Iranian Journal of Breast Diseases. 2020; 13(1):46-54.

Original Article

Effect of 10 Weeks of Continuous Aerobic Training on Tumor Volume and Gene Expression of IGF-1, Akt, and mTORC1 in the Myocardium of Mice with Breast Cancer

Hossenzadeh Nazloo E[1], Peeri M[1*], Delfan M[2]

1 Department of exercise physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2 Department of Exercise Phyiology, Faculty of Sport Sciences, Alzahra University, Tehran, Iran

Receive: 17/2/2019
Accepted: 21/1/2020

***Corresponding Author:**
m.peeri@iauctb.ac.ir

Ethics Approval:
IR.SSRI.REC.1398.621

Abstract

Introduction: Regular exercise training inhibits tumor growth and prevents cardiomyopathy in breast cancer patients by activating signaling pathways leading to changes in gene expression. The purpose of the present study was to investigate the effects of 10 weeks of continuous aerobic training on tumor volume and expression of IGF-1, Akt, mTORC1 genes in the myocardium of mice with breast cancer.

Methods: Twelve female BALB/c mice were divided into 2 groups of 6: Continuous Aerobic Exercise and Control. The tumor was induced by the injection of MC4-L2 cells. The aerobic exercise included 75 minutes of steady running at 60% to 65% of $VO_{2\ peak}$, 5 days a week for 10 weeks. Tumor volume was measured by a caliper weekly. Twenty-four hours after the last training session, the mice were killed and their left ventricles were harvested. IGF-1 protein levels were measured with western blotting analysis, and real-time PCR was used to determine the expression of Akt and mTORC1 genes. The comparison of the groups was made using *t* tests at a significance level of 5%.

Results: IGF-1 did not show significant changes in the Aerobic Exercise group compared with the Control group ($P = 0.08$). The expression of Akt was significantly higher in the Aerobic Exercise group than in the controls ($P = 0.016$). The Aerobic Exercise group had also a significantly higher mTORC1 gene expression compared with the Control group ($P = 0.022$). Tumor volume also showed a significant decrease in the Aerobic Exercise group compared with the Control group ($P = 0.03$).

Conclusion: It can be concluded that 10 weeks of aerobic exercise training may reduce tumor volume and, possibly, improve heart function in breast cancer patients by increasing the expression of genes.

Keywords: Breast Cancer, Continuous Training, IGF-1, Akt, mTORC1

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-08]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.1.6.6]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.1.46]

فصلنامه بیماری های پستان ایران
٥٤-٤٧ :(١)١٣؛ ١٣٩٩

مقاله پژوهشی

اثر ۱۰ هفته تمرین هوازی تداومی بر حجم تومور و بیان ژن‌های IGF-1، AKT و mTORC1 میوکارد موش مبتلا به سرطان پستان

احسان حسین‌زاده نازلو [۱]، مقصود پیری [۱*]، مریم دلفان [۲]

[۱] گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران
[۲] گروه فیزولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه الزهرا(س)، تهران، ایران

تاریخ ارسال: ۱۳۹۸/۹/۲۷
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۲

نشانی نویسنده مسئول:
m.peeri@iauctb.ac.ir

چکیده

مقدمه: تمرین منظم از افزایش حجم تومور پیشگیری کرده، با راه‌اندازی مسیرهای سیگنالی در بیان ژن کاردیومیوپاتی را در افراد مبتلا به تومور پستان کاهش می‌دهد. هدف از پژوهش حاضر اثر ۱۰ هفته تمرین هوازی تداومی بر نسبت حجم تومورر، پاسخ IGF-1، ژن‌های AKT و mTORC1 میوکارد موش مبتلا به سرطان پستان بود.

روش بررسی: پژوهش حاضر از نوع تجربی است. بدین منظور ۱۲ سر موش ماده نژاد بالبسی به صورت تصادفی به دو گروه ۶تایی، تمرین هوازی تداومی (E) و کنترل (C) تقسیم شدند. القای تومور به‌وسیله تزریق MC4-L2 انجام شد. تمرین هوازی تداومی شامل ۷۵ دقیقه دویدن با سرعت ثابت ۶۰ تا ۶۵ درصد Vo2peak، ۵ روز در هفته به مدت ۱۰ هفته انجام شد. حجم تومور به صورت هفتگی توسط کولیس اندازه‌گیری و ثبت شد. ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین موش‌ها قربانی و بطن چپ آنها خارج شد. پروتئین IGF-1 با روش وسترن بلات و بیان ژن‌های AKT و mTORC1توسط qReal-time سنجش شدند. جهت تحلیل آماری از آزمون t مستقل در سطح آلفای ۰/۰۵ استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد بیان ژنی IGF-1 در گروه تمرین هوازی تداومی نسبت به گروه کنترل (P=۰/۰۸) تفاوت معناداری نداشت. در حالی‌که بیان ژن‌های AKT (P=۰/۰۱۶) و m TORC1 (P=۰/۰۲۲) در گروه تمرین نسبت به کنترل افزایش معنی‌داری داشتند. حجم تومور در گروه تمرین نسبت به کنترل کاهش معناداری داشت (P=۰/۰۳).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های به‌دست آمده می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد احتمالا تمرین هوازی تداومی حجم تومور را کاهش می‌دهد و با افزایش بیان ژن‌های AKT و mTORC1عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، تمرین هوازی تداومی، mTORC1, AKT, IGF-1

