

نقش ممانعتی هشت هفته تمرین شدت متوسط بر مقدار عوامل مستعد کننده به سرطان کولون (فاکتور رشد شبه انسولینی-۱ و پپتید ۳ متصل شونده به آن) در موش‌های صحرایی

صابر قاضی‌زاده^۱، بختیار ترتیبیان^۲، فیروز قادری پاکدل^{۳*}

تاریخ دریافت ۱۳۹۶/۰۹/۲۴ تاریخ پذیرش ۱۳۹۶/۱۱/۲۲

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: نئوپلاسم بدخیم دیواره روده فراخ یا سرطان کولون (سرطان کولورکتال) چهارمین و سومین سرطان شایع به ترتیب در مردان و زنان دنیا است. عوامل خطر ابتلا به سرطان کولون متعدد و پیچیده بوده و درمان دارویی آن شانس بقای زیادی ایجاد نمی‌کند. با توجه به نقش احتمال فعالیت فیزیکی در جلوگیری از شدت بروز و شیوع سرطان، مطالعه حاضر به بررسی تغییرات فاکتور رشد شبه انسولینی ۱ (IGF-I) و پروتئین ۳ متصل شونده به فاکتور رشد شبه انسولینی (IGFBP3) در مدل حیوانی سرطان کولون پرداخته است.

مواد و روش‌ها: موش‌های صحرایی نژاد ویستار بالغ بر اساس پروتکل‌های تأییدشده تحت تمرین با شدت متوسط با استفاده از نوارگردان قرار گرفتند. گروه‌ها برحسب تصادف شامل کنترل و تمرینی سالم، کنترل و تمرینی مبتلا سرطانی بودند. در هر گروه حداقل ۷ موش به صورت قابل جایگزین استفاده شد. حیوانات ابتدا هشت هفته تمرین با شدت متوسط را تجربه و سپس با تزریق داخل صفاقی ماده ۲،۱-دی متیل هیدرازین (DMH) دچار سرطان کولون گردیدند. در گروه‌های غیرتمرینی تجربه تزریق حامل دارو و سازگاری با نوارگردان نیز انجام شد. ۴ هفته بعد از تزریق DMH، میزان IGF-I و IGFBP3 در سرم حیوانات اندازه‌گیری شد. شواهد آناتومیکی برای تأیید ابتلا به سرطان کولون انجام شد.

یافته‌ها: شواهد آناتومیکی نشان‌دهنده رخداد سرطان کولون در حیوانات دریافت‌کننده DMH بود. اندازه‌گیری مقادیر IGF-I و IGFBP3 با استفاده از کیت کمی الیزا در نمونه‌های سرمی نشان داد که مقادیر سرمی IGF-I در حیوانات با پیش‌تمرین شدت متوسط کاهش معنی‌داری یافته ولی مقادیر سرمی IGFBP3 افزایش معنی‌داری نسبت به مقادیر آن‌ها در حیوانات غیرتمرینی داشتند.

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های مطالعات طولی، ارتباط عوامل زمینه‌ای افزایش دهنده ابتلا به سرطان و شدت بروز آن با هیپرانسولینمی مورد توجه قرار گرفته است. افزایش IGF-I و کاهش IGFBP3، احتمالاً مکانیسم افزایش استعداد ابتلا به سرطان در این بیماران می‌باشد. یافته‌های این مطالعه و نیز سایر مطالعات مؤید این موضوع می‌باشند که فعالیت فیزیکی با کاهش IGF-I و افزایش IGFBP3 می‌تواند اثرات پیشگیری مؤثری در ابتلا به سرطان کولون داشته باشد. فعالیت فیزیکی می‌تواند به‌عنوان روش غیردارویی در کاهش شدت و توسعه سرطان کولون اهمیت داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: سرطان کولورکتال، فاکتور رشد شبه انسولینی-۱، پروتئین ۳ متصل شونده به فاکتور رشد شبه انسولینی، تمرین با شدت متوسط، ۲،۱-دی متیل هیدرازین، موش صحرایی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و هشتم، شماره دوازدهم، ص ۷۶۹-۷۵۹، اسفند ۱۳۹۶

آدرس مکاتبه: ارومیه، جاده نازلو، دانشکده پزشکی ارومیه، گروه فیزیولوژی، تلفن ۰۹۱۴۴۴۲۲۴۳۲

Email: info@fgpakdel.com

مقدمه

کشورهای جهان صورت نمی‌گیرند، با قاطعیت نمی‌توان در خصوص اپیدمیولوژی انواع سرطان قضاوت نمود ولی به صورت تخمینی مشخص شده است که در سال ۲۰۱۲ حدود ۱۴/۱۰۰/۰۰۰ نفر

سرطان از مهلک‌ترین بیماری‌های شایع در همه جوامع بشری می‌باشد. با توجه به اینکه رجیستری (registry) سرطان در همه

^۱ گروه تربیت بدنی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

^۲ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه علامه طباطبائی، تهران، ایران

^۳ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

^۴ شرکت دانش پی هادی، مرکز رشد فناوری سلامت، معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

آسپیرین و ضدالتهاب غیراستروئیدی (nonsteroidal anti-inflammatory drug) یا NASID می‌باشد؛ کوکسیب‌های (coxibs) به‌عنوان مهارکننده انتخابی COX-2، داروی ۵-آمینوسالیسیلات (5-Aminosalicylate) یا 5-ASA، متفورمین (metformin)؛ با کاهش فعالیت مسیر mTOR (mammalian target of rapamycin) (۱۱) می‌تواند به‌عنوان مکانیسم‌های درمانی جدید موردتوجه قرار گیرند.

