

Iranian Quarterly Journal
of Breast Disease. 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

Hossenazadeh Nazloo E¹, Peeri M^{1*}, Delfan M²

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

² Department of Exercise Physiology, 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 $VO_{2\text{ peak}}$, 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

اثر ۱۰ هفته تمرین هوازی مداومی 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 فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه الزهرا(س)، تهران، ایران

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 مداومی بر نسبت حجم تومور، 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 بالبیسی به صورت تصادفی به دو گروه ۶ تایی، تمرین هوازی مداومی (E) و کنترل (C) تقسیم شدند. القای تومور به‌وسیله تزریق MC4-L2 انجام شد. تمرین هوازی مداومی شامل ۷۵ دقیقه دویدن با سرعت ثابت ۶۰ تا ۶۵ درصد Vo_{2peak} ، 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 mTORC1 توسط 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 مداومی نسبت به گروه کنترل ($P=0/08$) تفاوت معناداری نداشت. در حالی که بیان ژن‌های AKT ($P=0/016$) و mTORC1 ($P=0/022$) در گروه تمرین نسبت به کنترل افزایش معنی‌داری داشتند. حجم تومور در گروه تمرین نسبت به کنترل کاهش معناداری داشت ($P=0/03$).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های به‌دست آمده می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد احتمالاً تمرین هوازی مداومی حجم تومور را کاهش می‌دهد و با افزایش بیان ژن‌های AKT و mTORC1 عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد.

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

تاریخ ارسال: ۱۳۹۸/۹/۲۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۲

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

مقدمه

پژوهش‌های پیشین نشان داده شده است تمرین ورزشی منظم، به دلیل افزایش در مقدار گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG)، ابتدا 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) و عامل ترجمه یوکاریوتی متصل‌شونده E4^۷ متصل به پروتئین 4EBP1 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 مطالعه‌ای 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 به وسیله تزریق ریزرده 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 حاضر تعیین 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 بالبیسی 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

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 پروتئین تیروزین کینازی مسیر سیروزولی (AKT) می‌شود (۲) و بر اثر افزایش این استرس، عملکرد پروتئین سرین ترئونین کیناز گیرنده اپامایسین (mTORC-1) کاهش یافته (۳) و موجب نقصان در عملکرد فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-1) 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 و زوددیلاتاسیون 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 کم‌اکسیژنی، عملکرد میوکارد تضعیف می‌شود (۷). از دلایل اصلی ابتلا به سرطان پستان نیز نقصان یا مقاومت در گیرنده‌های استروژن (Her-2) 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

⁵ Sex Hormone-Binding Globulin

⁶ Phosphorylation of the 70-KDas6 protein kinase

⁷ Eukaryotic initiation factor 4E

¹ Aktivation of the srine-threonine kinase

² mechanistic target of rapamycin complex 1

³ Insulin growth factor-1

⁴ Estrogen receptor 2

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) 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 $VO_2\text{peak}$ 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 و IGF-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 ۱۵ میکرولیتر 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، همان‌طور که در

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 قفس‌های 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 استرپتومیسین 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) 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 نوارگردان ۰.۳m/s دیگر افزایش داده می‌شد. حداکثر سرعت بیشینه زمانی بود که آزمودنی‌ها حداقل ۱ تا ۳ دقیقه نتوانند با سرعت ثابت بدونند 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 vCO_2/vO_2 معادل ۱/۵ بوده است (۱۶). همچنین نتایج برخی از پژوهش‌ها نشان داد که ارتباط بالایی بین سرعت نوارگردان، غلظت لاکتات و vCO_2/vO_2 موش‌ها وجود دارد $(P \leq 0.0005)$ $r = 0.98$ که می‌توان با

تجزیه و تحلیل آماری: کمی سازی بیان ژن های مورد نظر توسط فرمول $2^{-\Delta\Delta ct}$ و مقادیر تغییرات چند برابری شدن محاسبه شد. کمی سازی پروتئین به وسیله وسترن بلات و توسط نرم افزار image انجام شد. نرمال بودن توزیع داده ها با استفاده از آزمون شاپیروویلیک مشخص شد. جهت تعیین اختلاف بین گروهی از آزمون T مستقل استفاده شد. همه تحلیل ها با نرم افزار Graph pad prism نسخه ۸ در سطح معنی داری $P \leq 0.05$ و حجم نمونه با در نظر گرفتن $\alpha = 0.05$ و $\beta = 0.1$ با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۴ محاسبه شد.