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-08]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.1.6.6]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.1.46]

مقدمه

سرطان پستان، شایع‌ترین نوع سرطان در میان زنان جهان و عامل اصلی مرگ و میر در مبتلایان به این بیماری می‌باشد. مطالعات نشان داده است زنان مبتلا به سرطان پستان، نسبت به زنان سالم، بیشتر در معرض خطرات ناشی از بیماری‌های قلبی- عروقی قرار دارند (۱). سازوکار مشخصی در رابطه با تضعیف میوکارد و رشد تومور ناشی از استرس اکسایشی وجود دارد که به پروتئین‌های میانجی مسیر سیگنالی مربوط می‌شود (۲). از عوامل موثر در رشد و توسعه تومورهای پستان، استرس اکسایشی می‌باشد و کاهش فشار اکسیژن در بافت تومور، سبب ایجاد استرس اکسایشی می‌شود (۲).

استرس اکسایشی عامل مهمی در کاهش فعالیت پروتوئین تیروزین کینازی مسیرسیتوزولی(AKT) می‌شود (۲) و بر اثر افزایش این استرس، عملکرد پروتئین سرین تروئونین کیناز گیرنده راپامایسین (mTORC-1[2]) کاهش‌یافته (۳) و موجب نقصان در عملکرد فاکتور رشد شبه انسولین(IGF-1[3]) می‌شود (۴). افزایش رادیکال‌های آزاد موجب مهار AKT، PI3K، P38MAPK و ضعف عضله قلب می‌شود (۵ - ۷). همچنین کاهش در ظرفیت هوازی باعث رهاسازی عوامل التهاب‌زا می‌شود، که بر اثر آن سپس وازودیلاتاسیون عروق کاهش یافته و ساختار میوکارد را تخریب می‌کند (۸).

در ادامه این سازوکار، نقص در فعالیت AKT/mTORC-1 موجب کاهش اتصال انسولین به گیرنده‌اش (IRS-1) می‌شود (۵)؛ از این رو رشد و تکثیر (متاستاز) تومور افزایش یافته (۶) و متعاقب آن به دلیل کم اکسیژنی، عملکرد میوکارد تضعیف می‌شود (۷). از دلایل اصلی ابتلا به سرطان پستان نیز نقصان یا مقاومت در گیرنده‌های استروژن(Her-2[4]) نیز ذکر شده است (۸). با این حال عنوان شده پروتئین mTORC-1 که توسط AKT فعال می‌شود در مسیرهای وابسته به خود گیرنده استروژنی را فعال می‌کند (۴).

درمان‌های متداول از جمله جراحی، شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و هورمون‌درمانی نیز به نوبه خود در ابتلا به اختلال قلب و عروق در این بیماران نقش دارند (۹، ۱۰). در پژوهش‌های پیشین نشان داده شده است تمرین ورزشی منظم، به دلیل افزایش در مقدار گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی(SHBG[5])، ابتلا به سرطان سینه را کاهش می‌دهد و با راه‌اندازی بیشتر اکسیداسیون چربی و کاهش LDL، از بیماری قلبی پیشگیری می‌کند (۱۱, ۱۲). همچنین زمانی که mTORC-1 تحت تاثیر تغییرات مکانیکی یا بیوشیمیایی ناشی از فعالیت ورزشی فعال شود، باعث راه‌اندازی پروتئین‌های ریبوزومی(P70S6K1[6]) و عامل ترجمه یوکاریوتی متصل‌شونده E4[7] متصل به پروتئین4EBP1 می‌شود و همین امر موجب هایپرتروفی فیزیولوژیک عضله قلب می‌شود (۹، ۱۰). بنابراین انجام فعالیت ورزشی در کنار سایر راه‌کارهای درمانی و رژیم غذایی در کنترل این بیماری و سایر عوارض ناخواسته بالینی توصیه می‌شود (۱۲، ۱۳). با این حال تا کنون مطالعه ای به تاثیر تمرین هوازی منظم به عنوان استراتژی موثر در بهبود ساختار و عملکرد قلب مبتلایان به تومور پستان نپرداخته و مطالعه در این خصوص محدود است (۱۳). از نوآوری‌های مطالعه حاضر می‌توان به القای تومور به‌وسیله تزریق ریز رده سلولی سرطان (MC4-L2) که به کندی رشد می‌کند نام برد. همچنین توجه به توانایی موش‌های مبتلا به سرطان پستان در عدم خستگی در اجرای تمرین با شدت مورد نظر از دستاوردهای تنظیم برنامه تمرینی این مطالعه بود. چرا که یکی از چالش‌های پیش روی بیماران سرطانی، خستگی زودرس بعد از شروع فعالیت ورزشی می‌باشد و شاید بتوان با تهیه پروتکل تمرینی مناسب این خستگی زودرس را به حداقل رسانید. بر این اساس هدف از مطالعه حاضرتعیین تاثیر تمرین هوازی تداومی بر پاسخ پروتئین IGF-1 و بیان ژن‌های AKT, mTORC-1 در عضله قلبی موش‌های مبتلا به سرطان پستان است.