از جنبه سلولی مولکولی عوامل مولکولی گسترده و پیچیده‌ایی در ایجاد و رشد بافت‌های سرطانی دخالت دارند. همچنان که بیان شد داروی متفورمین در جلوگیری از سرطان استفاده می‌شود. گزارش‌های اولیه اگرچه نشان داده است که متفورمین در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو موجب کاهش تأثیر عوامل خطر در سرطان لوزالمعده و کبد می‌گردد، ولی تأثیر معنی‌داری در سرطان سینه، کولون و پروستات نداشته (۱۲). در مطالعات کارآزمایی بالینی طولانی‌تر تأثیر مثبت آن روی سرطان کولون مشخص شده است (۱۳). در مطالعات سلولی مشخص شده است که در افراد دیابتی که متفورمین استفاده می‌کنند نسبت به گروهی که آن را استفاده نمی‌کنند، متفورمین قادر است تکثیر سلول‌های ایمنی CD133+ را افزایش داده و با تشدید تکثیر این سلول‌ها اثرات ترکیب ضدسرطانی 5-fluorouracil یا 5-FU روی سلول‌های سرطانی جدانشده انسانی بنام SW620 را افزایش داده و کاهش جمعیت سلول‌های سرطانی بنیادین را موجب گردند (۱۴). اگرچه مطالعات بیشتری برای کشف مکانیسم دقیق عملکرد متفورمین موردنیاز است، مطالعات با روش‌های بیوتکنولوژیک جدید بیانگر دخالت مسیر 5'-Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase (AMPK) در عملکرد متفورمین می‌باشد (۱۵).

یکی از مواردی که در سلول‌های توموری رخ می‌دهد تغییر بیان اجزاء سیستم فاکتور شیه انسولین (Insulin-like Growth Factor) یا IGF می‌باشد. در برخی از تومورها ایمپرنیتینگ (imprinting) ژن *Igf2* حذف شده که در نتیجه بیان ژن IGF-II افزایش می‌یابد و اگرچه در این دسته از سلول‌ها بیان ژن IGF-I نیز بیشتر می‌گردد ولی نسبت بیان ژن IGF-II به IGF-I بیشتر می‌گردد. متعاقباً گیرنده IGF (IGF-IR) تنظیم افزایشی (upregulated) یافته و در سلول‌های توموری هیپراکتیو (hyperactivated) می‌گردد. در سلول‌ها بیان ژن IGF-IR به‌وسیله عوامل ساپرسوری و رشدی به ترتیب کاهش و افزایش می‌یابد. ساپرسورهای توموری همانند Wilms tumor 1 یا WT1 و p53 به پره موتور ژن گیرنده وصل شده و آن را مهار می‌کنند. جهش این ژن‌ها در برخی سلول‌های توموری همانند تومور کولون رخ داده و بیان ژن IGF یک و دو زیاد می‌گردد. در این شرایط حلقه

به‌عنوان موارد جدید با تشخیص سرطان به بیماران مبتلا اضافه شده‌اند که از این میان ۶/۷۰۰/۰۰۰ زن و ۷/۴۰۰/۰۰۰ نفر مرد بوده‌اند. در این آمار تعداد ۶/۱۰۰/۰۰۰ نفر در کشورهای توسعه‌یافته (آمریکای شمالی، ژاپن، اروپا شامل روسیه، استرالیا، و نیوزیلند) و ۸/۰۰۰/۰۰۰ در کشورهای توسعه‌یافته می‌باشند (۱). سرطان روده بزرگ یا سرطان کولون (colon cancer) که معمولاً سرطان کولورکتوم (colorectal cancer) نامیده و به‌اختصار با CRC نشان داده می‌شود، از سرطان‌های شایع دستگاه گوارشی به‌ویژه سرطان قسمت‌های تحتانی دستگاه گوارشی بوده و در کشورهای صنعتی توسعه‌یافته دومین علت مرگ‌ومیر می‌باشد. در این نوع سرطان تبدیل پاتولوژیک اپیتلیوم نرمال به پولیپ آدنوماتوز (adenomatous polyp) و نهایتاً سرطان تهاجمی رخ می‌دهد (۲). طبقه‌بندی سرطان کولون به‌صورت کلاسیک شامل دو نوع تقسیم‌بندی؛ طبقه‌بندی Dukes و طبقه‌بندی TNM (tumor, lymphnodes, metastases) می‌باشد. تقسیم‌بندی دوک که در آمریکا و انگلستان رایج است شامل چهار طبقه فرعی A، B، C1، C2، و D بوده و تقسیم‌بندی TNM از نظر مولکولی شامل ۹ طبقه فرعی می‌باشد (۳). امروزه در تقسیم‌بندی سرطان کولون و نیز سایر سرطان‌ها، استفاده از مارکرهای مولکولی موجب شده است که تقسیم‌بندی و طبقه‌بندی مولکولی سرطان کولورکتال نتایج بهتری را به دست دهد (۴). با توجه به اینکه سرطان یک فرآیند پیچیده شامل تغییرات مولکولی، سلولی، و مورفولوژیک بوده و سه مرحله اصلی؛ شروع، ترویج و پیشرفت تقسیم‌بندی می‌شود. بررسی ساختارهای مولکولی درگیر در سرطان کولون می‌تواند نشان‌دهنده مشارکت عواملی باشد که تشخیص فردی را بهتر می‌نماید (۵، ۶). فرآیند جلوگیری از بروز یا توسعه سرطان بیشتر درمان‌های دارویی را شامل می‌گردد. در سرطان کولورکتال عوامل تومورزا همانند بسیاری از تومورهای توپور (solid cancers)، شامل تغییرات اولیه در اپیتلیوم (دیسپلازی) و تکثیر اپیتلیوم است که در درون غارهایی (crypts) شروع به رشد می‌کنند و نوعی برون‌زدگی مخاطی به نام کانون‌های غاری نایجا یا Aberrant Crypt Foci یا ACF را ایجاد می‌کنند. تولید مقدماتی ACF می‌تواند علامتی از تغییرات القایی در مراحل اولیه بوده و می‌توان اثربخشی موارد محافظتی شیمیایی را با بررسی آن‌ها مشخص نمود. حسب گزارش‌های مطالعات محافظتی در موارد انسانی یا حیوانی، مشخص شده است که استفاده از آسپیرین (Aspirin)؛ احتمالاً از طریق مهار آنزیم‌های سیکلواکسیژناز (COX) و نیز مهار مسیرهای پیام‌رسانی nuclear factor kappa B یا NF- κ B، wnt/b/catenin، پروتئین کیناز فعال شونده میتوزنی (mitogen activated protein kinase) یا MAPK (۷-۱۰)، سولینداک (sulindac)؛ که دارویی مشابه

اپیدمولوژیک نشان داده‌اند که افزایش سطح فعالیت بدنی با کاهش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ مرتبط است (۲۷-۲۹). مطالعات بر روی مدل‌های حیوانی نیز این ادعا را ثابت کرده است (۳۰). همچنین فعالیت ورزشی منظم می‌تواند روند مراحل ابتدایی سرطان روده را به تأخیر بیندازد (۳۱). بنابراین هدف از انجام تحقیق حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین شدت متوسط بر میزان سطح سرمی IGF-I و IGFBP3 در موش‌های صحرایی دارای سرطان کولون القایی می‌باشد.