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، ژن های 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.

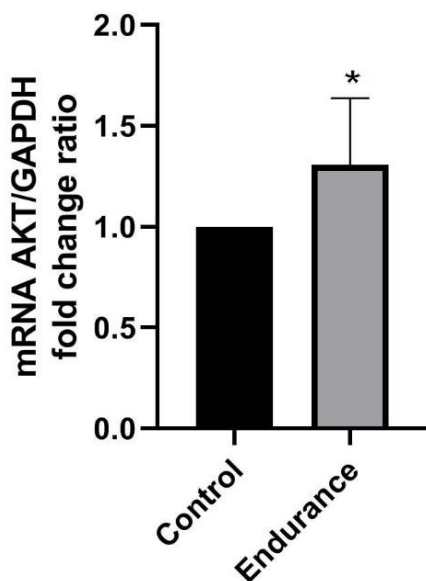
جدول ۱: توالی پرایمری ژن های مورد مطالعه حاضر

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

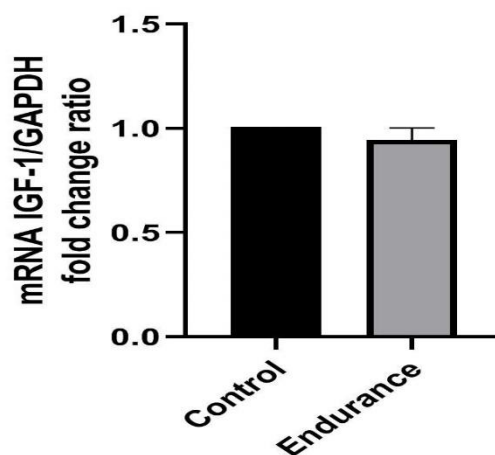
یافته ها
یافته های پژوهش حاضر در جدول ۲ نشان داده شده است. بین مقادیر پروتئین IGF-1 در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P=0.08$)، ($F=4/860$) (شکل ۱). ژن AKT در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشت ($P=0.016$)، ($F=0/03$) (شکل ۴). بیان ژن m TORC-1 در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری مشاهده شد ($P=0.022$)، ($F=11/120$) (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 ($P=0.03$) (شکل ۴).

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

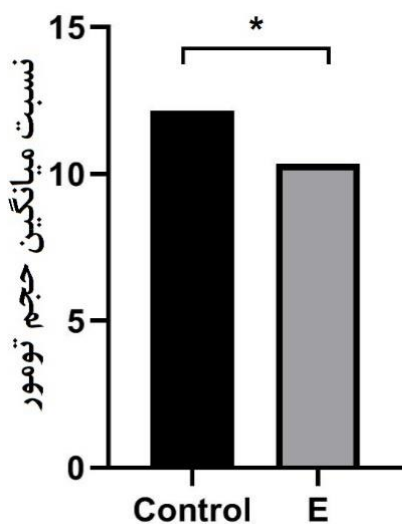
مقادیر mRNA	گروه تمرین هوازی تداومی (E)	گروه کنترل (C)	مقادیر t	P
(Mean±SD)	(Mean±SD)	(Mean±SD)	مستقل	مقادیر P
IGF-1 نانو گرم/امیلی لیتر	0.8779 ± 0.19809	1/0000 ± 0/0000	t = 0/36	P=0/08
AKT نانو گرم/امیلی لیتر	1/3733 ± 0/32469	1/0000 ± 0/0000	t = 7/6	P=0/016
M TORC-1 نانو گرم/امیلی لیتر	1/2533 ± 0/5269	1/0000 ± 0/0000	t = 4/6	P=0/022