مواد و روش‌ها

حیوانات و نحوه القاء تومور: جهت انجام این پژوهش تعداد ۱۲ سر موش ماده نژاد بالبسی ماده سن ۶ تا ۸ هفته، وزن ۲۰ تا ۱۸ گرم از مؤسسه تحقیقات پاستور تهیه و به آزمایشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران انتقال داده شد.پس از القای تومور، حیوانات به صورت تصادفی به

[1] Aktivation of the srrine-threonine kinase
[2] mechanistic target of rapamycin complex 1
[3] Insulin growth factor-1
[4] Estrogen receptor 2
[5] Sex Hormone-Binding Globulin
[6] Phosphorylation of the 70-KDas6 proteinkinase
[7] Eukaryotic initiation factor 4E

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-08]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.1.6.6]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.1.46]

دو گروه ۶تایی شامل: گروه تومور- شاهد (C)، گروه تومور- تمرین تناوبی (H) تقسیم شدند. نگهداری آنها در دمای ۲۳ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰ تا ۵۰ درصد و سیکل روشنایی - تاریکی ۱۲:۱۲، در قفس های مخصوص با دسترسی آزادانه به آب و غذای استاندارد حیوانات به صورت پلت استاندارد با رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی با کد IR.SSRI.REC.1398.621 نگهداری شدند.

جهت القای تومور پس از تهیه رده سلولی MC4-L2 از مرکز ذخایر ژنتیک، سلول‌ها در فلاکس T75 در محیط کشت DMEM/F-12 به وسیله ۱۵ میلی مول بافر HEPES استرپتومایسین 100mg/ml کشت داده شد. بعد از انجام چندین بار پاساژ سلولی و نیز تهیه سوسپانسیون سلولی، تعداد یک میلیون سلول در بافر PBS به‌صورت زیرجلدی به پهلوی موش‌ها تزریق شد. پس از گذشت ۸ تا ۱۲ روز تومور پستان به صورت قابل لمس با دست پدیدار گردید. سپس حجم تومور به صورت هفتگی طبق مطالعه جنسن و همکاران (۲۰۰۸[۸]) به وسیله کولیس در دو بعد طول (L) و عرض (W) با زاویه ۹۰ درجه نسبت به طول توسط فرمول جنسن و همکاران (۲۰۰۸) اندازه‌گیری شد [V=1/2(L2 *W)] (۱۴).

ارزیابی توان هوازی موش‌ها: پروتکل ارزیابی توان هوازی در ۵ هفته اول به صورت یک بار در هفته و در ۵ هفته دوم هر دو هفته یک بار انجام شد (۱۵). به این صورت که پس از ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت (۰/۳m/s)، شیب صفر درصد در هر ۳ دقیقه یک بار به سرعت نوار گردان ۰/۳m/s. دیگر افزایش داده می‌شد. حداکثر سرعت بیشینه زمانی بود که آزمودنی‌ها حداقل ۱ تا ۳ دقیقه نتوانند با سرعت ثابت بدوند و بلافاصله پس از آن با افزایش سرعت قادر به دویدن نبودند. در مطالعات پیشین گزارش شده است رسیدن به سرعت بیشینه با سنجش غلظت لاکتات ۶ میلی‌مول در لیتر و نسبت تبادل تنفسی vco2/vo2 معادل ۱/۵ بوده است (۱۶). همچنین نتایج برخی از پژوهش‌ها نشان داد که ارتباط بالایی بین سرعت نوارگردان، غلظت لاکتات و vco2/vo2 موش‌ها وجود دارد (r=۰/۹۸ P≤۰/۰۰۰۵) به‌طوری‌که می‌توان با استفاده از حداکثر سرعت در زمان واماندگی حداکثر اکسیژن مصرفی را پیش‌بینی کرد (۱۶). شدت مورد نظر در تمرین با توجه به این سرعت به دست آمده تنظیم گردید. لازم به ذکر است خستگی در موش‌ها به دلیل سرطان و عدم توانایی در اجرای تمرین نادیده گرفته نشد (۱۵).