برای مطالعه سرطان در حیوانات نیاز به مدل‌های حیوانی است. مدل‌های مشهور سرطان کولون در حیوانات عمدتاً استفاده از مواد شیمیایی القاء کننده سرطان کولون می‌باشد. ماده azoxymethane با مخفف AOM به‌عنوان مدل AOM مدل اختصاصی تری است (۳۲). استفاده از ترکیب dextrane sodium sulfate یا DSS به‌صورت مجزا یا همراه با AOM نیز مدلی برای ایجاد سرطان کولون است. برخی ترکیبات دیگر نیز برای موارد دیگر ایجاد سرطان کولون استفاده می‌گردد (۳۳). استفاده از ترکیب ۱، ۲-دی متیل هیدرازین (1,2-dimethylhydrazine) که با DMH نشان داده می‌شود ماده شیمیایی سمی است که برای ایجاد سرطان روده بزرگ در مدل حیوانی استفاده می‌شود. این ماده سرطان‌زا باعث القای مرحله شروع و ارتقا سرطان می‌شود. دی متیل هیدرازین موجب افزایش تکثیر سلول‌های اپیتلیال کولون در مخاط روده موش صحرایی می‌گردد (۳۴).

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر دارای طراحی تجربی است. طراحی انجام مطالعه بر اساس پروتکل‌های استاندارد و راهنماهای بین‌المللی صورت گرفت. در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر سالم نژاد ویستار با سن ۴ هفته و تهیه شده از انستیتو پاستور تهران (تهران، ایران) استفاده شد. حیوانات پس از انتقال به محل آزمایش، شرکت دانش‌بنیان دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (شرکت دانش پی هادی) در حیوان‌خانه با شرایط مناسب نگهداری و مورد آزمایش قرار گرفتند. همه حیوانات در قفس‌های پلی کربناتی (۴ موش در هر قفس) و تحت شرایط استاندارد با رطوبت محیطی حدود ۵۰ درصد و نور ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی (شروع روشنایی از ساعت ۸ صبح) قرار داده شدند. دمای حیوان‌خانه روی 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد تنظیم و کنترل می‌گردید. همچنین حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص موش داشتند. پروتکل آزمایش توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تأیید و تصویب شد. در حیواناتی که مقرر بود در گروه مبتلا به سرطان کولون باشند، ماده ۱-۲-دی متیل هیدرازین (DMH) از شرکت سیگما آلدريج آمریکا

اتوکرین IGF-IR/IGF-II روشن می‌گردد (۱۶-۱۸). بافت روده گیرنده‌های انسولین گسترده‌ای دارد و انسولین باعث رشد هر دو سلول طبیعی و سرطانی روده در محیط آزمایشگاهی می‌شود (۱۹). پژوهش‌های انجام گرفته در مورد حیوانات نیز نقش انسولین روی سلول‌های سرطانی را تأیید می‌کند (۲۰). فاکتور رشد شبه انسولین به‌عنوان یک میتوزن، نقش مهمی در پیشبرد تکثیر و تمایز سلولی دارد و همچنین در فرآیند تبدیل سلول و سرکوب آپوپتوز بسیار با اهمیت است (۲۱). سرطان روده بزرگ با افزایش سطح سرمی فاکتور رشد شبه انسولین همراه است (۲۲). پروتئین متصل شونده نوع ۳ به فاکتور رشد شبه انسولین ۳ (IGF-Binding Protein 3) یا IGFBP3 یک تنظیم‌کننده منفی برای فاکتور رشد شبه انسولین است به طوری که با اتصال به فاکتور رشد شبه انسولین و مهار آن، مانع از تقسیم سلولی شده و آپوپتوز را القا می‌کند (۲۳). مکانیسم‌های فعالیت پروتئین متصل شونده به فاکتور رشد شبه انسولین ۳ کاملاً شناخته نشده اما ممکن است به فعالیت‌های هسته‌ای آن مرتبط باشد چراکه پروتئین مذکور قابلیت ورود به هسته را دارد و تنظیم ژن‌های مربوط به تقسیم و رشد سلولی و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی را کنترل می‌کند. پروتئین متصل به فاکتور رشد شبه انسولین ۳ نقش مهمی در تنظیم رشد سلول‌های روده بزرگ دارد و تغییرات نوکلئوتیدی در ژنوم در تومورهای دستگاه گوارش دخالت دارد (۲۴).

از سوی دیگر عوامل کنترل‌کننده سرطان کولون دارای اهمیت زیادی می‌باشد. یکی از عوامل غیردرویی در کنترل رشد سرطان، فعالیت فیزیکی است. حدود ۶۰ درصد از مردم بالغ آمریکا در فعالیت‌های فیزیکی منظم شرکت ندارند. این احتمال وجود دارد که کاهش یا عدم فعالیت فیزیکی موجب افزایش خطر ابتلا به سرطان کولون، سینه، و آندومتر رحم می‌گردد. بی‌حرکی عامل ۵ درصد از مرگ ناشی از سرطان می‌باشد. در بین زنان و مردان شدت‌های بالای فعالیت فیزیکی خطر ابتلا به سرطان را به نصف تقلیل می‌دهد. فعالیت فیزیکی همچنین خطر بروز پولیپ‌های آدنوماتوس (adenomatous polyps) بزرگ و آسیب‌های زمینه‌ساز سرطان کولون را کاهش داده و این احتمال را پیش می‌کشد که فعالیت فیزیکی مراحل اولیه سرطان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. از سوی دیگر ارتباط بین سرطان کولون و سینه و میزان چاقی و برطرف شدن آن با فعالیت فیزیکی که احتمالاً تأثیرات مجزایی روی شیوع سرطان‌های مذکور دارند بیانگر نقش فعالیت فیزیکی در کنترل عوامل سلولی مولکولی سرطان دارد (۲۵).