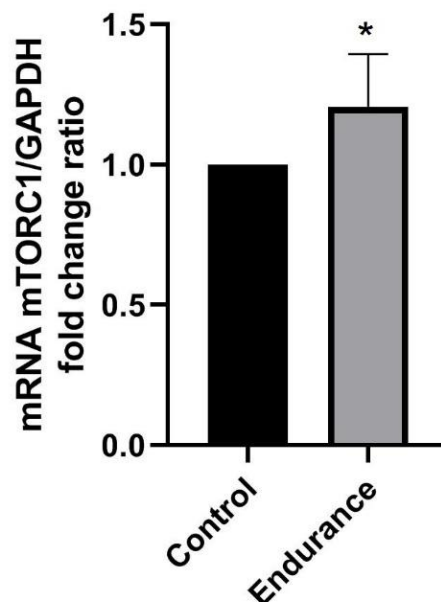
شکل ۲: نسبت بیان ژن AKT به GAPDH به تفکیک در دو گروه
 * نشانه تفاوت معنادار بیان ژن AKT در گروه تمرین هوازی تداومی نسبت به گروه کنترل



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 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



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

بحث

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 تناوبی با شدت متوسط از طریق مکانیسم دیگری پروتئین‌های کیناز وابسته به ERK1/2 و همی‌نظور P38MAPK را با همکاری پروتئین‌های جانوس کینازها (JNKs) موجب تولید و عملکرد پروکسی زوم آلفا یک (PGC-1 α) از راه اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شوند، بعد از آن گیرنده‌های وابسته به استروژن (ERR α /Y) نیز به دلیل فعال شدن مسیر تری‌کربوکسیلیک اسید (TCA) در اکسیداسیون هوازی فعال می‌گردند و عملکرد AKT/mTORC-1 را تعدیل می‌کند (۸، ۲۰-۲۳). بنابراین احتمالاً انجام تمرینات تناوبی با شدت متوسط می‌تواند بیان ژنی این پروتئین‌ها را بهبود بخشد.

ودز و همکاران (۱۹۹۴)، ۱۴ روز 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 ۱۶ هفته تمرین استقامتی بر مقادیر IGF-1 بی‌تاثیر است (۲۶). مائو و همکاران (۲۰۱۳) در مطالعه خود نشان دادند ۸ هفته شنای منظم به مدت ۵ جلسه در هفته، AKT/mTORC-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 جهش‌های DNA 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،

مطالعه حاضر به بررسی اثر ۱۰ هفته تمرین هوازی مداومی 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 مداومی کاهش معناداری داشت. با این حال در مقادیر IGF-1 تفاوت معناداری مشاهده نشد. ژن‌های AKT و mTORC-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- β) 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 مویرگ‌زایی 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 آنتی‌اکسیدانی از جمله سوپراکسید دیسموتاز (SO)، گلوکوتیون پراکسیداز (GPX)، مقادیر مالون دی‌آلدئید (MDA) کاهش یافته و نهایتاً فشار اکسایشی داخل سلول نیز کاهش می‌یابد (۷، ۲۰) که این مسیر از طریق 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 تناوبی در بهبود کاهش حجم تومور می‌توان گفت، انقباضات مکرر عضلات در اجرای تمرین تناوبی منظم باعث تجزیه پروتئوزوم‌ها در سلول مبتلا به سرطان می‌شود و رشد تومور را مهار می‌کند (۲۰-۲۲). تمرین تناوبی و مداومی موجب افزایش IRS-1 از راه کاهش IGF-1, IL-17, INF-IL-8, Y و افزایش IL-10

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 منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

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

نتیجه‌گیری

به طور کل نتایج به دست آمده حاکی از آن است که احتمالاً تمرین هوازی تداومی حجم تومور را کاهش داده و می‌تواند با فعال‌سازی ژن‌های mTORC-1, AKT در میوسیت

References

- Gaya A, Ashford R. Cardiac complications of radiation therapy. *Clinical oncology*. 2005;17(3):153-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Musgrove EA, Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2009; 9(9):631-43.
- Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*. 2017; 168(6):960-76.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Helgerud J, Høydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, et al. Aerobic high-intensity intervals improve $\dot{V}O_{2max}$ more than moderate

- 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 $\beta 1$ 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.