برنامه تمرین هوازی تداومی: پس از آشناسازی موش‌ها به مدت یک هفته با دویدن بر روی تردمیل، ابتدا پایلوت برنامه تمرینی بر روی ۵ سر موش انجام شد. سپس طبق مطالعه ریگس و همکاران (۲۰۱۰[۹]) به مدت ۱۰ هفته و در هر هفته ۵ روز اجرای تمرین برای گروه تمرین هوازی تداومی به مدت ۷۵ دقیقه انجام شد. ۵ دقیقه برنامه گرم کردن با شدت ۳۰ تا ۴۰ درصد VO2peak و ۵ دقیقه نیز سرد کردن با همین شدت انجام شد (۱۵، ۱۷).گروه کنترل نیز برای ایجاد سازگاری با محیط به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه بر روی نوارگردان بی‌حرکت قرار داده شدند.

استخراج RNA از بافت و سنتز CDNA برای سنجش ژن‌های AKT و-mTORC : جهت سنجش بیان ژن از روش Realtime-PCR با Premix Extaqit و از GAPDH به‌عنوان ژن کنترل استفاده گردید و مقدار بیان این ژن به‌صورت توامان با هر یک از ژن‌ها اندازه‌گیری شد؛ بدین منظور ابتدا RNA سلول‌ها استخراج و توسط ژل آگارز ۱٪ کنترل شد و سپس طی مراحل به‌نام DNase I Treatment با DNase I تیمار شد. در این روش در صورت وجود DNA اضافی در نمونه، DNA حذف می‌شود. cDNA سنتز شده برای mTORC1، AKT وIGF-1 با ۴۰ میکرولیتر RNase & DNase - free water رقیق شد. یک میکرولیتر از پرایمرها Forward و یک میکرولیتر از پرایمر Backward در چهار میکرولیتر آب فاقد نوکلئاز (Nuclease –free Water) برای رسیدن به حجم نهایی ۱۵میکرولیتر به خوبی حل و مخلوط شد. تمام واکنش‌ها به شکل دوتایی (دابلیکیت) انجام شد.

در نهایت میکروتیوپ‌ها در محل مخصوص خود در دستگاه قرار داده شد و واکنش‌های تکثیر در طی ۴۰ سیکل بر اساس دستورالعمل سازنده کیت انجام شد. واکنش تکثیر هر یک از ژن‌های مورد نظر در مطالعه نیز، همان‌طورکه در

[8] Jensen and et all2008

[9] Riggs and et all 2010

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-08]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.1.6.6]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.1.46]

بالا ذکر گردید انجام شد با این اختلاف که واکنش تکثیر فقط برای یک رقت از نمونه (رقت بهینه) الگو انجام شد. جهت بررسی تغییرات بیان ژن، ژن‌های مورد نظر نیز واکنش qRT-PCR به همان ترتیب که گفته شد انجام شد. برای کنترل داخلی از ژن GAPDH استفاده شد و جهت کنترل کیفی محصول واکنش GAPDH مربوط به نمونه بر روی ژل ۲٪ انتقال داده شد و از نظر وجود و یا عدم وجود محصول بررسی شد. توالی پرایمرها در جدول ۱ نشان داده شده است.

تجزیه و تحلیل آماری: کمی سازی بیان ژن‌های مورد نظرتوسط فرمول $2^{-\Delta\Delta ct}$ و مقادیر تغییرات چند برابری شدن محاسبه شد. کمی‌سازی پروتئین به وسیله وسترن بلات و توسط نرم‌افزار image انجام شد. نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیروویلک مشخص شد. جهت تعیین اختلاف بین گروهی از آزمون T مستقل استفاده شد. همه تحلیل‌ها با نرم‌افزار Graph pad prism نسخه ۸ در سطح معنی‌داری P≤٪۵ و حجم نمونه با در نظر گرفتن β=٪۱ و α=٪۵ با استفاده از نرم‌افزارآماری SPSS نسخه ۲۴ محاسبه شد.