فعالیت بدنی با ایجاد تغییرات در بافت چربی بدن و حساسیت به انسولین و به دنبال آن‌ها هیپرانسولینمی می‌تواند محور فاکتور رشد شبه انسولین را تحت تأثیر قرار دهد (۲۶). مطالعات

پروتکل تزریق شد. چهار هفته بعد از آخرین جلسه تزریق ماده DMH، حیوانات توسط کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بی‌هوش شده و خون هر حیوان به صورت مستقیم از قلب گرفته شد. خون‌ها با ۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شده و سرم آن‌ها جدا گشت. پس از طی مراحل مورد نیاز، میزان سطح IGF-I توسط کیت الیزا (Boster Biological Technology مخصوص رت (ساخت کشور آمریکا) اندازه‌گیری شد. همچنین IGFBP-3 توسط کیت الیزا Biovender مخصوص رت (ساخت کشور آلمان) اندازه‌گیری شد. جهت آنالیز آماری داده‌ها از SPSS نسخه ۲۲ استفاده گردید.

ابتدا با آزمون کولموگروف اسمیرنوف پراکنندگی داده‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. آنالیز داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه (two-way ANOVA) انجام و جهت مشخص نمودن نقاط تفاوت در درون و بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی (Tukey's post-hoc) استفاده شد. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد نشان داده شده‌اند. حداقل سطح معنی $p < 0.05$ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

نتایج حاصل از مطالعه حاضر در ارتباط با سطح سرمی فاکتور رشد شبه انسولین ۱ و پروتئین متصل به فاکتور رشد شبه انسولین ۳ در جدول ۱-۱ نشان داده شده است. بر اساس این یافته‌ها رابطه مستقیمی بین تزریق ماده کارسینوژن دی متیل هیدرازین و میزان سطح سرمی فاکتور رشد شبه انسولین ۱ در روده وجود دارد به طوری که با القای سرطان روده در موش صحرایی، سطح سرمی فاکتور رشد شبه انسولین نیز افزایش می‌یابد. همان‌طور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، میزان سطح سرمی فاکتور رشد شبه انسولین قبل از تزریق در حد طبیعی در بدن حیوان وجود دارد.

(Sigma-Aldrich, USA) استفاده گردید. در تمام آزمایش‌های موازین اخلاقی و حداقل آزار به حیوان مدنظر قرار داشت. در هر گروه آزمایشی برحسب محاسبات قبلی و نیز افزایش قدرت مطالعه از حداقل ۷ سر موش به صورت قابل جایگزین استفاده شد.

پروتکل ورزشی:

۲۸ سر رت نر نژاد ویستار بعد از یک هفته تطابق به‌طور تصادفی به چهار گروه کنترل سالم، کنترل مبتلا به سرطان کولون، تمرینی سالم و تمرینی مبتلا به سرطان کولون تقسیم شدند. جهت آشناسازی همه حیوانات به مدت سه روز، ۱۰ دقیقه در روز بر روی نوارگردان مخصوص حیوانات (ساخت شرکت فن آزما، تبریز، ایران) قرار داده شدند. گروه کنترل سالم و غیرتمرینی مبتلا همانند گروه‌های تمرینی روی نوارگردان قرار گرفته ولی تمرینی به آن‌ها داده نشد تا اثر مخدوش‌کنندگی نوارگردان حذف گردد. در گروه‌های تمرینی سرعت دویدن در ابتدا ۱۵ متر بر دقیقه بود که به تدریج به سرعت ۲۵ متر بر دقیقه افزایش یافت. در گروه‌های تمرینی با شدت متوسط حیوانات به مدت ۸ هفته با ۲۵ متر بر دقیقه بر روی نوارگردان تمرین داده شدند. تمرینات شامل ۵ جلسه در هفته و هر جلسه یک ساعت بود. اجرای تمرینات ورزشی در ساعت ۱۰ صبح هرروز (سه ساعت بعد از دوره تاریکی) آغاز شد.

بعد از اتمام تمرینات، در حیوانات گروه‌های سرطانی ماده القاء کننده سرطان کولون، ۱، ۲- دی متیل هیدرازین، با چهار بار تزریق (در طی دو هفته و دو بار در هر هفته، با دوز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) تزریق شد. ماده دی متیل هیدرازین هر بار قبل از تزریق در EDTA یک‌دهم مولار حل شده و pH محلول با NaOH به 6.5 رسانده شد. جهت همسان‌سازی و نیز حذف اثر حامل ماده DMH، در سایر گروه‌ها نیز محلول EDTA یک‌دهم مولار با pH=6.5 با همان

جدول (۱): میانگین تغییرات سطح سرمی فاکتور رشد شبه انسولین ۱ و پروتئین متصل شونده به فاکتور رشد شبه انسولین ۳ (نانوگرم در میلی‌لیتر)

شاخص	سالم بدون تمرین	سرطانی بدون تمرین	سالم با تمرین	سرطانی با تمرین
IGF-1	۱۹۵۴/۳ ± ۱۶۲/۶۶ #	۲۴۷۵ ± ۲۲۵/۱*	۱۲۲۶ ± ۲۸۶/۷* #	۱۵۳۷/۷ ± ۳۷۰/۴ #
IGFBP-3	۴۳۲۰ ± ۲۴۷/۷ #	۳۲۵۰ ± ۳۸۰/۷*	۵۶۲۵/۷ ± ۶۴۳/۵* #	۵۰۸۸/۵ ± ۷۳۴/۹ #

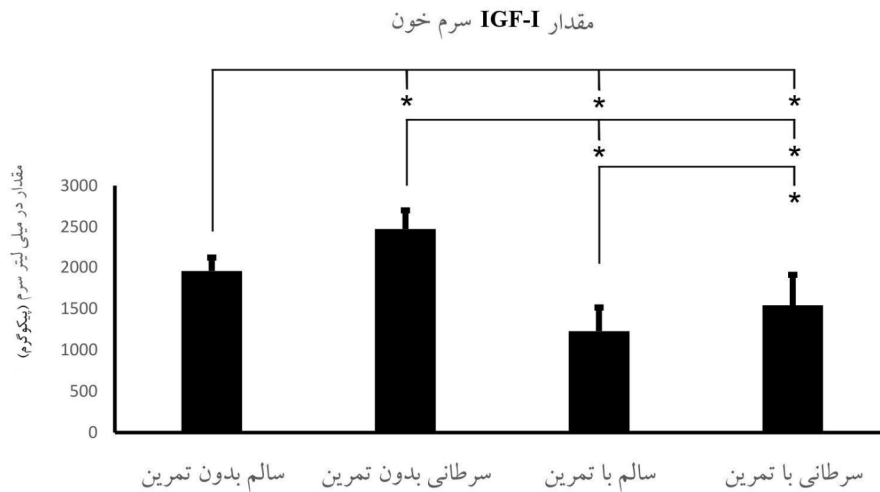
* با $p < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل غیر سرطانی و # با $p < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل سرطانی

