Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:50 +0330 on Monday November 11th 2019

تأثیر یک دوره تمرین تناوبی بر بیان ژن TGF-β سایتوکاین القاکننده فرایند گذر از اپی‌تلیال به مزانشیمی، حجم تومور و کاشکسی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان (یک مطالعه تجربی)

سمیرا غلامیان[1]، سیدرضا عطارزاده حسینی[2]، امیر رشیدلمیر[3]، حمید آقاعلی نژاد[4]، محمد شریعت‌زاده[5]×

تاریخ دریافت ۱۳۹۸/۰۲/۱۰ تاریخ پذیرش ۱۳۹۸/۰۴/۱۶

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: بسیاری از مرگ‌ومیرهای مبتلایان به سرطان ناشی از متاستاز است و فرایند درگیر در متاستاز انتقال از حالت اپی‌تلیالی به مزانشیمی است؛ بنابراین، هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر یک دوره تمرین تناوبی بر بیان بیومارکر مزانشیمی TGF-β، کاشکسی و حجم تومور در موش‌های مبتلا به سرطان پستان بود.

مواد و روش کار: تعداد ۳۲ موش ماده نژاد بالب‌سی به‌طور تصادفی به ۴ گروه مساوی ورزش تومور ورزش، استراحت تومور استراحت، استراحت تومور ورزش و گروه ورزش تومور استراحت تقسیم شدند. ۶ هفته قبل و ۴ هفته بعد از پیدایش تومور، تمرین تناوبی اجرا شد. تمام موش‌ها از طریق تزریق زیرجلدی از رده سلولی 4T-1 سرطانی شدند. برای بررسی بیان ژن TGF-β از روش Real-Time PCR استفاده شد. تست‌های وزنه و صفحه معکوس برای برآورد عملکرد عضلانی از موش‌ها گرفته شد. داده‌ها با روش آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری ($P \leq ۰/۰۵$) تجزیه‌وتحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بیان ژن TGF-β بافت تومور در گروه تمرین تومور تمرین نسبت به گروه استراحت تومور استراحت کاهش معنی‌داری داشت ($p=۰/۰۰۵$). همچنین، کاهش معنی‌دار حجم تومور در هر دو گروه تمرینی (RTE و ETE) نسبت به گروه کنترل (RTR) مشاهده شد ($p=۰/۰۰۰۱$). نتایج تست‌های عملکردی نشان‌دهنده کاهش عملکرد عضلانی در اثر سرطان بوده است ($P=۰/۰۰۳$) و تمرین تناوبی توانسته بود عملکرد عضلانی را در سرطان حفظ کند ($P=۰/۰۴۵$).

بحث و نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج پژوهش حاضر، یک دوره تمرین تناوبی با کاهش رشد حجم تومور و کاهش بیان ژن بیومارکرهای مزانشیمی همراه با افزایش قدرت عملکردی، می‌تواند علاوه بر نقش پیشگیرانه نقش کمک درمانی در سرطان پستان داشته باشد و از کاشکسی سرطان جلوگیری کند.

کلیدواژه‌ها: سرطان پستان، گذر از اپی‌تلیال به مزانشیمی، TGF-β، تمرین تناوبی، حجم تومور، کاشکسی

مجله پزشکی ارومیه، دوره سی‌ام، شماره ششم، ص ۵۱۲-۵۰۲، شهریور ۱۳۹۸

آدرس مکاتبه: تهران، پژوهشگاه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، تلفن: ۹۸۹۱۲۲۹۱۴۸۵۷+

Email: shariatzade221@yahoo.com

مقدمه

سرطان سینه شایع‌ترین نوع سرطان در زنان است و متاستاز، اصلی‌ترین علت مرگ‌ومیر ناشی از این سرطان می‌باشد (۱، ۲). متاستاز رخداد زیستی پویا و چندگانه‌ای است که موفقیت در این فرایند مستلزم آن است که سلول‌های سرطانی توانایی جدا شدن از سلول‌های مجاور را داشته باشند؛ و سرانجام به بافت‌های مزانشیمی وارد شوند و در آنجا تشکیل تومور ثانویه شوند. یکی از مراحل حیاتی در آبشار متاستاز، فرایند انتقال از حالت اپی‌تلیالی به حالت مزانشیمی یا همان Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) است. مطالعات نشان داده‌اند که EMT با متاستاز و پیشرفت سرطان مرتبط است (۳، ۴). EMT فرایندی است که سلول‌ها طی انتقال از فنوتیپ اپی‌تلیالی به فنوتیپ مزانشیمی، با

[1] دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی (بیوشیمی و متابولیسم)، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

[2] استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

[3] دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

[4] دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

[5] استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی (نویسنده مسئول)

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:50 +0330 on Monday November 11th 2019

تهاجم و تحرک بیشتر تغییر می‌کنند. سلول‌های اپی‌تلیالی در یک واحد مجتمع سازمان‌دهی می شوند و با ازد ست‌دادن پروتئین‌های ات صال سلولی، عنا صر ا سکلت سلولی و به د ست آوردن جنبش، کادهرین‌های مزانشیمی به سلول‌های مزانشیمال تبدیل می شوند (۵). مراحلEMT با یک سری از عوامل رونویسی تنظیم می شود که ازجمله آن‌ها TGF-β است (۶).