جدول۱: توالی پرایمری ژن‌های مورد مطالعه حاضر

ژن		توالی پرایمر (′3 → ′5)	اندازه(bp)
IGF-1	Forward	GGTGTGAGGGTTAGTAGAAAGA	189
	Reserve	AAAAAATTCAAACAAACAAACACT	
mTORC1	Forward	TAGGAATTGGGATATGGAGTTTT	307
	Reserve	TTACAAACCCACAACAAACAAC	
AKT	Forward	CTACCTTCCTGTCCACCTTC	211
	Reserve	CTCCAGTGCATTGCCCCACT	
GAPDH	Forward	GAAGGTGAAGGTCGGAGTCA	109
	Reserve	TTGAGGTCAATGAAGGGGTC	

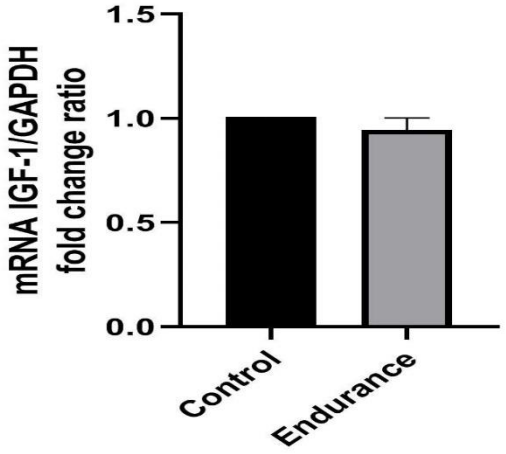
یافته‌ها

یافته‌های پژوهش حاضر در جدول ۲ نشان داده شده است. بین مقادیر پروتئین IGF-1 در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل تفاوت معناداری مشاهده نشد (P=۰/۰۸)، (F=۴/۸۶۰) (شکل ۱). ژن AKT در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشت (P=۰/۰۱۶)، (F=۰/۶۲۱) (شکل ۲). بیان ژن m TORC-1 در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری مشاهده شد (P=۰/۰۲۲)، (F=۱۱/۱۲۰) (شکل ۳). در رابطه با تغییرات حجم تومور نتایج نشان داد نسبت افزایشی حجم در هفته دهم نسبت به هفته اول در گروه تمرین هوازی تداومی نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشت (P=۰/۰۳) (شکل ۴).

جدول شماره ۲: تغییرات بیان m TORC-1,AKT,IGF-1 به تفکیک در دو گروه

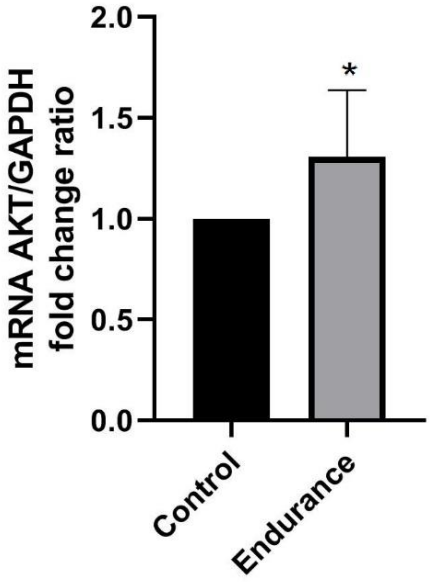
متغیر مقادیر mRNA	گروه تمرین هوازی تداومی (E) (Mean±SD)	گروه کنترل(C) (Mean±SD)	مقادیرt مستقل	مقادیر P
IGF-1 نانو گرم/میلی لیتر	۰/۸۷۷۹ ± ۰/۱۹۸۰۹	۱/۰۰۰۰ ± ۰/۰۰۰۰	t = ۰/۳۶	P=۰/۰۸
AKT نانو گرم/میلی لیتر	۱/۳۷۳۳ ± ۰/۳۲۴۶۹	۱/۰۰۰۰ ± ۰/۰۰۰۰	t = ۷/۶	P=۰/۰۱۶
M TORC-1 نانو گرم/میلی لیتر	۱/۲۵۳۳ ± ۰/۵۲۶۹	۱/۰۰۰۰ ± ۰/۰۰۰۰	t = ۴/۶	P=۰/۰۲۲

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-08]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.1.6.6]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.1.46]



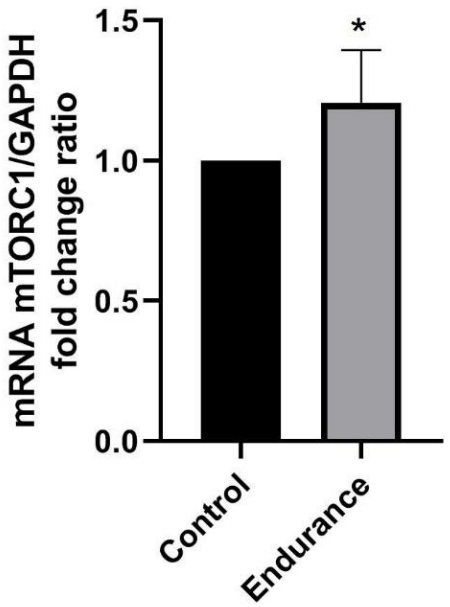
شکل ۱: نسبت بیان ژن IGF-1 به GAPDH به تفکیک دو گروه