گردید. فعالیت ورزشی شدت متوسط نیز باعث کاهش معنی‌دار این فاکتور نسبت به گروه کنترل گردید. در ارتباط با پروتئین متصل به فاکتور رشد شبه انسولین ۳ رابطه معکوسی بین تزریق ماده کارسینوژن دی متیل هیدرازین و میزان سطح سرمی این فاکتور در روده وجود دارد به طوری که با القای سرطان روده در موش سطح

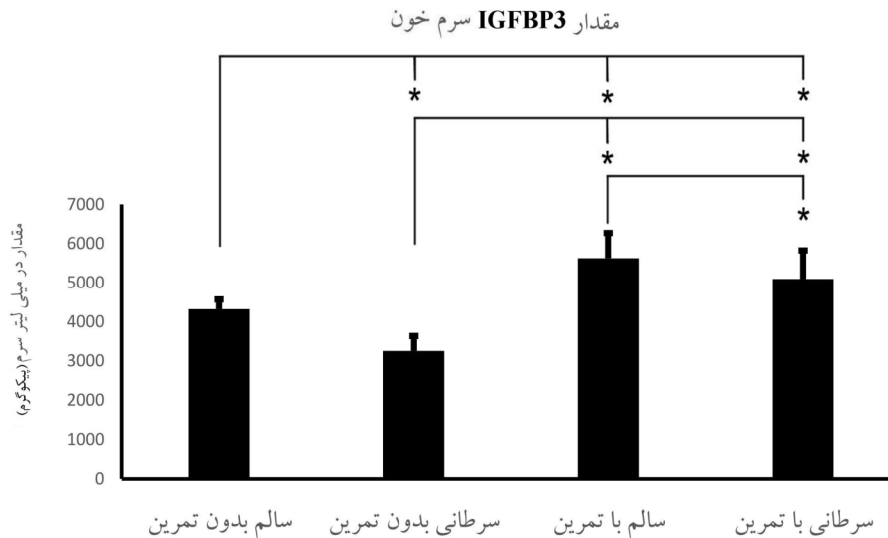
تزریق کارسینوژن به صورت معنی‌داری میزان سطح سرمی فاکتور شبه انسولینی افزایش یافت. همچنین یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که فعالیت ورزشی شدت متوسط باعث کاهش معنی‌دار سطح فاکتور رشد شبه انسولین در موش‌هایی که ماده کارسینوژن را دریافت نمودند در مقایسه با گروه سرطانی شده

نیز افزایش معنی‌دار پروتئین متصل به فاکتور رشد شبه انسولین ۳ را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد (نمودار ۱-۲).

سرمدی پروتئین متصل به فاکتور رشد شبه انسولین کاهش معنی‌داری می‌یابد. همچنین فعالیت بدنی شدت متوسط به‌تنهایی



نمودار (۱): نمودار ستونی مقادیر فاکتور شبه انسولینی-۱ (IGF-I) در سرم خون موش‌های گروه‌های مختلف. محور X بیانگر گروه و محور Y بیانگر مقدار IGF-I به صورت کمی و پیکوگرم در میلی‌لیتر سرم می‌باشد. داده‌ها با استفاده از آزمون Two-Way ANOVA و تست تعقیبی توکی تجزیه تحلیل و نقاط با تفاوت آماری با $p < 0.05$ * مشخص شده‌اند.



نمودار (۲): نمودار ستونی مقادیر پروتئین نمره ۳ وصل شونده به فاکتور رشد شبه انسولینی (IGFBP3) در سرم خون موش‌های گروه‌های مختلف. محور X بیانگر گروه و محور Y بیانگر مقدار IGFBP3 به صورت کمی و پیکوگرم در میلی‌لیتر سرم می‌باشد. داده‌ها با استفاده از آزمون Two-Way ANOVA و تست تعقیبی توکی تجزیه تحلیل و نقاط با تفاوت آماری با $p < 0.05$ * مشخص شده‌اند.

به‌طور خلاصه نتایج این تحقیق نشان داد که فعالیت ورزشی شدت متوسط به‌طور مؤثری باعث کاهش سطح سرمی IGF-I

بحث و نتیجه‌گیری

اثرات تمرینات فیزیکی در کاهش خطر ابتلا به سرطان کولون اگرچه مکانیسم‌های متعددی مطرح و یا مورد تأیید قرار گرفته است، ولی احتمال کاهش برخی هورمون‌های رشد به‌ویژه IGF-I بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. کاهش انسولین و نیز IGF-I متعاقب تمرین موجب می‌گردد زمینه‌های تکثیر سلولی در دیواره کولون و استعداد تبدیل مجموعه‌های سلولی مذکور به توده‌های سرطانی کاهش یابد. البته فعالیت فیزیکی احتمالاً با افزایش حرکات مکانیکی روده فراخ موجب کاهش برخورد دیواره کولون با مواد سرطان‌زای موجود در منابع غذایی نیز می‌گردد (۳۹، ۴۰). با توجه به این شواهد میدانی و اپیدمیولوژیک استفاده از داروهای مهارکننده گیرنده IGF-I و یا مهار مسیر پیام‌رسانی داخل سلولی آن به‌عنوان یک عامل درمانی موجب استفاده آنتی‌بادی‌های مونوکلونال همانند Cixutumumab (یا IMC-A12) و Figitumumab (یا CP-751,871) در مطالعات کارآزمایی بالینی فاز II به‌عنوان یک داروی مؤثر شده و موجب مطرح شدن این نوع داروها در کنترل سرطان می‌باشد (۴۱).