فـاکتور تغییـردهنـده‌ی رشـد بتـا (TGF-β) یـک مولکول پروتئینی با وزن مولکولی ۲۵ کیلودالتون می‌باشد (۷ و ۸). این فاکتور دارای ۳ ایزوفرم ۳(، 2، 1) بـوده و از طریق دو رسپتور غـشایی ۱ و ۲(TR) پیـام خود را به داخل سلول می‌رساند (۹) که مسیر پیام‌رسانی داخل سلولی این فـاکتور توسـط مولکول‌های Smad تسهیل شده و پیام مربوطه نهایتاً بـه هـسته‌ی سـلول رسـیده و منجـر بـه تغییراتـی در تنظـیم در سـطح رونویسـی DNA می گردد (۱۰، ۱۱). همچنین TGF-βرفتارهای گوناگون سـلول شـامل تکثیر، تمایز، مهاجرت و آپوپتوز را تنظیم می‌کند. م سیر سیگنالینگ TGF-βر شد سلول‌های تومور را مهار می‌کند و شناخته شده ا ست که در طی مراحل اولیه کار سینوژنز مانند سرکوبگر تومور عمل می‌کند. بنابراین، TGF-β یک القاکننده بالقوه و بسیار مهم EMT در پیشرفت سرطان است (۱۲، ۱۳). این م سیر علامت‌دهی، فرایند EMT را از طریق م سیرهای واب سته به Smad و غیر وابسـته به Smad القا می کند. نتیجه این رخدادها، افزایش بیان در مهارکننده‌های رونویسی مانند پروتئین‌های Snail، Slug، Twist اسـت. TGF-β فرایند EMT را برای به کارگیری واسـطه های تومور به جلو می برد، تا مسـیر های علامت دهی ضـدآپوپتوزی به کار افتد (۱۴). کاشـکسـی به‌عنوان یک سـندرم متابولیکی پیچیده شـامل از دسـت رفتن توده عضـلانی با یا بدون کاهش توده چربی بدن می‌باشـد. بی‌اشـتهایی التهاب، مقاومت به ان سولین و افزایش شکسته شدن پروتئین‌های بدن با این تحلیل عضـلانی مرتبط بوده اسـت (۱۵). کاشـکسـی سـرطان یکی از شـدیدترین شـکل آتروفی عضـلانی اسـت و با افزایش مرگ‌ومیر ارتباط دارد (۱۶). شـمار زیادی از بیماران با سـرطان پیشـرفته از دست دادن غیر اختیاری وزن را تجربه می‌کنند. کاشکسی سرطان اغلب با بی‌اشـتهایی همراه اسـت و به کاهش عملکرد فیزیکی و آشـفتگی روانی منجر می‌شـود (۱۷). ورزش باعث کاهش درصـد چربی بدن، کاهش چاقی و افت التهاب سـیسـتمی با درجه پایین می‌شـود. هرکدام از این عوامل در پاتوژنز سـرطان نقش دارند؛ بنابراین، تمرینات ورز شی پتان سیل پی شگیری از سرطان را دارند (۱۸). باوجود برر سی‌های انجام شده در زمینه تأثیر تمرین ورز شی بر فرایند EMT، پژوهش‌های بسـیار کمی درباره نقش تمرینات ورز شی در بیان ژن بیومارکرهای مزانشیمی در سرطان انجام شده اسـت. دراین‌راسـتا، ژانگ[1] و همکاران بعد از ۹ هفته تمرین شـنا با شـدت متوسـط (۸ دقیقه در روز) کاهش بیان ژن بیومارکرهای مزانشـیمی را در موش‌های مبتلا به سـرطان کبد مشـاهده کردند. آن‌ها با تأکید بر سیستم عصبی بیان کردند که فعالیت ورزشی شنا با شـدت متوسـط باعث افزایش دوپامین[2] می‌شـود که در پی آن، گیرنده دوپامین ۲[3] (که دارای فعالیت ضـدتوموری اسـت) فعال می‌شـود که سـطح سـرمی و بیان ژن TGF-βکاهش می یابد در نتیجه آن سـرکوب متاسـتاز در موش‌های مبتلا به سـرطان کبد می شـود (۱۹). انجام تمرینات تناوبی اثرهایی مفید مانند افزایش ظرفیت هوازی، اسـتقامت، کاهش وزن و عملکرد متابولیک قلب برای افراد مبتلا به سرطان پستان دارد (۲۰). اما تاکنون اثر تمرین تناوبی به‌عنوان یک روش تمرینی در سازوکارهای سلولی- مولکولی و نحوه اثرها بر مسـیرهای سـیگنالی مؤثر در EMT و جلوگیری از کا شکسی ع ضلانی، ر شد تومور کم برر سی شده یا برر سی ن شده ا ست. افزون‌بر این، اغلب داروهای در د سترس برای درمان سرطان به علت تک هدف بودن، سـمی بودن زیاد، هزینه بسـیار زیاد، اطمینان ندا شتن از برگ شت دوباره توده سرطانی و برگ شت مهار رشـد و چسـبندگی سـلولی ممکن اسـت در درمان کارایی چندانی ندا شته با شند؛ بنابراین، تمرینات تناوبی می‌توانند رو شی منا سب برای پیشگیری از سرطان و در مراحل بعد، بخشی مهم و حیاتی از فرایند درمان این بیماری باشـند. مطالعه EMT به دلیل پیچیدگی گستردگی دشوار است و با چالش‌هایی همراه است؛ اما دستاوردهای نسبی پژوهش‌ها و سرعت خیره‌کننده آن‌ها این نوید را می‌دهد که مطالعه جزئیات مولکولی این فرایند در الگوهای مو شی سرطانی از محورهای اصـلی پژوهش های آینده خواهد بود؛ بنابراین، هدف از انجام پژوهش حا ضر، برر سی تأثیر یک دوره تمرین تناوبی بر بیان mRNA مارکرهای مزانشـیمی TGF-β، حجم تومور، کاشـکسـی عضـلانی در موش‌های مبتلا به سـرطان پسـتان در بافت تومور موش‌های مبتلا به سرطان پستان بود.

مواد و روش کار

پژوهش حاضـر از نوع بن یادی و تجربی بود که به شـیو آزمایشـگاهی انجام شـد. جامعه آماری تحقیق حاضـر را کلیه موش‌های بالب سی ان ستیتو پا ستور ایران ت شکیل می‌دادند که از

[1] Zhang

[2] Dopamine

[3] Dopamine Receptor 2

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:50 +0330 on Monday November 11th 2019

بین آن‌ها تعداد ۳۲ سر موش بالب سی ماده (۳ تا ۵ هفته با میانگین وزن ۱ ± ۱۷ گرم) از موسسه پاستور خریداری و به حیوان‌خانه دانشگاه تربیت مدرس منتقل شدند. موش ها در آزمایشگاه حیوانات دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس در اطاقی به ابعاد ۱،۶۰ در ۲،۲۰ متر در شرایط کنترل نور (۱۲ ساعت رو شنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع رو شنایی ۶ صبح و شروع خاموشی ۶ عصر) دما (۳±۲۲ سلسیوس) و رطوبت (حدود ۴۵ در صد) نگهداری شدند. تعداد ۶ سر موش در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتیمتر قرار گرفتند، به‌طوری که در دسترسی به آب و غذای استاندارد، محدودیتی نداشته باشند. غذای حیوانات شامل آب و غذای معمول موش بود و د ستر سی به آب و غذا آزاد بود. چون موش‌ها از لحاظ غذایی، اندازه وزن و سن و... همگن بودند برای هر سر موش یک شماره در نظر گرفته شد. سپس به قید قرعه شماره‌ها از داخل یک کیسه بیرون آورده شد و به‌ترتیب موش‌ها به شکل تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: ورزش تومور ورزش (ETE) (۸ سر)، استراحت تومور استراحت (RTR) (۸ سر)، استراحت تومور ورزش (RTE) (۸ سر)، و گروه ورزش تومور ا ستراحت (ETR) (۸ سر)، قرار داده شدند. گروه RTR به زندگی معمولی خود در قفس ادامه دادند. گروه ETR به مدت ۶ هفته پیش از پیدایش تومور، گروه RTE به‌مدت ۴ هفته پس از پیدایش تومور، گروه ETE به‌مدت ۶ هفته پیش از پیدایش و ۴ هفته پس از پیدایش تومور، پروتکل تمرینی جدول ۱ را اجرا کردند. لازم به توضیح است که تمامی مرا حل پژوهش بر اساس آیین نا مه کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه فردوسی (IR.MUM.FUM.REC.1397.038) و انستیتو پاستور ایران انجام گرفت. پروتکل تمرینی این تحقیق شامل یک دوره آماده سازی و دوره تمرینی ا صلی بود که به صورت تناوبی و براساس پروتکل رنجبر و هم کاران (۲۱) اجرا شد. یکی از محدودیت های تحقیق نبود دستگاه DEXA برای اندازه‌گیری دقیق ترکیب بدن موش‌ها بود.