* نشانه تفاوت معنادار بیان ژن IGF-1 در گروه تمرین هوازی تداومی نسبت به گروه کنترل



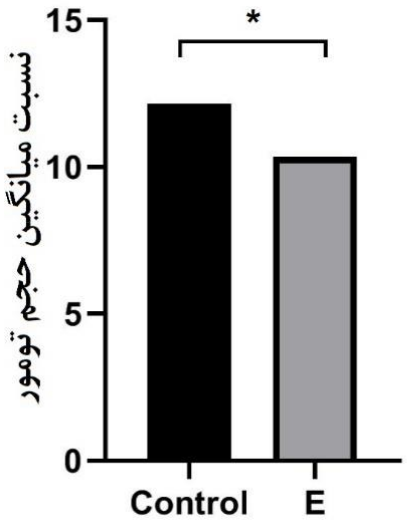
شکل ۲: نسبت بیان ژنAKT به GAPDH به تفکیک در دو گروه

* نشانه تفاوت معنادار بیان ژن AKT در گروه تمرین هوازی تداومی نسبت به گروه کنترل



شکل ۳: نسبت بیان ژن mTORC-1 به GAPDH به تفکیک دو گروه

* نشانه تفاوت معنادار بیان ژن mTORC-1 در گروه تمرین هوازی تداومی نسبت به گروه کنترل



شکل ۴ : نسبت حجم تومور در هفته دهم نسبت به هفته اول به تفکیک در دو گروه

* نشانه تفاوت معنادار نسبت میانگین حجم تومور در هفته دهم نسبت به هفته اول در گروه تمرین هوازی تداومی نسبت به گروه کنترل است

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-08]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.1.6.6]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.1.46]

بحث

مطالعه حاضر به بررسی اثر ۱۰ هفته تمرین هوازی تداومی بر حجم تومور، پاسخ IGF-1، ژن‌های AKT و mTORC-1 میوکارد موش‌های مبتلا به سرطان پستان پرداخت. همان‌طور که یافته‌ها نشان داد حجم تومور در هفته دهم نسبت به هفته اول در گروه تمرین هوازی تداومی کاهش معناداری داشت. با این حال در مقادیر IGF-1 تفاوت معناداری مشاهده نشد. ژن‌های AKT و m TORC-1 میوسیت در گروه تمرین افزایش معناداری داشتند. در مطالعات پیشین، یکی از سازوکارهای اصلی تاثیر فعالیت ورزشی افزایش بیان ژنی و سنتز پروتئین میانجی mTORC-1 بیان شده است. بار مکانیکی ناشی از فعالیت ورزشی، موجب افزایش بیان ژنی و سنتز پروتئینی mTORC-1 در میوسیت‌های عضله قلب می‌شود (۱۸، ۱۹). مشخصه بارز تمرین هوازی، فعال شدن مسیر GLUT-4 از طریق گلیکوژن سینتتاز بتای ۳(GSK-β3) است که باعث حساسیت بالاتر انسولین به گیرنده‌اش شده و در پاسخ به آن سطوح پروتئین‌های کینازی و IGF-1 تعدیل می‌شود (۲۰).

همچنین تمرین هوازی ایمنی سلولی و هومورال بالاتری ایجاد می‌کند و مویرگ‌زائی را در بافت تومور کاهش می‌دهد(۲۲). در سازوکار مربوط به تغییرات فشار اکسایشی ناشی از فعالیت ورزشی باید گفت، به دلیل افزایش در غلظت و فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی از جمله سوپراکسیددیسموتاز(SO)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPX)، مقادیر مالون دی آلدئید (MDA) کاهش یافته و نهایتا فشار اکسایشی داخل سلول نیز کاهش می‌یابد (۷، ۲۰) که این مسیر ازطریق راه‌اندازی پروتئین PI3K, P38MAPK و AKT در سلول عضله قلب است (۷، ۲۳) و شاید بتوان این سازوکار را به نتایج حاصل از این پژوهش مرتبط دانست چرا که ما شاهد افزایش بیان ژنی پروتئین‌های اولیه (IGF-1) و پروتئین‌های میانجی (AKT و mTORC1) این مسیر بودیم.

در ارتباط با سازوکار تمرینات تداومی در بهبود کاهش حجم تومور می‌توان گفت، انقباضات مکرر عضلات در اجرای تمرین تداومی منظم باعث تجزیه پروتئوزوم‌ها در سلول مبتلا به سرطان می‌شود و رشد تومور را مهار می‌کند (۲۰-۲۲). تمرین تناوبی و تداومی موجب افزایش IRS-1 از راه کاهش INF-IL-8,Y, IL-17 و افزایش IL-10 در بافت مبتلا به تومور می‌شود و از این طریق دارای اثرات ضد توموری می‌باشد (۱۱، ۲۲، ۲۳). همچنین در مطالعات پیشین نشان داده شده است، تمرین تداومی با شدت متوسط از طریق مکانیسم دیگری پروتئین‌های کیناز وابسته به ERK1/2 و همی‌نطور P38MAPK را با همکاری پروتئین‌های جانوس کینازها (JNKs) موجب تولید و عملکرد پروکسی زوم آلفا یک (PGC-1α) از راه اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شوند، بعد از آن گیرنده‌های وابسته به استروژن (ERRα/Y) نیز به دلیل فعال شدن مسیر تری‌کربوکسیلیک اسید (TCA) در اکسیداسیون هوازی فعال میگردند و عملکرد AKT/m TORC-1 را تعدیل می‌کند (۸، ۲۰- ۲۳). بنابراین احتمالا انجام تمرینات تداومی با شدت متوسط می‌تواند بیان ژنی این پروتئین‌ها را بهبود بخشد.

ودز و همکاران (۱۹۹۴)، ۱۴روز تمرین هوازی را که بر روی رت‌های سرطانی انجام دادند را بر کاهش حجم تومور بی‌تاثیر دانستند (۲۴). نتایج مطالعه رجبی و همکاران (۲۰۱۰) نشان داد ۸ هفته تمرین منظم (هوازی، مقاومتی، ترکیبی) IGF-1 عضله را تنها در گروه تمرین مقاومتی افزایش داد (۲۵). درحالی‌که آریکاوا و همکاران (۲۰۱۰) اظهار داشتند ۱۶هفته تمرین استقامتی بر مقادیر IGF-1 بی تاثیر است (۲۶). مائو و همکاران (۲۰۱۳) در مطالعه خود نشان دادند ۸ هفته شنای منظم به مدت ۵ جلسه در هفته،AKT/m TORC-1 بطن چپ را افزایش می‌دهد (۲۴).

نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر با یافته‌های آریکاوا و همکاران (۲۰۱۰)، مائو و همکاران (۲۰۱۳)، لی و همکاران (۲۰۱۴) و پانکو و همکاران (۲۰۱۲) همسو و با یافته‌های ودز و همکاران (۱۹۹۴)، لیائو و همکاران (۲۰۱۵)، رجبی و همکاران (۲۰۱۰) ناهمسو است. از دلایل تفاوت یافته‌های به‌دست آمده با نتایج حاصل از مطالعه حاضر شدت، مدت، نوع و مقدار عضلات درگیر در تمرین می‌باشد (۱۶). به طور کلی تمرین منظم با شدت بالا به وسیله تعدیل در جهش‌هایDNA به‌وسیله به‌کارگیری تنظیم پروتئین‌های دخیل در کنترل متاستازیس، عملکرد زایش و مرگ سلولی را تنظیم می‌کند و ریسک فاکتور ابتلا به سرطان و عواقب آن را کاهش می‌دهد (۲۳). پیشنهاد می‌شود در ادامه این پژوهش، سایر فاکتورهای دخیل و درگیر در مسیر سیگنالینگ متاستازیس بررسی شود و علاوه بر بیان ژنی،

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-08]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.1.6.6]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.1.46]

سنتز پروتئین نیز سنجش شود. همچنین پیشنهاد می‌شود از روش‌های دیگر تمرینی نیز بهره گرفته شود.

نتیجه‌گیری

به طورکل نتایج به دست آمده حاکی از آن است که احتمالا تمرین هوازی تداومی حجم تومور را کاهش داده و می‌تواند با فعال‌سازی ژن‌های mTORC-1, AKT در میوسیت کاردیومیوپاتی را در مبتلایان به تومور پستان کاهش می‌دهد، با این حال به مطالعات گسترده‌تری در این زمینه نیاز است.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ تعارض منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

1. Gaya A, Ashford R. Cardiac complications of radiation therapy. Clinical oncology. 2005;17(3):153-9.
2. Thomas S, Thurn KT, Raha P, Chen S, Munster PN. Efficacy of histone deacetylase and estrogen receptor inhibition in breast cancer cells due to concerted down regulation of Akt. Plos One. 2013;8(7):e689-73.
3. Shrivastav A, Bruce MC, Jaksic D, Bader T, Seekallu S, Penner C, et al. The mechanistic target for rapamycin pathway is related to the phosphorylation score for estrogen receptor-α in human breast tumors in vivo. Breast Cancer Research. 2014;16(3):R49-63.
4. Johnson LG, Kraemer RR, Haltom R, Kraemer GR, Gaines HE, Castracane VD. Effects of estrogen replacement therapy on dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and cortisol responses to exercise in postmenopausal women. Fertility and sterility. 1997; 68(5):836-43.
5. Yang S-B, Lee HY, Young DM, Tien A-C, Rowson-Baldwin A, Shu YY, et al. Rapamycin induces glucose intolerance in mice by reducing islet mass, insulin content, and insulin sensitivity. Journal of Molecular Medicine. 2012; 90(5):575-85.
6. Agostini D, Natalucci V, Baldelli G, De Santi M, Donati Zeppa S, Vallorani L, et al. New Insights into the Role of Exercise in Inhibiting mTOR Signaling in Triple-Negative Breast Cancer. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2018; 18(1):967-86.
7. Dawson K, Aflaki M, Nattel S. Role of the Wnt-Frizzled system in cardiac pathophysiology: a rapidly developing, poorly understood area with enormous potential. The Journal of physiology. 2013; 591(6):1409-32.
8. Musgrove EA, Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. Nature Reviews Cancer. 2009; 9(9):631-43.
9. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. Cell. 2017; 168(6):960-76.
10. Sciarretta S, Forte M, Frati G, Sadoshima J. New insights into the role of mTOR signaling in the cardiovascular system. Circulation Research. 2018; 122(3):489-505.
11. Li Y, Yu H, Jiao S, Yang J. Prognostic value of IL-10 expression in tumor tissues of breast cancer patients. Xi bao yu fen zi mian yi xue za zhi= Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology. 2014;30(5):517-20.
12. McTiernan A, Wu L, Chen C, Chlebowski R, Mossavar-Rahmani Y, Modugno F, et al. Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. Obesity. 2006; 14(9):1662-77.
13. Ma Z, Qi J, Meng S, Wen B, Zhang J. Swimming exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves microRNAs and synergistic regulation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. European Journal of Applied Physiology. 2013;113(10):2473-86.
14. Jensen MM, Jørgensen JT, Binderup T, Kjær A. Tumor volume in subcutaneous mouse xenografts measured by microCT is more accurate and reproducible than determined by 18 F-FDG-microPET or external caliper. BMC Medical Imaging. 2008;8(1):16-31.
15. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, Manhães-de-Castro R. A program of moderate physical training for Wistar rats based on maximal oxygen consumption. Journal of Strength and Conditioning Research. 2007; 21(3):751-64.
16. Helgerud J, Høydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, et al. Aerobic high-intensity intervals improve V˙ O2max more than moderate

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-08]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.1.6.6]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.1.46]

training. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2007;39(4):665-71.

17. Riggs CE, Michaelides MA, Parpa KM, Smith-Blair NJ. The effects of aerobic interval training on the left ventricular morphology and function of VLCAD-deficient mice. European Journal of Applied Physiology. 2010;110(5):915-23.
18. Hoppeler H, Baum O, Lurman G, Mueller M. Molecular mechanisms of muscle plasticity with exercise. Comprehensive Physiology. 2011; 1(3): 1383-412.
19. Klossner S, Durieux A-C, Freyssenet D, Flueck M. Mechano-transduction to muscle protein synthesis is modulated by FAK. European Journal of Applied Physiology. 2009; 106(3): 389-98.
20. Talari A, Evans C, Holen I, Coleman R, Rehman IU. Raman spectroscopic analysis differentiates between breast cancer cell lines. Journal of Raman Spectroscopy. 2015;46(5):421-7.
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. Immunopharmacology and immunotoxicology. 2009;31(2):274-82.
22. Willert CB, Bredgaard R. Iatrogenic Pneumothorax as a Complication to Delayed Breast Reconstruction With Tissue Expander. A Case Report. Plastic Surgery Case Studies. 2017; 3(3):251-61.
23. Tupurani MA, Padala C, Kumar RG, Puranam K, Kumari S, Rani SH. Oxidative stress/Nitrosative stress in breast cancer. Int J Anal Bio-Sci Vol. 2013; 1(1):12-25.
24. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. New England Journal of Medicine. 1994;330(18):1253-9.
25. Rajabi H, Razmjou S, Janati M, Zarifi A. The Relationship Between Igf-1 And Ck Response After One Session And Six Weeks Of Pyramid And Reverse Pyramid Resistance Training In Non-Athlete Girls. 2010;18(9):29-42.
26. Arikawa AY, Kurzer MS, Thomas W, Schmitz KH. No effect of exercise on insulin-like growth factor-I, insulin, and glucose in young women participating in a 16-week randomized controlled trial. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2010;19(11):2987-90.

Pankov R, Cukierman E, Clark K, Matsumoto K, Hahn C, Poulin B, et al. Specific β1 integrin site selectively regulates Akt/protein kinase B signaling via local activation of protein phosphatase A. Journal of Biological Chemistry. 2003; 278(20):18671-81.

[Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-08]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.1.6.6]

[DOI: 10.30699/ijbd.13.1.46]