الته لازم به ذکر است که نتایج مطالعات حیوانی در خصوص مشارکت IGF-I در سرطان و نیز تغییرات سرمی آن هنوز نیازمند تحقیقات بیشتری می‌باشد. نتایج مطالعات آنتونی^۱ و همکاران (۲۰۰۱) (۴۲)، براون بور^۲ و همکاران (۲۰۰۱) (۴۳)، کوپر^۳ و همکاران (۱۹۹۴) (۴۴) بیانگر افزایش سطح سرمی IGF-I در مدل حیوانی در پی یک دوره فعالیت ورزشی است. بانو^۴ و همکاران (۱۹۹۹) (۴۵)، نشان دادند که میزان سطح IGF-I در موش‌های F344 پس از ۱۲ هفته فعالیت ورزشی داوطلبانه افزایش می‌یابد (۴۵). این یافته‌ها با توجه به شدت و مدت فعالیت بدنی، نوع، جنس و سن موش‌ها و زمان خون‌گیری در مقایسه با تحقیق حاضر متفاوت می‌باشد. در مورد افزایش IGF پس از ورزش شناخته شده است که غلظت IGF-I در سرم به‌سرعت پس از ورزش به‌طور متوسطی افزایش یافته اما این افزایش گذرا بوده و پس از مدتی کاهش می‌یابد (۴۶). کوسترا و همکاران (۲۰۰۳)، نشان داده‌اند که غلظت سرمی IGF-I به‌سرعت پس از فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد (۴۶). البته برخی از این مطالعات در حیوانات غیرسرطانی بوده و احتمالاً مکانیسم‌های دخیل می‌تواند متفاوت از حالتی که حیوانات مبتلا به سرطان باشند در نظر گرفته شود.

برخلاف افزایش آن در گروه با سرطان کولورکتال شده و همچنین به‌طور معکوس موجب افزایش سطح سرمی IGFBP3 نسبت به گروه مبتلا به سرطان کولورکتال گردید.

امروزه با توجه به افزایش شیوع و مرگ‌ومیر ناشی از سرطان توجه به رهیافت‌های جدید و عوامل پیشگیری‌کننده غیر دارویی بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. بسیاری از یافته‌های علمی بیانگر این حقیقت هستند که بین میزان چربی بدن به‌ویژه چربی‌های دور شکم و رخداد سرطان کولون و یا سایر سرطان‌ها ارتباط مستقیمی را می‌توان نشان داد. مطالعات طولی متعددی را می‌توان به‌عنوان شواهد ذکر نمود که مؤید افزایش درصد خطر سرطان کولون با تخمین افزایش ۳ درصدی به ازای افزایش ۱ واحد در BMI (Body Mass Index) می‌باشد. همچنین شواهد اپیدمیولوژیک توصیف‌کننده همراهی افزایش بیش‌ازحد طبیعی وزن بدن با افزایش خطر ابتلا به سرطان کولون می‌باشد (۳۵، ۳۶). یکی از مواردی که هم در مطالعات اپیدمیولوژیک و هم سایر مطالعات مشاهده شده است، این موضوع است که در افراد با وزن زیاد و یا مبتلا به چاقی، افزایش چربی موجب افزایش مقاومت به انسولین می‌گردد که خود زمینه‌ای برای دیابت نیز می‌باشد. ازجمله یافته‌های این نوع مطالعات این است که در این گروه از افراد افزایش مقاومت به انسولین موجب افزایش ترشح انسولین و هیپرانسولینمی مزمن (chronic hyperinsulinemia) می‌گردد. هیپرانسولینمی به‌نوبه خود القاء‌کننده تولید و نیز افزایش تولید IGF-I می‌باشد. فاکتور مذکور به‌طور همه‌جانبه می‌تواند رشد و تقسیم در سلول‌ها و شرایط را برای افزایش بار توده سلول‌های سرطانی را تشدید نموده و احتمال برتری رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی به تخریب آن توسط سیستم ایمنی افزایش می‌یابد (۳۷، ۳۸).

فعالیت فیزیکی به‌عنوان یکی از عوامل پیشگیری و یا مهار سرطان کولون به‌صورت غیردارویی بسیار مؤثر مورد توجه قرار گرفته است. شواهد مطالعات میدانی بیانگر کاهش معنی‌دار فاکتورهای خطر ابتلا به انواع مختلفی از سرطان‌ها به‌ویژه سرطان کولون در فعالیت‌های فیزیکی است. در سرطان کولورکتال درصد کاهش خطر با افزایش ۵ واحد در MET.h/day [که در آن MET یا Metabolic equivalent of task معادل متابولیکی فعالیت فرض می‌گردد]، حدود ۸ درصد تخمین زده شده است. این مقادیر که به‌صورت فیزیولوژیک قابلیت اندازه‌گیری فعالیت فیزیکی را مطرح می‌کند، مؤید نقش مهم تمرینات فیزیکی و ورزش در جلوگیری و یا کنترل سرطان کولون می‌باشد. در خصوص مکانیسم‌های احتمالی

³ Cooper⁴ Banu¹ Anthony² Bravenboer

یک مداخله غیر دارویی مؤثر، روش مناسبی برای درمان سرطان در طول و پس از آن می‌باشد (۵۲). محققان پیشنهاد کرده‌اند که فعالیت ورزشی شدت متوسط به‌عنوان یک مکانیسم مهم می‌تواند با کاهش سطح فاکتور رشد شبه انسولین باعث پیشگیری از سرطان گردد (۵۳، ۵۴).

از آنجاکه در مطالعات قبلی به اثبات رسیده است که فاکتور رشد شبه انسولین با غلظت بالا باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ می‌گردد (۵۵)، در نتیجه یک مولکول هدف اصلی برای نشان دادن اثر محافظتی فعالیت ورزشی و سرطان روده بزرگ می‌باشد. با توجه به نقش فاکتور رشد شبه انسولین در رشد تومور در سرطان روده بزرگ، این مطالعه مقادیر سطح سرمی IGF-I و IGF-BP-3 در سرم موش‌های مبتلا به سرطان کولون و نیز اثر تمرین را روی آن‌ها بررسی کرده است. این مطالعه نشان داد که تمرینات شدت متوسط باعث کاهش معنی‌دار میزان سطح سرمی IGF-I و افزایش معنی‌دار IGF-BP-3 در موش‌های سرطانی گردید. با توجه به نتایج تحقیق حاضر و نیز تحقیقات مشابه می‌توان فعالیت ورزشی را به‌عنوان یک روش مکمل علاوه بر درمان‌های دارویی یا به‌صورت منفک در افراد دارای سرطان روده توصیه کرد و از عوارض جانبی داروها جلوگیری کرد. این تحقیق همچنین بر مکانیسم مبتنی بر IGF-I و IGF-BP-3 در سرطان کولون تأکید دارد.