کشت سلول:

تومور مورد م طالعه از رده سلولی 4T-1 و ازطریق تزریق زیرجلدی سلول ایجاد شد. رده سلولی توموری موش ((4T-1 یکی از چند رده سلولی سرطان پستان است که توانایی متاستاز مؤثر به نواحی را دارد که در سرطان پستان انسانی آلوده می شوند.4T-1 که از تومور خودبه‌خود ایجاد شده در موش BALB/c مشتق شده است، توانایی متاستاز به چندین ارگان را مانند ریه، کبد، مغز و استخوان دارد که در سرطان پستان درگیر می شوند (۲۲). در این پژوهش، سلول ۴ T-1در فلاسک T75 در محیط DMEDM/F- 12 با ۱۵ میلی‌مول بافر HEPES، گلوتأمین، پنی‌سیلین ۱۰۰ µg/ml، استراپتومایسین ۱۰۰ µg/ ml و ۱۰ FBS در صد کشت داده شد. پس‌ازآنکه سلول‌ها به اندازهٔ موردنیاز در محیط آزمایشگاه کشت داده شدند، سوسپانسیون سلولی با تراکم ۱۰ میلیون در هر میلی‌لیتر بافر PBS تهیه گردید. به هر موش یک میلیون سلول به‌صورت زیرجلدی و متمرکز به ناحیهٔ بالای ران تزریق شد. درحدود ۱۰ روز پس از تزریق، تومور در ناحیهٔ تزریق قابل‌تشخیص بود. حجم تومور در ۲ محور طولی و عرضی اندازه‌گیری شد. بزرگ‌ترین بعد تومور به‌عنوان طول (L) تومور و بعد دیگر (در زاویهٔ ۹۰ درجه) به‌عنوان عرض (W) تومور درنظر گرفته شد و با استفاده از فرمول حجم تومور جونز [۴] و همکاران (۲۳) به‌صورت (½ =V L2×W) میزان آن تعیین شد. برای تعیین نسبت رشد حجم تومور، در گروه‌های مختلف حجم تومور هفتهٔ چهارم به هفتهٔ اول تقسیم شد.

تست‌های عملکردی:

در ابتدای آغاز کار و انتهای دوره تمرینات اولیه و در آخرین جلسه تمرینی قبل از تشریح موش انجام شدند. که شامل تست صفحه معکوس و تست وزنه بود.

تست صفحه معکوس[۵]:

آزمون صفحه معکوس که به‌وسیله‌ی یک صفحه‌ی مربع شکل مشبک از جنس صفحه سیمی انجام می‌شود. موش را در مرکز صفحه قرار داده و صفحه را برمی‌گردانیم؛ موش در وضعیت معکوس قرار می‌گیرد. مدت‌زمانی که موش قادر باشد بر روی صفحه بماند ثبت می‌گردد. اگر موش به نهایت زمان (۶۰ ثانیه) برسد از روی صفحه برداشته می‌شود. زمان‌های معیار طولانی‌تر از ۶۰ ثانیه ممکن است برای برخی آزمایش‌ها مفید باشد (۲۴).

تست وزنه[۶]:

تست وزنه شامل هفت وزنه (حلقه) در وزن‌های مختلف است. موش را از قسمت میانی دم گرفته و پایین می‌آوریم و اجازه می‌دهیم نخستین وزنه که روی نیمکت آزمایشگاه قرار دارد را به‌دست آورد. از آن زمانی که موش توپ را با پنجه‌ی دستش به چنگ آورد بالا بردن موش تا جایی که حلقه از روی نیمکت آزمایشگاه جدا شود محاسبه می‌شود. زمان معیار در این آزمون ۳ ثانیه است. وزنه اضافه می‌شد تا زمانی که موش نتواند وزنه بیشتری را بلند کند براساس معیارهای مربوط به تست به هر موش امتیاز داده می‌شد (۲۴).

[4] Jones

[5] Inverted Screen Test

[6] Weight Test

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:50 +0330 on Monday November 11th 2019

استخراج بافت تومور:

۲۴ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین، موش‌های توموری از تمامی گروه‌ها ازطریق تزریق درون‌صفاقی ترکیب کتأمین (۹۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg) بیهوش شدند. بلافاصله پس از بیهوشی، بافت‌های موردنظر تومور درشرایط استریل جدا شد. سپس، بافت موردنظر در نیتروژن مایع منجمد شد. نمونه‌های بافتی تا زمان اندازه‌گیری در فریزر منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

استخراج RNA و سنتز cDNA از بافت توموری:

استخراج RNA با استفاده از محلول Qiazol و طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد. نسبت جذبی ۲۸۰/۲۶۰ نانومتر برای تمام استخراج‌ها بین ۲-۱/۸ بود و اینتگریتی RNA توسط الکتروفورز با استفاده از آگارز ایتدیوم برماید (۱ درصد) سنجیده شد. پروتکل استفاده‌شده، براساس پروتکل کیت به‌صورت ۱۵ دقیقه نسخه‌برداری معکوس در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و سپس، در دمای ۸۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۵ ثانیه و درنهایت، ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. cDNA به‌دست‌آمده در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

مراحل انجام Real Time PCR:

با استفاده از دستگاه Stepone plus(AB Applied Biosystems)، براساس SYBER-Green مطابق دستورالعمل کیت انجام شد. پرایمرهای استفاده‌شده در این پژوهش برای ژن TGF-β از شرکت کیاژن خریداری شدند. پروفایل دمایی PCR در مخلوطی نهایی به حجم ۲۰ میکرولیتر به‌صورت یک چرخه با ۹۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۳۰ ثانیه و به‌دنبال آن، ۴۰ چرخه با ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای ۵ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه انجام شد. رونوشت‌های اختصاصی ازدیادیافته توسط پروفایل منحنی ذوب که در انتهای هر PCR انجام می‌گرفت، تصدیق شدند. طراحی توالی پرایمرها توسط نرم‌افزار Runner Gene صورت گرفت (جدول ۲). از ژن ACTB به‌عنوان ژن مرجع برای فرمالایزرکردن نتایج بیان ژن استفاده شد. برای کمی‌سازی مقادیر بیان ژن موردنظر از فرمول $۲^{-\Delta\Delta ct}$ استفاده شد.

