱۲/۸۲±۳/۲۹    | حجم تومور (mm3) هفته ششم تقسیم بر هفته اول |

\* P < ۰/۰۵

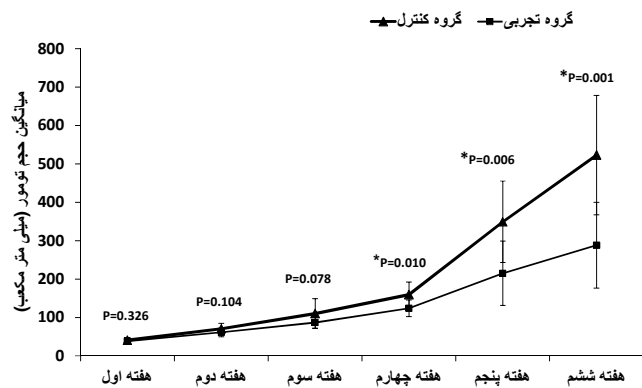
تومور در مطالعه حاضر، Murphy و همکاران کاهش حجم تومور را پس از ۲۰ هفته تمرین هوازی در موش‌های سرطانی گزارش کردند که آن را به کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-6 نسبت دادند و ارتباط مستقیمی بین سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و حجم تومور گزارش نمودند (۱۳). در مقابل Sáez Mdel و همکاران نشان دادند تمرین ورزشی شدید (شنای اجباری به مدت ۳۰ دقیقه و ۵ روز در هفته) ممکن است با افزایش هورمون‌های استرس پرولاکتین و آدرنالین منجر به افزایش میزان رشد تومور گردد (۲۳). در مطالعه حاضر دو عامل مهم رگ‌زایی VEGF و VEGFR-2 سنجیده شد. احتمالاً علت کاهش حجم تومور در پاسخ به تمرین استقامتی کاهش معنی‌دار گیرنده VEGFR-2 و کاهش غیرمعنادار پروتئین VEGF به واسطه محدودیت آنژیوژنز بافت و در نتیجه کاهش رشد تومور مربوط است.

در مطالعه حاضر پروتکل تمرین استقامتی منجر به افزایش معنی‌دار شاخص توده قلبی در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل گردید که خود گویای موثر بودن پروتکل تمرینی به کار رفته است. هم راستا با تحقیقات دیگر، نشان داده شده پروتکل ورزش استقامتی با تاثیر بر رشد و بقای میوسیت‌های قلبی و ریمودلینگ قلبی و هایپرتروفی فیزیولوژیک به واسطه مسیرهای پیام‌رسانی سلولی احتمالاً موجب تغییرات مشاهده شده در این تحقیقات بوده است (۱۷ و ۲۵). بنابراین به نظر می‌رسد در مطالعه حاضر افزایش معنی‌دار شاخص توده قلبی و وزن قلب در پایان پروتکل ورزش استقامتی، به سازگاری با تمرین و تاثیر بر رشد و بقای میوسیت‌های قلبی، ریمودلینگ قلبی و هایپرتروفی فیزیولوژیک مربوط باشد.

در مطالعه حاضر هم‌راستا با داده‌های حاصل از حجم تومور، ارزیابی‌های دیگر نشان داد در پاسخ به تمرین استقامتی مقادیر پروتئین VEGFR-2 در بافت تومور کاهش معنی‌دار یافته است. دانشمندان مرکز تحقیقات سرطان آلمان و دانشگاه هیدلبرگ اعلام کردند با کنترل عروق خون‌رسان تومورها، می‌توان آنها را گرسنه نگه داشت و با کاهش آنژیوژنز بافت رشدشان را به تاخیر انداخت و

گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل افزایش آماری معنی‌داری یافت (P < ۰/۰۰۱) (جدول ۲).

حجم اولیه تومور در شروع مطالعه در دو گروه کنترل و تجربی تقریباً برابر بود. در طول مطالعه رشد تومور در هر دو گروه در حال افزایش بود و حجم تومور بین دو گروه تجربی و کنترل تفاوت آماری معنی‌داری داشت (P < ۰/۰۰۹) (جدول ۲). روند تغییرات حجم تومور در دو گروه کنترل و تجربی در طول مطالعه به صورت هفتگی در نمودار یک نشان داده شده است. اختلاف آماری معنی‌دار در حجم تومور بین دو گروه از انتهای هفته چهارم قابل مشاهده است (P < ۰/۰۱). میزان نهایی و روند رشد در گروه کنترل بالاتر از گروه تمرین بود (P < ۰/۰۰۱).



نمودار ۱: روند تغییرات حجم تومور در گروه‌های کنترل و تجربی

## بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر شش هفته تمرین استقامتی باعث کاهش معنی‌دار حجم تومور در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل شد. نتایج مطالعه حاضر در خصوص اثر تمرین بر حجم تومور با نتایج خوری و همکاران (۱۶)، Shalamzari و همکاران (۲۰)، Verma و همکاران (۲۱)، Betof و همکاران (۲۲) همخوانی داشت و با نتایج Sáez Mdel و همکاران (۲۳) همسو نبود. مکانیسم‌های اثرات سودمند تمرین بر پیشرفت سرطان پستان بالقوه پیچیده و چندوجهی است (۲۴). هم‌راستا با داده‌های حاصل از حجم

می‌کنند. مطالعات پیشنهاد می‌کنند که تمرین می‌تواند با تعدیل هورمون‌های استروئیدی، استرادیول، تستسترون و آندرواستندیون خطر یا پیشرفت تومورهای حساس به هورمون را کم کند (۲۴). سلول‌های اندوتلیال نیز به عنوان هدف استروژن شناخته شده است. Borch و همکاران گزارش کردند ارتباط منفی بین سطح فعالیت بدنی در دوره‌های مختلف زندگی و خطر ابتلا به سرطان پستان و تومورهای پستان مربوط به گیرنده‌های ER و PR وجود دارد (۳۴). بنابراین با توجه به این که سلول سرطانی استفاده شده در تحقیق حاضر از نوع گیرنده مثبت استروژنی است؛ به نظر می‌رسد تعدیل هورمون استروژن با تمرین استقامتی به عنوان یک مکانیسم احتمالی تاثیرگذار در کاهش مقادیر VEGFR-2 می‌تواند مطرح شود.

التهاب و آنتی‌ژن‌ها در شرایط پاتولوژیک مثل سرطان پستان کاملاً وابسته به یکدیگر هستند. پروموتور VEGFR-2 دارای عناصر cis پاسخگو NF B است. لذا NF B آنتی‌ژن‌ها را با افزایش مستقیم ژن‌های آنتی‌ژنیک افزایش می‌دهد (۱۰). با وجود این که نشان داده شده به دنبال تمرینات هوازی، التهاب کاهش می‌یابد؛ در زمینه تاثیر فعالیت ورزشی بر فعالیت NF-KB در سرطان پستان مطالعات بسیار محدود است. در مطالعه Jones و همکاران تمرین هوازی با تعدیل سایتوکاین‌های پیش التهابی در گردش خون، NF-KB و مسیرهای بیان ژن‌های تومور همراه بود (۳۵). اگرچه در مطالعه حاضر مقادیر NF-KB در بافت تومور اندازه‌گیری نشد؛ اما یکی از شاخص‌هایی که می‌تواند دال بر کاهش التهاب سیستمیک در نمونه‌های تمرینی در مقایسه با گروه کنترل باشد؛ کاهش معنی‌دار وزن طحال در گروه تمرین است. پس از القاء سرطان پستان در نمونه‌های توموری وزن طحال همراه با پیشرفت تومور افزایش می‌یابد (۳۶). بنابراین به نظر می‌رسد یکی از مکانیسم‌های تاثیرگذار پروتکل ورزشی استقامتی پژوهش حاضر بر کاهش پروتئین VEGFR-2 احتمالاً از طریق تعدیل و کاهش عوامل التهابی و سایتوکاین‌های مرتبط است. در خصوص تاثیر تمرین استقامتی در مطالعه حاضر بر پروتئین VEGF، مقادیر این پروتئین کاهش یافت؛ اما این کاهش اختلاف آماری معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد. این یافته با مطالعه Isanejad و همکاران (۳۷) و مطالعه Shalamzari و همکاران (۲۰) همخوانی داشت و با نتایج تحقیق Tsai و همکاران (۳۸) و Betof و همکاران (۳۹) همسو نبود. Tsai و همکاران در موش‌های مبتلا به سرطان ریه پس از چهار هفته پروتکل ورزشی هوازی پیوسته و اینتروال در مقادیر پروتئین VEGF در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش غیرمعنی‌داری مشاهده کردند (۳۸). Betof و همکاران افزایش ۱/۵ برابری مقادیر VEGF را در بافت تومور پس از ۲۰ روز از ایجاد تومور پستان در پاسخ به تمرینات داوطلبانه گزارش کردند (۳۹). عیسی‌نژاد و همکاران کاهش معنی‌دار مقادیر پروتئین VEGF را در بافت تومور پس از پروتکل ۵ هفته‌ای تمرین

متاستازها را محدود و در نهایت از بین برد (۲۶). VEGFR-2 اثر کننده کلیدی در افزایش آنتی‌ژن‌ها و واسطه تقریباً همه پاسخ‌های سلولی شناخته شده به VEGFها است و مهار VEGFR-2 یک راه موثر برای درمان سرطان است (۸). با توجه به این که VEGFR-2 برای رگ‌زایی وابسته به VEGF ضروری است و سطح بیانش عامل مهم پاسخ به درمان اندوکراین و تشخیص در سرطان پستان محسوب می‌شود؛ شکمی وجود ندارد که سطح پایین تر VEGFR-2 موجود در سلول‌های اندوتلیال توموری با احتمال پاسخ مطلوب‌تر به درمان اندوکرینی همراه است. علی‌رغم نقش اساسی VEGFR-2 در آنتی‌ژن‌ها و سرطان‌زایی، مکانیسم‌های مولکولی کنترل کننده بیان آن به صورت جزئی شناخته شده‌اند. اتصال VEGF به VEGFR-2 بقای سلول اندوتلیال را به واسطه پیام‌دهی آنتی‌آپوپتوتیک فعال می‌کند و آپوپتوز را به وسیله فعال کردن کیناز آنتی‌آپوپتوتیک، یعنی Akt/PKB، از طریق یک مسیر وابسته به PI3K مهار می‌کند. همچنین موجب بیان پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوز Bcl-2 و A1 می‌شود که جریان رو به بالای کاسپس‌ها را مهار می‌کند (۲۷). دومین مکانیسم تکثیر سلول‌های اندوتلیال به واسطه تعامل VEGF/VEGFR-2، فعالسازی ERKs است که از طریق تحریک فعالسازی ras که متعاقباً Raf-1 و فرایندهای آبخاری ERK را فعال می‌کند (۲۸). سومین مکانیسم درگیر، مکانیسم مهاجرت سلول‌های اندوتلیال مسیر p38 MAPK (۲۹) و تولید NO به واسطه VEGF (۳۰) است که نقش بسیار مهمی در مهاجرت سلول‌ها بازی می‌کند. لپتین سبب افزایش بیان VEGFR-2 می‌گردد (۳۱). لپتین به عنوان یک ادیوکاین با اثرات آنتی‌ژنیک و میتوژنیک تکثیر سلول‌های سرطان پستان را افزایش می‌دهد (۳۱). سطح بالاتر لپتین در انواع مختلف سرطان به ویژه سرطان پستان تشخیص داده شده است (۳۲). لپتین سبب رشد سلول‌های سرطان پستان از طریق فعالسازی مسیرهای PI3/K و ERK1/2، JAK2/STAT3 و از طریق القاء عوامل آنتی‌ژنیک VEGF و VEGFR-2 در آنتی‌ژن‌ها می‌گردد (۳۱). تمرین هوازی سطح ادیوکاین را بهبود بخشیده و کاهش چربی بدن و لپتین، احتمالاً خطر سرطان پستان را در زنان پیش از یائسگی با خطر بالای ابتلا به سرطان می‌کاهد که کاربرد درمانی تمرین را پیشنهاد می‌کند (۳۲). در مطالعه Donatto و همکاران مقدار لپتین در گروه ورزش در مقایسه با گروه کنترل در موش‌های مبتلا به سرطان کاهش و مقادیر آدیونکتین افزایش یافت (۳۳). شاید بتوان در مطالعه حاضر یکی از مکانیسم‌های درگیر در کاهش بیان VEGFR-2 را به کاهش بیان لپتین و اثرات تمرین بر کاهش وزن بدن نسبت داد.

یکی دیگر از مکانیسم‌های تنظیم کننده VEGFR-2 در آنتی‌ژن‌ها تاثیر استروژن بر آن است. سرطان‌های حساس به هورمون مانند سرطان پستان فواید سودمندی از برنامه‌های تمرینی منظم دریافت

در گروه تمرین مشاهده شد؛ به نظر می‌رسد پروتکل ورزشی استقامتی پژوهش حاضر توانسته است در کاهش پروتئین VEGF از طریق تعدیل سایتوکاین‌های التهابی موثر باشد. هر چند کاهش مشاهده شده در پروتئین VEGF بین دو گروه تمرین و کنترل معنی‌دار نبود. تفاوت در نوع تمرینات (شدت و مدت زمان، تمرین داوطلبانه در مقابل اجباری) و نوع سلول‌های سرطانی و روش‌های آزمایشگاهی اندازه‌گیری VEGF (۴۰) و محل کاشت تومور (ارتوتوپیک در مقابل زیر جلدی) و رژیم غذایی (پر چرب در مقابل کم چرب) و نوع بافت مورد سنجش (بافت تومور یا سرم) و تعداد آزمودنی‌های مورد مطالعه احتمالاً از دلایل تضاد یافته‌ها محسوب می‌شود (۱۸).

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تمرین استقامتی منظم می‌تواند با کاهش بیان VEGFR-2 درون بافت تومور و متعاقباً کاهش حجم تومور موجب کاهش رشد تومور در سرطان پستان گردد که به عنوان یک هدف درمانی کمکی برای جلوگیری از رشد تومور در سرطان‌های وابسته به گیرنده استروژن می‌تواند به کار رود.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه نتیجه بخشی از پایان‌نامه (شماره ۲۴۴۳۰۱۹) خانم الهام شهاب پور برای اخذ درجه دکتری تخصصی در رشته فیزیولوژی ورزشی از دانشگاه شیراز بود و با همکاری دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام گردید. بدین وسیله از همکاری صمیمانه آن دانشکده تقدیر و تشکر می‌شود.

### References

- Manau D, Fábregues F, Peñarrubia J, Creus M, Carmona F, Casals G, et al. Vascular endothelial growth factor levels in serum and plasma from patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *Hum Reprod.* 2007 Mar; 22(3): 669-75. doi:10.1093/humrep/del247
- Mirmalek SA, Elhamkani F. [Clinical application of breast cancer biology review of literature]. *Iran J Surg.* 2009; 17(1): 1-17. [Article in Persian]
- Ebrahimi M, Vahdaninia M, Montazeri A. Risk factors for breast cancer in Iran: a case-control study. *Breast Cancer Res.* 2002 Oct; 4(5): R10. doi:10.1186/bcr454
- Saharinen P, Eklund L, Pulkki K, Bono P, Alitalo K. VEGF and angiopoietin signaling in tumor angiogenesis and metastasis. *Trends Mol Med.* 2011 Jul; 17(7): 347-62. doi:10.1016/j.molmed.2011.01.015
- Wicki A, Christofori G. The angiogenic switch in tumorigenesis. *Tumor Angiogenesis.* 2008; pp: 67-88.
- Lee K, Qian DZ, Rey S, Wei H, Liu JO, Semenza GL. Anthracycline chemotherapy inhibits HIF-1 transcriptional activity and tumor-induced mobilization of circulating angiogenic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Feb; 106(7): 2353-58. doi:10.1073/pnas.0812801106
- Adams J, Carder PJ, Downey S, Forbes MA, MacLennan K, Allgar V, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in breast cancer: comparison of plasma, serum, and tissue VEGF and microvessel density and effects of tamoxifen. *Cancer Res.* 2000 Jun; 60(11): 2898-905.

اینتروال در بافت تومور موش‌های مبتلا به سرطان پستان مشاهده کردند (۳۷). همچنین Shalamzari و همکاران کاهش مقادیر VEGF را پس از شش هفته پروتکل تمرین استقامتی در بافت تومور موش‌های مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با گروه کنترل مشاهده کردند و علت آن را به افت عوامل التهابی نسبت دادند (۲۰). بین التهاب سیستمی و آنژیوژن پاتولوژیک ارتباط قوی وجود دارد. یکی از نشانه‌های التهاب، افزایش نفوذپذیری عروقی است که غالباً توسط بیان بیش از حد VEGF و دیگر واسطه‌ها ایجاد می‌شود. به نظر می‌رسد یکی از استراتژی‌های مهم در کنترل آنژیوژن پاتولوژیک کنترل التهاب محیطی و کاهش آن است. تمرینات بدنی با شدت متوسط با تقویت سیستم ایمنی و رهایی مایوکاین‌ها نقش ویژه‌ای در پیشگیری از بروز بیماری‌های التهابی از جمله سرطان پستان دارند. اثرات پیشگیرانه تمرین بر تومورزایی پستان احتمالاً به چندین مکانیسم درونی درگیر شامل تعادل انرژی، شاخص‌های آنترپومتریکی، سطح هورمونی و عملکرد ایمنی نسبت داده می‌شود. سایتوکاین IL-6 نقش پیش‌التهابی در ریز محیط تومور، متاستاز و آنژیوژن تومور با تحریک ترشح VEGF دارد. تحقیقات نشان داده پروتکل ورزش استقامتی با کاهش بیان پروتئین IL-6 و متعاقب آن کاهش پروتئین VEGF تومور و در نتیجه مهار رشد تومور می‌شود (۲۰). از آنجا که هر کدام از این عوامل در پاتوژنیز سرطان نقش دارند و با توجه به پتانسیل تمرینات هوازی در تعدیل سایتوکاین‌های پیش‌التهابی تومور (۳۵) و با توجه به این که در مطالعه حاضر، پس از شش هفته تمرین استقامتی کاهش وزن طحال

- Tu Y, Liu L, Zhao D, Liu Y, Ma X, Fan Y, et al. Overexpression of miRNA-497 inhibits tumor angiogenesis by targeting VEGFR2. *Sci Rep.* 2015 Sep; 5: 13827. doi:10.1038/srep13827
- Yan JD, Liu Y, Zhang ZY, Liu GY, Xu JH, Liu LY, et al. Expression and prognostic significance of VEGFR-2 in breast cancer. *Pathol Res Pract.* 2015 Jul; 211(7): 539-43. doi:10.1016/j.prp.2015.04.003
- Guo S, Colbert LS, Fuller M, Zhang Y, Gonzalez-Perez RR. Vascular endothelial growth factor receptor-2 in breast cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Aug; 1806(1): 108-21. doi:10.1016/j.bbcan.2010.04.004
- Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. *J Biochem Mol Biol.* 2006 Sep; 39(5): 469-78.
- Dimeo FC, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Keul J. Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer.* 1999 May; 85(10): 2273-77.
- Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux TL, McClellan JL, Steiner JL, Carmichael MD, et al. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3(1)SV40Tag mice. *Cytokine.* 2011 Aug; 55(2): 274-79. doi:10.1016/j.cyto.2011.04.007
- Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *J Appl*

Physiol (1985). 2004 Jun; 96(6): 2249-56.

15. Lee IM. Physical activity and cancer prevention--data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 Nov; 35(11): 1823-7. doi:10.1249/01.MSS.0000093620.27893.23

16. Khorri V, Amani Shalamzari S, 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. *Eur J Pharmacol.* 2015 Oct; 765: 179-87. doi:10.1016/j.ejphar.2015.08.031

17. 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. *J Physiol.* 2015 Jun; 593(12): 2635-48. doi:10.1113/JP270463

18. Jones LW, Viglianti BL, Tashjian JA, Kothadia SM, Keir ST, Freedland SJ, et al. Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. *J Appl Physiol* (1985). 2010 Feb; 108(2): 343-48. doi:10.1152/jappphysiol.00424.2009

19. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry.* 1976 May; 72(1-2): 248-54. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(76\)90527-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(76)90527-3)

20. Shalamzari SA, Agha-Alinejad H, Alizadeh S, Shahbazi S, Kashani Khatib Z, Kazemi AR, et al. The effect of exercise training on the level of tissue IL-6 and vascular endothelial growth factor in breast cancer bearing mice. *Iran J Basic Med Sci.* 2014 Apr; 17(4): 231-58.

21. Verma VK, Singh V, Singh MP, Singh SM. Effect of physical exercise on tumor growth regulating factors of tumor microenvironment: implications in exercise-dependent tumor growth retardation. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2009 Jun; 31(2): 274-82. doi:10.1080/08923970802562042

22. Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Effects and potential mechanisms of exercise training on cancer progression: a translational perspective. *Brain Behav Immun.* 2013 Mar; 30 Suppl: S75-87. doi:10.1016/j.bbi.2012.05.001

23. Sáez Mdel C, Barriga C, García JJ, Rodríguez AB, Ortega E. Exercise-induced stress enhances mammary tumor growth in rats: beneficial effect of the hormone melatonin. *Mol Cell Biochem.* 2007 Jan; 294(1-2): 19-24. doi:10.1007/s11010-005-9067-5

24. Eickmeyer SM, Gamble GL, Shahpar S, Do KD. The role and efficacy of exercise in persons with cancer. *PM R.* 2012 Nov; 4(11): 874-81. doi:10.1016/j.pmrj.2012.09.588

25. Fernandes T, Baraúna VG, Negrão CE, Phillips MI, Oliveira EM. Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015 Aug; 309(4): H543-52. doi:10.1152/ajpheart.00899.2014

26. La Porta S, Roth L, Singhal M, Mogler C, Spegg C, Schieb B, et al. Endothelial Tie1-mediated angiogenesis and vascular abnormalization promote tumor progression and metastasis. *J Clin Invest.* 2018 Feb; 128(2): 834-45. doi:10.1172/JCI94674

27. Zachary I, Glick G. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res.* 2001 Feb; 49(3): 568-81.

28. Takahashi T, Ueno H, Shibuya M. VEGF activates protein kinase C-dependent, but Ras-independent Raf-MEK-MAP kinase pathway for DNA synthesis in primary endothelial cells. *Oncogene.* 1999 Apr; 18(13): 2221-30. doi:10.1038/sj.onc.1202527

29. Wheeler-Jones C, Abu-Ghazaleh R, Cospedal R, Houliston RA, Martin J, Zachary I. Vascular endothelial growth factor stimulates prostacyclin production and activation of cytosolic phospholipase A2 in endothelial cells via p42/p44 mitogen-activated protein kinase. *FEBS Lett.* 1997 Dec; 420(1): 28-32.

30. Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovasc Res.* 2005 Aug; 67(2): 187-97. doi:10.1016/j.cardiores.2005.04.032

31. Arroyo AG, Iruela-Arispe ML. Extracellular matrix, inflammation, and the angiogenic response. *Cardiovasc Res.* 2010 May; 86(2): 226-35. doi:10.1093/cvr/cvq049

32. Sturgeon K, Digiovanni L, Good J, Salvatore D, Fenderson D, Domchek S, et al. Exercise-induced dose-response alterations in adiponectin and leptin levels are dependent on body fat changes in women at risk for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Aug; 25(8): 1195-200. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-1087

33. Donatto FF, Neves RX, Rosa FO, Camargo RG, Ribeiro H, Matos-Neto EM, Seelaender M. Resistance exercise modulates lipid plasma profile and cytokine content in the adipose tissue of tumour-bearing rats. *Cytokine.* 2013 Feb; 61(2): 426-32. doi:10.1016/j.cyto.2012.10.021

34. Borch KB, Braaten T, Lund E, Weiderpass E. Physical activity and mortality among Norwegian women - the norwegian women and cancer study. *Clin Epidemiol.* 2011; 3: 229-35. doi:10.2147/CLEP.S22681

35. Jones LW, Fels DR, West M, Allen JD, Broadwater G, Barry WT, et al. Modulation of circulating angiogenic factors and tumor biology by aerobic training in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Prev Res (Phila).* 2013 Sep; 6(9): 925-37. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-12-0416

36. Liu M, Jin X, He X, Pan L, Zhang X, Zhao Y. Macrophages support splenic erythropoiesis in 4T1 tumor-bearing mice. *PLoS One.* 2015 Mar; 10(3): e0121921. doi:10.1371/journal.pone.0121921

37. Isanejad A, Alizadeh AM, Amani Shalamzari S, Khodayari H, Khodayari S, Khorri V, et al. MicroRNA-206, let-7a and microRNA-21 pathways involved in the anti-angiogenesis effects of the interval exercise training and hormone therapy in breast cancer. *Life Sci.* 2016 Apr; 151: 30-40. doi:10.1016/j.lfs.2016.02.090

38. Tsai MS, Kuo ML, Chang CC, Wu YT. The effects of exercise training on levels of vascular endothelial growth factor in tumor-bearing mice. *Cancer Biomark.* 2013; 13(5): 307-13. doi:10.3233/CBM-130359

39. Betof AS, Lascola CD, Weitzel D, Landon C, Scarbrough PM, Devi GR, et al. Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia and chemotherapeutic response by exercise. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Mar; 107(5): pii: djv040. doi:10.1093/jnci/djv040

40. Kut C, Mac Gabhann F, Popel AS. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. *Br J Cancer.* 2007 Oct; 97(7): 978-85. doi:10.1038/sj.bjc.6603923

Original Paper

# Effect of endurance training on vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in tumor of breast cancer bearing mice

Elham Shahabpour (Ph.D)<sup>1</sup>, Maryam Koushkie Jahromi (Ph.D)<sup>\*2</sup>  
Mohsen Salasi (Ph.D)<sup>2</sup>, Gholam Hossein Tamadon (Ph.D)<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ph.D in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, School of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran. <sup>2</sup>Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, School of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran. <sup>3</sup>Assistant Professor of Hematology, Faculty of Paramedicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

## Abstract

**Background and Objective:** Angiogenesis and expression of angiogenic factors in tumor are associated with increased risk of metastasis and reduction of treatment outcomes. This study was performed to evaluate the effect of endurance training on the angiogenic factors (VEGFR-2, VEGF) of tumor in breast cancer bearing mice.

**Methods:** In this experimental study, 20 BALB/c mice following breast cancer induction were randomly allocated into two groups of experimental (n=10) and control (n=10). Breast cancer tumors were induced by MC4-L2 cell infusion. Animals in the experimental group were received endurance training for 6 weeks, 5 days a week with gradual increase in intensity from 12 to 20 (m.min<sup>-1</sup>) and duration from 25 to 55 minutes. Tumor volume was measured weekly with digital caliper. Expression of two angiogenic proteins of VEGFR-2 and VEGF were measured by ELISA method.

**Results:** Endurance training significantly reduced VEGFR-2 protein in training group (1.524±0.324 ng ml<sup>-1</sup>) compared to the control group (2.686±0.815 ng ml<sup>-1</sup>) (p<0.05), whereas, there was no significant difference in the VEGF protein in the training group (734.633±110.131 pg ml<sup>-1</sup>) compared to the control group (756.317±72.32 pg ml<sup>-1</sup>). The tumor volume significantly decreased in the training group compared to the control group (p<0.05).

**Conclusion:** Regular endurance training induces anti-angiogenic effects in tumor tissue of breast cancer bearing mice.

**Keywords:** Breast cancer, Endurance training, Angiogenesis, VEGFR-2, VEGF, Mouse

\* Corresponding Author: Koushkie Jahromi M (Ph.D), E-mail: koushkie53@yahoo.com

Received 6 Jan 2018

Revised 30 Apr 2018

Accepted 5 May 2018

Cite this article as: Shahabpour E, Koushkie Jahromi M, Salasi M, Tamadon GhH. [Effect of endurance training on vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in tumor of breast cancer bearing mice]. J Gorgan Univ Med Sci. 2018 Autumn; 20 (3): 11-18. [Article in Persian]

Orcid id: Elham Shahabpour: 0000-0002-8316-3547, Maryam Koushkie Jahromi: 0000-0001-9563-9461, Mohsen Salasi: 0000-0003-2969-9102, Gholam Hossein Tamadon: 0000-0001-8158-6004