References:

1. Claus EB. Epidemiology of Cancer. In: Schwab M, editor. Encyclopedia of Cancer. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 1551-2.
2. Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. Clinics in colon and rectal surgery 2009;22(04):191-7.
3. Quirke P, Morris E. Reporting colorectal cancer. Histopathology 2007;50(1):103-12.
4. Muller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. Virchows Arch 2015;469(2):169-76.
5. Fodde R. The APC gene in colorectal cancer. European journal of cancer 2002;38(7):867-71.

از طرف دیگر، اثر فعالیت ورزشی بر عملکرد IGF-I در پژوهش‌های متعددی نشان‌دهنده کاهش آن می‌باشد. بولمیر و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند پس از اجرای ۱۲ هفته تمرین داوطلبانه بر روی موش‌های صحرایی با سه شدت پایین، متوسط و شدید میزان سطح سرمی IGF-I کاهش معنی‌داری را نشان داد (۴۷). این نتایج با نتایج پژوهش ما هم‌راستا است. گرچه نوع تمرینات تحقیق حاضر به‌صورت اجباری بوده ولی تحقیقات بولمیر و همکاران به‌صورت داوطلبانه می‌باشد. توپو و همکاران (۲۰۰۲) (۴۸) کاهش سطح IGF-I در پی فعالیت ورزشی را به کاهش محدودیت کالری مصرفی نسبت داده‌اند. نهمت^۷ و همکاران (۴۹) کاهش سطح IGF-I را در پی یک جلسه تمرین شدت بالای کشتی در نوجوانان نشان دادند.

نتایج پژوهش کریم‌ر ۸ و همکاران (۱۹۹۲) (۵۰) نشان داد که مهم‌ترین عامل ترشح فاکتور رشد شبه انسولین و هورمون رشد، شدت فعالیت ورزشی است. بر این اساس فعالیت ورزشی کوتاه‌مدت و با شدت بالا یکی از مؤثرترین محرک‌های ترشح فاکتور رشد شبه انسولین است که میزان پاسخ آن با اوج شدت فعالیت ورزشی در ارتباط است.

فاکتور رشد شبه انسولین ۱ نقش بسیار مهمی را در تکثیر، تمایز و مرگ سلول سرطانی ایفا می‌کند (۵۱). فعالیت بدنی به‌عنوان

6. Aziz MA, Yousef Z, Saleh AM, Mohammad S, Al Knawy B. Towards personalized medicine of colorectal cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2017;118:70-8.
7. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. Lancet 2010;376(9754):1741-50.
8. Burn J, Bishop DT, Chapman PD, Elliott F, Bertario L, Dunlop MG, et al. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4(5):655-65.

⁷ Nehmet

⁸ Kraemer

⁵ Buehlmeier

⁶ Tou

9. Mathers JC, Movahedi M, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, et al. Long-term effect of resistant starch on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1242-9.
10. Stolfi C, De Simone V, Pallone F, Monteleone G. Mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and mesalazine in the chemoprevention of colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2013;14(9):17972-85.
11. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, Dunn BK, Ford L, DeCensi A, et al. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014;7(9):867-85.
12. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3(11):1451-61.
13. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(3):e33411.
14. Zhang Y, Guan M, Zheng Z, Zhang Q, Gao F, Xue Y. Effects of metformin on CD133+ colorectal cancer cells in diabetic patients. *PLoS One* 2013;8(11):e81264.
15. Ikhlas S, Ahmad M. Metformin: Insights into its anticancer potential with special reference to AMPK dependent and independent pathways. *Life Sci* 2017;185:53-62.
16. Pollak M. Insulin, insulin-like growth factors and neoplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22(4):625-38.
17. Ozkan EE. Plasma and tissue insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) as a prognostic marker for prostate cancer and anti-IGF-IR agents as novel therapeutic strategy for refractory cases: a review. *Mol Cell Endocrinol* 2011;344(1-2):1-24.
18. Singh P, Alex JM, Bast F. Insulin receptor (IR) and insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-1R) signaling systems: novel treatment strategies for cancer. *Med Oncol* 2014;31(1):805.
19. LeRoith D, Roberts CT. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer letters* 2003;195(2):127-37.
20. Yakar S, LeRoith D, Brodt P. The role of the growth hormone/insulin-like growth factor axis in tumor growth and progression: lessons from animal models. *Cytokine & growth factor reviews* 2005;16(4):407-20.
21. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *Journal of the National Cancer Institute* 2000;92(18):1472-89.
22. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *Journal of the National Cancer Institute* 1999;91(7):620-5.
23. Williams AC, Collard TJ, Perks CM, Newcomb P, Moorghen M, Holly JM, et al. Increased p53-dependent apoptosis by the insulin-like growth factor binding protein IGFBP-3 in human colonic adenoma-derived cells. *Cancer Research* 2000;60(1):22-7.
24. Arkani M, KARIMI K, Safaei A, Vahedi M, Mohebi R, Fatemi R, et al. Association of IGF1R gene (rs28547) polymorphism and colorectal cancer. 2012.
25. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis

- for the Global Burden of Disease Study 2013. *Bmj* 2016;354:i3857.
26. McTiernan A, Ulrich C, Slate S, Potter J. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes & Control* 1998;9(5):487-9.
27. Samad A, Taylor R, Marshall T, Chapman MA. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Disease* 2005;7(3):204-13.
28. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee I. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *British journal of cancer* 2009;100(4):611-6.
29. Slattery ML. Physical activity and colorectal cancer. *Sports Medicine* 2004;34(4):239-52.
30. Westerlind KC. Physical activity and cancer prevention--mechanisms. *Medicine and science in sports and exercise* 2003;35(11):1834-40.
31. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *The Journal of nutrition* 2002;132(11):3456S-64S.
32. Corpet DE, Pierre F. How good are rodent models of carcinogenesis in predicting efficacy in humans? A systematic review and meta-analysis of colon chemoprevention in rats, mice and men. *Eur J Cancer* 2005;41(13):1911-22.
33. Femia AP, Caderni G. Rodent models of colon carcinogenesis for the study of chemopreventive activity of natural products. *Planta Med* 2008;74(13):1602-7.
34. Sequeira JL, Kobayasi S, Rodrigues MA. Early and late effects of wound healing on development of colon tumours in a model of colon carcinogenesis by 1, 2-dimethylhydrazine in the rat. *Pathology* 2000;32(4):250-2.
35. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4(8):579-91.
36. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes* 2013;2013:291546.
37. Nimptsch K, Pischon T. Obesity Biomarkers, Metabolism and Risk of Cancer: An Epidemiological Perspective. *Recent Results Cancer Res* 2016;208:199-217.
38. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem* 2008;114(1):71-83.
39. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002;132(11 Suppl):3456s-64s.
40. Lee IM. Physical activity and cancer prevention--data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(11):1823-7.
41. Armstrong AJ, Carducci MA. New drugs in prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2006;16(3):138-45.
42. Anthony T, Anthony J, Lewitt M, Donovan SM, Layman D. Time course changes in IGFBP-1 after treadmill exercise and postexercise food intake in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 2001;280(4):E650-E6.
43. Bravenboer N, Engelbregt MJ, Visser NA, Popp-Snijders C, Lips P. The effect of exercise on systemic and bone concentrations of growth factors in rats. *Journal of Orthopaedic Research* 2001;19(5):945-9.
44. Cooper DM, Moromisato D, Zanconato S, Moromisato M, Jensen S, Brasel JA. Effect of growth hormone suppression on exercise training and growth responses in young rats. *Pediatric research* 1994;35(2):223-7.
45. Banu M, Orhii PB, Mejia W, McCarter R, Mosekilde L, Thomsen JS, et al. Analysis of the effects of growth hormone, voluntary exercise, and