روش‌های آماری:

برای بررسی طبیعی‌بودن توزیع متغیرها از آزمون شاپیرو-ویلک[7] استفاده شد. از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی نیز برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. تمام عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲۲ انجام شد و سطح معنی‌داری ($P<۰/۰۵$) درنظر گرفته شد.

جدول (۱): پروتکل تمرینی

دورهٔ تمرین	شرایط ورزش	سرعت (متر در دقیقه)	تکرار	زمان (دقیقه)	کل زمان (دقیقه)	تکرار (روز در هفته)
مرحلهٔ آشناسازی	قبل از القای تومور	۱۰ و ۱۲	-	-	۱۰	۳
هفته‌های اول و دوم	قبل از القای تومور	۱۵ و ۲۰	۲۰	۲	۴۰	۵
هفته‌های سوم و چهارم	قبل از القای تومور	۲۰ و ۲۵	۲۰	۲	۴۰	۵
هفته‌های پنجم و ششم	قبل از القای تومور	۲۵ و ۳۰	۲۰	۲	۴۰	۵
تمرین بعد از القای تومور						
هفتهٔ هفتم	بعد از القای تومور	۲۵ و ۳۰	۱۵	۲	۳۰	۵
هفتهٔ هشتم	بعد از القای تومور	۲۵ و ۲۰	۱۵	۲	۳۰	۵
هفتهٔ نهم	بعد از القای تومور	۱۵ و ۲۰	۱۵	۲	۳۰	
هفتهٔ دهم	بعد از القای تومور	۱۰ و ۱۵	۱۵	۲	۳۰	۵
۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسهٔ تمرین قربانی‌کردن حیوانات						

[7] Shapiro-Wilk

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:50 +0330 on Monday November 11th 2019

جدول (۲): توالی پرایمرها

ژن‌ها	آغازگر جلویی	آغازگر برگشتی
TGF-β	TGGAGTTGGACGGCAGTG	TGGAGTTTGTTATCTTTGCTGTCAC
ACTB	GGCTGTATTCCCCTCCATCG	CCAGTTGGTAACAATGCCATGT

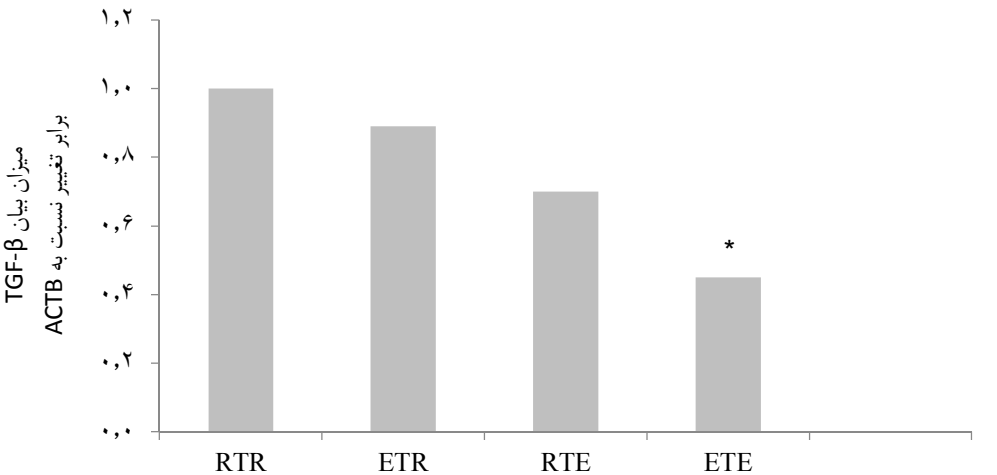
یافته‌ها

نتایج پژوهش نشان‌دهنده تأثیر معنی‌دار سرطان بر وزن عضله دو قلو است (P=۰/۰۰۹). گروه ورزش تومور ورزش در جهت حفظ توده عضلانی بوده است (جدول ۳).

جدول (۳): وزن و برخی شاخص‌های اندازه‌گیری شده مرتبط با آن در گروه‌های مختلف پژوهش

متغیر	ETE	ETR	RTE	RTR
وزن بدن بدون تومور (گرم)	۰/۵۷±۱۸/۵۳	۰/۶۲±۱۸/۵۹	۰/۶۰±۱۸/۶۴	۰/۰۹±۱۸/۳۵
وزن بدن با تومور (گرم)	۰/۶۷±۱۹/۸۳	۰/۳۴±۲۰/۴۷	۰/۲۸±۲۰/۶۷	۰/۴۳±۲۱/۳۱
نسبت وزن عضله دوقلو به وزن بدن	۰/۱۲±۰/۰۴۳	۰/۰۹±۰/۰۲۰	۰/۱۴±۰/۰۳۰	۰/۱۰±۰/۰۱۸

اثر تمرین تناوبی بر بیان TGF-β بافت توموری: نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه تفاوت معنی‌داری را در بیان ژن TGF-β در دو گروه RTRو ETE نشـــان داد (p<۰/۰۵)؛ به‌طوری‌که در گروه ETE نســـبت به گروه RTR بیان TGF-β بافت تومور کاهش معنی‌داری داشـــت (F=۱۵/۳۴۵ ، p=۰/۰۰۵)؛ اما بین گروه‌های RTE و ETR تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (p=۰/۵۶) نمودار (۱).



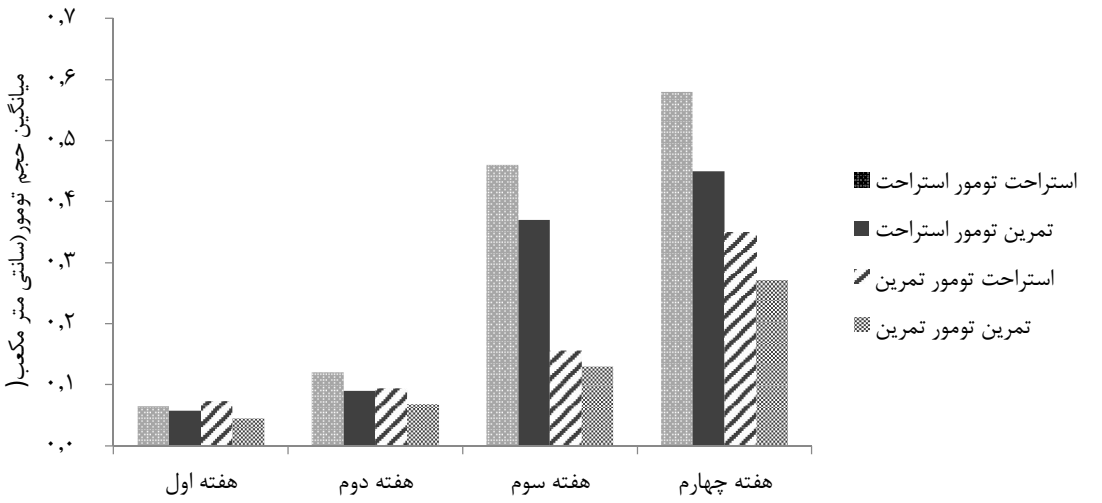
نمودار (۱): تغییرات بیان ژن TGF-βدر گروه‌های ورزش تومور ورزش (ETE)، استراحت تومور استراحت (RTR)، استراحت تومور ورزش (RTE) و گروه ورزش تومور استراحت (ETR)

اثر تمرین تناوبی هوازی بر حجم تومور: نشان داد که نسبت افزایش حجم تومور در هفتهٔ چهارم نسبت به هفتهٔ اول به‌طور معنی‌داری در دو گروه تمرینی (RTE و ETE) در نتایج مقایسه با گروه کنترل (RTR) کم‌تر بود (F=۲۳/۸۱، p=۰/۰۰۰۱)؛ به‌گونه‌ای‌که در گروه ETE، حجم

www.SID.ir

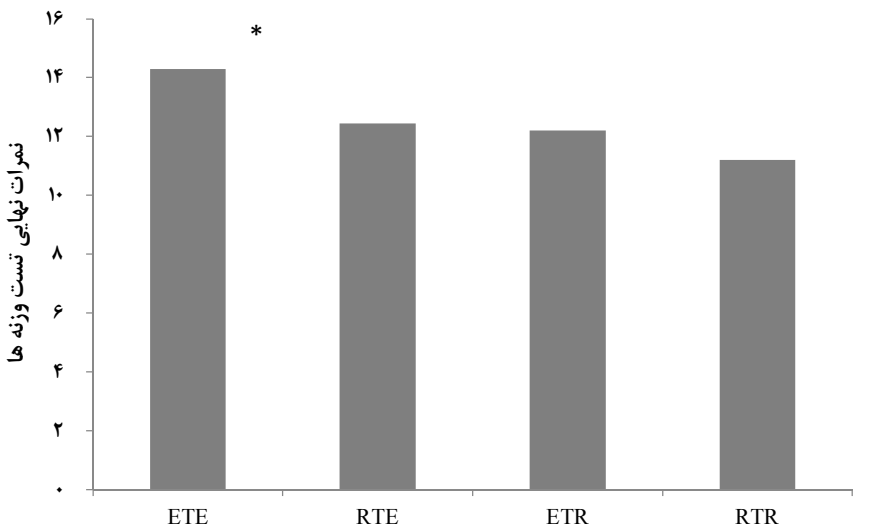
Archive of SID

تومور در هفتهٔ چهارم رشد ۴/۷۹ برابری نسبت به هفتهٔ اول داشت. این نسبت، در گروه RTE ۵/۹۴ برابر، در گروه ETR ۷/۷۵ برابر و در گروه کنترل RTR، رشد حجم تومور نسبت به هفتهٔ اول ۸/۹۲ برابر بود نمودار (۲).



نمودار (۲): مقایسهٔ حجم تومور در ۴ هفته بعد از سرطانی‌شدن در گروه‌های مختلف پژوهش

در تست وزنه‌ها اثر سرطان در جهت کاهش معنی‌دار قدرت عملکردی معنی‌دار بوده است ($P<۰/۰۵$) از طرفی اثر تمرین تناوبی در جهت افزایش قدرت عملکردی موش‌ها معنی‌دار بوده است ($P<۰/۰۵$) نمودار (۳).



نمودار(۳): تغییرات قدرت عملکردی حاصل از تست وزنه‌ها در ۴ گروه ورزش تومور ورزش (ETE)، استراحت تومور استراحت (RTR)، استراحت تومور ورزش (RTE) و گروه ورزش تومور استراحت (ETR)

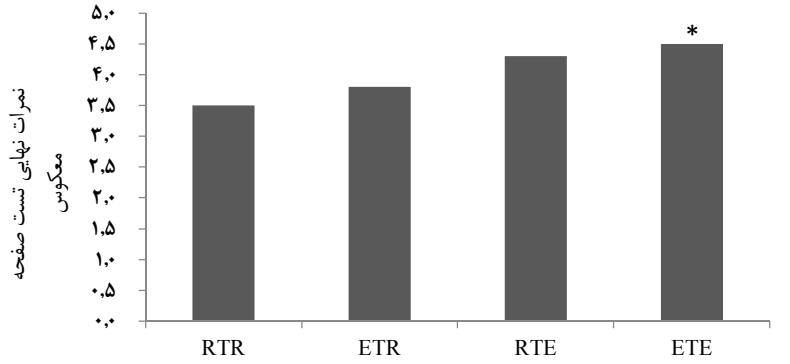
در بررسی‌های نتایج حاصل از تست صفحه معکوس اثر سرطان در جهت کاهش معنی‌دار قدرت عملکردی در موش‌ها بوده ($P=۰/۰۰۳$) ولی اثر تمرین در جهت افزایش قدرت عملکردی در موش‌ها بوده است ($P=۰/۰۴۵$) نمودار (۴).

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:50 +0330 on Monday November 11th 2019

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:50 +0330 on Monday November 11th 2019



نمودار(۴): تغییرات قدرت عملکردی حاصل از تست صفحه معکوس در ۴ گروه ورزش تومور ورزش (ETE)، استراحت تومور استراحت (RTR)، استراحت تومور ورزش (RTE) و گروه ورزش تومور استراحت (ETR)

بحث و نتیجه‌گیری

یکی از اهداف پژوهش حاضر، بررسی تأثیر یک دوره تمرین تناوبی بر بیان ژن TGF-β سایتوکاین القاکننده فرایند گذر از اپی‌تلیال به مزانشیمی بود، سازوکار تأثیرگذاری تمرینات ورزشی بر تغییرات TGF-β هنوز مبهم و نامشخص است؛ ولی با مرور مطالعات می‌توان مکانیزم های احتمالی را برشمرد. سهم سیتوکاین‌های خاص به‌عنوان واسطه‌های التهابی EMT به‌طور گسترده‌ای در مطالعات بیان شده است که مهم‌ترین آن‌ها TGF-β است که با چندین سایتوکاین پیش‌التهابی در جریان پیشرفت فرایند EMT در تعامل است. یک پارادوکس اصلی درباره TGF-β این است که یک سرکوبگر بالقوه تکثیر سلول‌های طبیعی اپی‌تلیال پستان است، اما در طی توسعه سرطان به پروموتور تبدیل می‌شود. در سلول‌های طبیعی اپی‌تلیال پستان و در مراحل ابتدایی پیشرفت سرطان TGF-β با خاصیت سرکوب کنندگی خود بر رشد تومور و از طریق مهار تکثیر سلولی به منزله مهارکننده رشد عمل می‌کند، اما با پیشرفت سرطان عملکرد آنکوژنیک و القا کنندگی تومور پیدا می‌کند و باعث افزایش پتانسیل تهاجم و متاستاز می‌شود (۲۵). بر این اساس، مسیر سیگنالینگ TGF-βبه مشابه مسیر سرکوبگر تومور و پروموتور پیشرفت تومور و تهاجم در نظر گرفته شده است (۱۱). در واقع، بیان بالای TGF-βبا شروع تومور پستان، پیشرفت و متاستاز آن ارتباط دارد (۲۶). مطالعات نشان دادند که افزایش سیگنالینگ TGF-βدر اپی‌تلیال سلول‌های پستان در موش‌ها، متاستاز ریوی را افزایش می‌دهد، درحالی‌که مهار سیستمیک سیگنالینگ TGF-βمتاستاز ریه را مهار می‌کند (۲۶). TGF-β، تیروزین فسفات Pez را القا می‌کند که به نوبه خود با ایجاد یک حلقه فیدبکی مثبت اتوکرین سبب ترویج EMT و تولید TGF-βمی‌شود. در ابتدا انکوژن Ras سبب نفوذ سلول‌های اپی‌تلیال پستان انسانی به EMT شده و اضافه شدن TGF-β به این تبدیل شتاب می‌بخشد و در نتیجه این فعالیت‌ها، سلول‌های تومورزا ظاهر می‌شود (۲۷). هیچ پژوهشی در زمینه تأثیر تمرین تناوبی بر بیان ژن این مارکرها یافت نشد؛ اما نتایج پژوهش حاضر با نتایج مطالعه ژانگ و همکاران هم‌خوانی داشت. ژانگ و همکاران در تحقیق خود با تاکید بر سیستم عصبی بیان کردند فعالیت ورزشی شنا با شدت متوسط باعث افزایش دوپامین[1](DA) می‌شود، در پی آن گیرنده دو پامین ۲[2](DR2) (که دارای فعالیت ضد توموری است) فعال می‌شود و با فعال شدن سیگنالینگ DR2، cAMP کاهش می‌یابد و پس‌ازآن ERK1/ERK2 مهار می‌شود (مسیر سیگنالینگ ERK تهاجم تومورهای مختلف را افزایش داده و باعث افزایش بیان TGF-β می‌شود)(۲۸)، که نتیجه آن تنظیم منفی TGF-β و Smad3 در مدل‌های حیوانی است (۱۹). ازآنجایی که Smad مولکول کلیدی تنظیم القاء EMT توسط TGF-βاست (۲۹)، بنابراین، مهار انتقال هسته‌ای Smad2، Smad3 و Smad4 می‌تواند TGF-βمربوط به EMT را تنظیم کند و در نتیجه از این طریق رشد تومور و متاستاز را در سرطان ریه سرکوب می‌کند (۱۹). کاهش میزان بیان ژن TGF-βدر گروه ETE نسبت به سه گروه دیگر به این معنی است که شاید فعالیت بدنی منظم از طریق مهار مسیر سیگنالینگ TGF-β سبب کاهش کاهش حجم و رشد سلول‌های تومور شود. این نتایج با میزان رشد تومور نیز هم‌خوانی دارد، یعنی میزان رشد تومور در گروه ETE پایین‌تر است.

[1] dopamine

[2] dopamine receptor 2

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:50 +0330 on Monday November 11th 2019

از طرفی عامل تومور به‌عنوان یک استرس برون سلولی سبب افزایش بیان این پروتئین می‌شود اما فعالیت ورزشی تناوبی به دلیل ماهیئت متفاوت خود یعنی وجود وهله‌های استراحتی بین مراحل تمرینی بر خلاف تمرین پیوسته از افزایش مداوم و مضاعف گرما و جریان خون به ناحیه توموری جلوگیری کرده و در این نوع فعالیت برخلاف فعالیت پیوسته استرس کمتری در ناحیه تومور ایجاد می‌شود و شاید یکی از این دلایل کاهش این پروتئین‌ها و حجم تومور باشد.

افزون‌بر این، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که رشد حجم تومور در دو گروه تمرینی (RTE و ETE) نسبت به گروه ETR و گروه کنترل RTR، به‌طور قابل‌توجهی کم‌تر بود؛ به‌گونه‌ای‌که در گروه ETE، حجم تومور در هفتهٔ چهارم رشد ۴/۷۹ برابری نسبت به هفتهٔ اول داشت. این نسبت، در گروه RTE ۵/۹۴ برابر، در گروه ETR ۷/۷۵ برابر و در گروه کنترل RTR رشد حجم تومور نسبت به هفتهٔ اول ۸/۹۲ برابر بود؛ بنابراین، میزان رشد حجم تومور در گروهی که هرگز ورزش نکرده بودند نسبت به گروه‌های دیگر بیشتر بود. همچنین در نتایج پژوهش حاضر مشخص شد که در دو گروه ETR و ETE که قبل از سرطانی شدن ۶ هفته تمرین تناوبی اجرا کردند نسبت به گروه کنترل RTR که هیچ‌گونه تمرین تناوبی نداشتند، نسبت حجم تومور کم‌تر است. که این نتایج نشان می‌دهد که ورزش علاوه بر اینکه می‌تواند نقش کمک درمانی در سرطان داشته باشد، نقش پیشگیرانه نیز در سرطان دارد. هم‌راستا با پژوهش حاضر، مطالعات دیگر کاهش حجم تومور را درنتیجهٔ ورزش‌کردن نشان داده‌اند (۳۱، ۳۰)؛ زیلینسکی [3] و همکاران کاهش و تأخیر رشد تومور در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل را پس از ۴ هفته تمرین استقامتی به کاهش میزان سلول‌های ایمنی در تومور نسبت دادند (۳۲). همچنین، مطالعه امانی و همکاران نشان‌دهندهٔ کاهش حجم تومور و رگ‌زایی در تومور دراثر تمرینات هوازی بود (۳۳). براساس پژوهش مورفی [4] و همکاران، فعالیت هوازی با کاهش رشد حجم تومور، پیشرفت تومور را در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل نشان داد (۳۴)؛ بااین‌حال، برخی از مطالعات تأثیرنداشتن تمرینات ورزشی بر تغییرات حجم تومور را نشان داده‌اند (۳۶، ۳۵). پروتکل تمرینی پژوهش حاضر روی تردمیل تعریف شده است؛ بنابراین، ممکن است تفاوت در شیو تمرینی، طول دورهٔ تمرینی و نوع تومور القاشده دلیلی برای نتایج غیرهمسو با نتایج پژوهش حاضر باشند.

کاهش رشد حجم تومور با تمرین تناوبی درکنار کاهش بیان ژن TGF-βبه‌طور ضمنی می‌تواند نشان‌دهندهٔ تأثیر مثبت تمرینات تناوبی بر فرایند گذر از اپی‌تلیال به مزانشیمال در موش‌های مبتلا به سرطان پستان باشد. شایان ذکر است که با توجه به اینکه پژوهش‌های بسیار کمی در زمینه بررسی تغییرات بیان ژن بیومارکرهای مزانشیمی و همچنین، حجم تومور در نمونه‌های توموری و مبتلا به سرطان پستان در شرایط پاتولوژیک نسبت به تمرینات ورزشی به‌ویژه تمرینات تناوبی انجام شده‌اند که این امر تفسیر نتایج در این‌زمینه را دشوار می‌کند. نتایج نشان می‌دهد که ممکن است فرایندهایی مانند کاهش خون‌رسانی به سلول‌های توموری در کاهش رشد تومور دخیل باشند؛ البته با توجه به اینکه عوامل مؤثر در فرایند EMT زیاد هستند و فاکتورهای دیگری نیز ممکن است در این فرایند تأثیر داشته باشند، با اطمینان کامل نمی‌توان اختلاف حجم تومور در گروه‌ها را صرفاً ناشی از متغیرهای پژوهش حاضر دانست؛ بنابراین، بهتر است فاکتورها و مکانیزم‌های درگیر دیگری در فرایند EMT نیز ارزیابی شوند تا نتایج پژوهش حاضر به‌صورت واضح‌تر تفسیرشود. همچنین، نتایج پژوهش حاضر نشان‌دهنده اثرات سرطان بر وزن بدن، وزن بدن بدون تومور، وزن عضله دوقلو، میزان عملکرد عضلانی در موش‌های مبتلا به سرطان بود. تمرین ورزشی تناوبی باعث حفظ توده عضلانی و عملکرد عضلانی در موش‌های مبتلا سرطان شده است و تا حدی از فرایند کاشکسی جلوگیری کرده است. تأثیر تمرین و مکانیزم‌های کاشکسی سرطان پیچیده و چند فاکتوری هستند. کاهش در فعالیت‌های فیزیکی و توانایی اجرای فعالیت‌های زندگی روزانه نقش مهمی در وضعیت روحی و روانی فرد بیمار دارد. در نتیجه‌ی پژوهش‌های انجام شده در زمینه‌ی علت و درمان کاشکسی سرطان در انسان‌ها و مدل‌های حیوانی شواهدی ارائه دادند که یک درمان موفق برای این وضعیت ترکیبی از حمایت تغذیه‌ای و ورزش با عوامل دارویی است که در نتیجه آن تجزیه‌ی عضله‌ی اسکلتی می‌شود یا حتی می‌تواند القاکننده وضعیت آنابولیک در عضله اسکلتی باشد. در بسیاری موارد پژوهش‌ها به این نتیجه رسیده‌اند که کاچکسی با روش‌های چند وجهی شامل تغذیه و ورزش به بهترین حالت مدیریت می‌شود (۳۷). با مطالب ذکر شده و با توجه به نتایج پژوهش حاضر که تمرین تناوبی باعث کاهش معنی‌دار بیان ژن TGF-β و افزایش قدرت عملکردی موش‌های گروه ETE در تست‌های وزنه و صفحه معکوس به نظر می‌رسد این نوع تمرین در حفظ توده عضلانی موش‌های مبتلا به سرطان مؤثر بوده است و می‌توان به اثرات کمک کننده تمرینات ورزشی در کنار درمان‌های دارویی در مطالعه حاضر تاکید کرد. تمرینات ورزشی ضمن اثرات

[3] Zielinski

[4] Murphy

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:50 +0330 on Monday November 11th 2019

فیزیولوژیک توانسته است در بهبود وضعیت سرطان تأثیرگذار باشد.

بر اساس نتایج پژوهش حاضر، یک دوره تمرین تناوبی با کاهش رشد حجم تومور و کاهش بیان ژن TGF-β همراه با افزایش قدرت عملکردی، می‌تواند علاوه بر نقش پیشگیرانه نقش کمک درمانی در سرطان پستان داشته باشد و از کاشکسی سرطان جلوگیری کند، اگر چه چگونگی و سازو کار این امر نیاز به پژوهش‌های زیادی دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از دوره فرصت مطالعاتی در پژوهشگاه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی می‌باشد که نویسندگان مقاله از این سازمان کمال تشکر را دارند.

References:

1. Enayatrad M, Amoori N, Salehiniya H. Epidemiology and trends in breast cancer mortality in iran. Ir J Pub Health 2015;44: 430-1.
2. Motamedi M, Hashemzadeh Chaleshtori M, Ghasemi S, Kheiri S, Haji Gholami A. The association of mir-451 and mir-21 in plasma with lymph node metastases in breast cancer. Journal of Babol University of Medical Sciences 2018; 20: 16-12.
3. Chai J, Modak C, Mouazzen W, Narvaez R, Pham J. Epithelial or mesenchymal: Where to draw the line? Biosci trends 2010;4: 130-42.
4. Hwangbo C, Tae N, Lee S, Kim O, Park O, Kim J, et al. Syntenin regulates TGF-β1-induced Smad activation and the epithelial-to-mesenchymal transition by inhibiting caveolin-mediated TGF-β type I receptor internalization. Oncogene 2016;35: 83-9.
5. Kalcheim C. Epithelial–mesenchymal transitions during neural crest and somite development. J Clin Med 2015;5: 716-25.
6. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. J Clin Invest 2010; 1786-1786: 120.
7. Clark D, Coker R. Transforming growth factor-beta (TGF-β). Int J Biochem Cell Biol 1998; 30: 293-8.
8. Roberts AB. Molecular and cell biology of TGF-β. Miner Electrolyte Metab 1998; 24: 111-9.
9. Wrana JL. TGF-β receptors and signaling mechanisms. Miner Electrolyte Metab 1998; 24: 120-30.
10. Derynk R, Zhang Y, Feng XH. Smads: Transcriptional activators of TGF- beta responses. Cell 1998; 95: 737- 40.
11. Derynck R, Zhang YE. Smad dependent and Smad independent pathway in TGF- beta family signalling. Nature 2003; 425: 577-84
12. Imamura T, Hikita A, Inoue Y. The roles of TGF-β signaling in carcinogenesis and breast cancer metastasis. Breast Cancer 2012;19(2): 118-24.
13. Bierie B, Moses HL, Transforming growth factor beta (TGF-β) and inflammation in cancer, Cytokine and Growth Factor Reviews 2010; 21(1): 49-59.
14. Scheel C, Weinberg RA, editors. Cancer stem cells and epithelial–mesenchymal transition: concepts and molecular links. Seminars in cancer biology. Elsevier; 2012.
15. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL et al. 2011.Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol 12(5): 489-95.
16. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. Clin Nutr 2007; 26(4): 389-99.
17. Moley JF, Aamodt R, Rumble W, Kaye W, Norton JA. Body cell mass in cancer bearing and anorexia patients. J Parenter Enteral 1987; 11: 219–22.
18. Powers SK, Ji LL, Leeuwenburgh C. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. Med Sci Sports Exerc 1999; 31(7): 987-S97.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:50 +0330 on Monday November 11th 2019

19. Zhang L, Liu W, Gao Y, Qin Y, Wu R. The expression of IL-6 and STAT3 might predict progression and unfavorable prognosis in Wilms' tumor. Biochem Biophys Res Commun 2013;435: 408-13.

20. Meyer K, Samek L, Schwaibold M, Westbrook S, Hajric R, Lehmann M, et al. Physical responses to different modes of interval exercise in patients with chronic heart failure: Application to exercise training. Eur Heart J 1996;17: 1040-7.

21. Ranjbar K, Agha Alinejad H, Shahbazi SH, Molanouri Shamsi SH. Interval aerobic exercise and selenium nanoparticle stimulate autophagy in mice with cancer cachexia .Int J Cancer Oncol 2018;5: 35-40. (Persian)

22. Baliga MS, Meleth S, Katiyar SK. Growth inhibitory and antimetastatic effect of green tea polyphenols on metastasis-specific mouse mammary carcinoma 4T1cells invitro and invivo systems. Clin Cancer Res 2005;11: 1918-27.

23. Jones L, Viglianti B, Tashjian J, Kothadia S, Keir S, Freedland S, et al. Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. J Appl Physiol 2009;108: 343-8.

24. Deacon Robert MJ. Measuring the Strength of Mice. J Vis Exp 2013; (76): 2610.

25. Moses H, Barcellos-Hoff MH. TGF-β biology in mammary development and breast cancer. cold spring harbor perspectives in biology 2011; 3(1): a003277.

26. Arteaga CL. Inhibition of TGFβ signaling in cancer therapy. Current Opinion in Genetics & Development 2006;16(1): 30-7.

27. 1. Moustakas A, Heldin P. TGFβ and matrix-regulated epithelial to mesenchymal transition. Biochim Biophys Acta 2014;1840(8):2621–34.

28. Aguirre-Ghiso JA, Estrada Y, Liu D, Ossowski L. ERKMAPK activity as a determinant of tumor growth and dormancy; regulation by p38 SAPK. Cancer Res 2003;63(7): 1684-95.

29. Hunter C, Jones S. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. Nat Immunol 2015;16: 448-57.

30. Friedenreich C, Orenstein M. Physical activity and cancer prevention: Etiologic evidence and biological mechanisms. J Nutr 2002;132: 3456S-3464S.

31. Liu X, Chu K-M. E-cadherin and gastric cancer: cause, consequence, and applications. Biomed Res Int 2014;2014:637308.

32. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. J Appl Physiol 2004;96: 2249-56.

33. Amani-shalamzari S, Agha-Alinejad H, Alizadeh S, Shahbazi S, Khatib Z K, Kazemi A, 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;17: 231-6. (Persian)

34. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux T, McClellan J, Steiner J, Carmichael M, et al. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3 (1) SV40Tag mice. Cytokine 2011;55: 274-9.

35. Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Effects and potential mechanisms of exercise training on cancer progression: A translational perspective. Brain Behav Immun 2013;30: 75-8.

36. Woods JA, Vieira VJ, Keylock KT. Exercise, inflammation, and innate immunity Immunology and allergy. Phys Med Rehabil Clin 2009; 29: 381-93.

37. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. Clin Cancer Res 2007; 1;13(11): 3264-8.

www.SID.ir

Archive of SID
Original Article

EFFECT OF A PERIOD OF INTERVAL TRAINING ON EXPRESSION OF THE TGF-B CYTOKINE GENE INDUCING THE EPITHELIAL TO MESENCHYMAL TRANSITION, TUMOR VOLUME, AND CACHEXIA IN MICE WITH BREAST CANCER: AN EXPERIMENTAL STUDY

*Samira Gholamian[1], Seyyed Reza Attarzadeh hosseini[2], Amir Rashidlamir[3], Hamid Aghaalinejad[4], Mohammad Shariatzadeh[5]**

Received: 20 Apr, 2019; Accepted: 11 July, 2019

Abstract

Background & Aims: Deaths from cancer metastases are rising, and the process involved in metastasis is the transmission of epithelial to mesenchymal mood. Therefore, the purpose of this study was to investigate the influence of interval training on the expression of mesenchyme biomarkers, cachexia, and tumor volume in mice with breast cancer.

Materials & Methods: Thirty-two female BALB/c mice were randomly divided into four groups: Exercise-Tumor-Exercise, Rest-Tumor-Rest, Rest-Tumor-Exercise, and Exercise-Tumor-Rest. Interval training was performed six weeks before and four weeks after the tumorigenesis. All mice were cancerous by subcutaneous injection of the 4T-1 cell line. Real-time PCR method was used to evaluate the expression of TGF-β. Also, weight test and the Inverted Screen Test were carried out to estimate muscle functions in mice. Data were analyzed with one-way ANOVA and HSD-Post Hoc test with $P \leq 0.05$.

Results: The results showed a significant decrease in gene expressions of TGF-β in Exercise-Tumor-Exercise group in comparison with the Rest-Tumor-Rest group (P=0/005). Remarkable reduction of tumor volume was also observed in two training groups (Rest-Tumor-Exercise, Exercise-Tumor-Exercise) compared to the control group (Rest-Tumor-Rest) (p=0/0001). According to function tests' results, muscle functions were diminished due to cancer (p=0/003). But it should be indicated that interval training can keep muscles in a normally-functioned state in cancer (P=0/045).

***Conclusion*:** Considering final results, a period of interval training can be used not only as a prevention method, but also to help cancer treatment and impede cachexia by tumor volume reduction, decrease mesenchymal biomarker gene expressions, and increase muscle strength functions.

Keywords: Breast Cancer, Epithelial to Mesenchymal Transition, TGF-β, Interval Training, Tumor Volume, Cachexia

Address: Department of Sport Physiology, Tehran, Iran
Tel: +989914818175
Email: shariatzade221@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2019: 30(6): 512 ISSN: 1027-3727

[1] PhD Student of Sport Physiology (Biochemistry and Metabolism), Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
[2] Professor of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
[3] Associate Professor of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
[4] Associate Professor of Sport Physiology, Faculty of Humanities, Tarbiat Modarres University, Tehran, Iran
[5] Assistant Professor, Department of Sport Physiology, Institute of Physical Education and Sport Sciences (Corresponding Author)

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:50 +0330 on Monday November 11th 2019

www.SID.ir