- food restriction on diaphyseal bone in female F344 rats. *Bone* 1999;25(4):469-80.
46. Kostka T, Patricot MC, Mathian B, Lacour J-R, Bonnefoy M. Anabolic and catabolic hormonal responses to experimental two-set low-volume resistance exercise in sedentary and active elderly people. *Aging clinical and experimental research* 2003;15(2):123-30.
 47. Buehlmeier K, Doering F, Daniel H, Petridou A, Mougios V, Schulz T, et al. IGF-1 gene expression in rat colonic mucosa after different exercise volumes. *Journal of sports science & medicine* . ۲۰۰۷;۴(۴):۴۳۴.
 48. Tou JC, Wade CE. Determinants affecting physical activity levels in animal models. *Experimental Biology and Medicine* 2002;227(8):587-600.
 49. Nemet D, Oh Y, Kim H-S, Hill M, Cooper DM. Effect of intense exercise on inflammatory cytokines and growth mediators in adolescent boys. *Pediatrics* 2002;110(4):681-9.
 50. Kraemer R, Kilgore J, Kraemer G, Castracane VD. Growth hormone, IGF-I, and testosterone responses to resistive exercise. *Medicine and science in sports and exercise* 1992;24(12):۱۳۴۶-۵۲.
 51. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine reviews* 1995;16(1):3-34.
 52. Schmid D, Leitzmann M. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology* 2014;25(7):1293-311.
 53. Orenstein M, Friedenreich C. Review of physical activity and the IGF family. *Journal of Physical Activity and Health* 2004;1(4):291-320.
 54. Echavez JM, Vélez RR, Jiménez EG, Pérez MS, Montes EM. 144. Physical activity and Insulin-like growth factors in breast cancer survivors: A metaanalysis. *European Journal of Surgical Oncology* 2014;40(11):S65.
 55. Kaaks R, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Lukanova A, Biessy C, Dechaud H, et al. Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women. *Journal of the National Cancer Institute* 2000;92(19):1592-600.

PREVENTIVE EFFECT OF 8 WEEKS MODERATE TRAINING ON SUSCEPTIBLE COLON CANCER FACTOR (INSULIN GROWTH FACTOR I AND INSULIN GROWTH FACTOR BINDING PROTEIN 3) IN RATS

Saber Ghazizadeh¹, Bakhtyar Tartibian^{1,2}, Firouz Ghaderi Pakdel^{3,4*}

Received: 15 Dec, 2017; Accepted: 21 Feb, 2018

Abstract

Background & Aims: Malignant neoplasm of the colon wall or colon cancer (or colorectal cancer) is the fourth and third most common cancer in men and women worldwide, respectively. Risk factors for colon cancer are complex and the drug therapies did not have a great survival chance. Regarding the probable role of the physical activity in preventing the incidence and severity of cancer, the present study examined insulin-like growth factor-1 (IGF-I) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) in an animal model of colon cancer.

Material & Methods: Male Wistar rats were selected based on approved protocols undergoing treadmill exercise training at moderate intensity. Groups consisted of healthy controls and trained; and cancerous control and trained. In each group, at least 7 mice were used alternatively. Animals first underwent eight weeks of moderate-intensity training and then, through intraperitoneal injection of 1,2-Dimethylhydrazine (DMH), changes in the predisposing factors for colon cancer were investigated. In non-experimental groups, the experience of drug-carrier injection and treadmill adaptation was also performed. Four weeks after DMH injection, IGF-I and IGFBP3 levels were measured in animal serum. Anatomical evidence was provided to confirm colon cancer.

Results: Besides anatomical evidence of colon cancer, assessing the IGF-I and IGFBP3 values using quantitative ELISA kits showed that serum levels of IGF-I in animals were significantly reduced with moderate intensity pre-training but serum levels of IGFBP3 increased significantly compared to their values in untrained animals.

Conclusion: Considering the findings of longitudinal studies, the underlying factors of increasing the incidence and severity of cancer and its relation with hyperinsulinemia were considered. The Increase in IGF-I and decrease in IGFBP3 following hyperinsulinemia is likely to be a factor for increasing the susceptibility to colorectal cancer in these patients. The findings of this study, as well as other studies, suggest that physical activity by reducing IGF-I and increasing IGFBP3 can be effective in preventing colon cancer. Physical activity can be important as a non-pharmacological approach to reducing the severity and development of colon cancer.

Keywords: colorectal cancer, insulin-like growth factor-1 (IGF-I), insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3), moderate intensity training, 1,2-dimethylhydrazine (DMH), rat

Address: Department of Physiology, Faculty of Medicine, Nazloo Road, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran, P.O.Box 1138.

Tel: +98-44-32249643

Email: info@fgpakdel.com

SOURCE: URMIA MED J 2018; 28(12): 769 ISSN: 1027-3727

¹ Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

² Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Allameh Tabataba'i University, Tehran, Iran

³ Department of Physiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Correspond Author)

⁴ Danesh Pey Hadi Co, Health Technology Development Center, Research and Technology Vice Chancellor, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran