Archive of SID

Original Paper

Effect of resistance training and Resveratrol supplementation on muscle regeneration of MyoD and eMHC in CT-26 colon cancer mice

Enayatollah Asadmanesh, Assistant Professor in Exercise Biochemistry and Metabolism, Department of Sport Sciences, School of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran. ORCID ID: 0000-0002-9238-1095

***Maryam Koushkie Jahromi**, **Corresponding Author**, Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, School of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran. **E-mail: koushkie53@yahoo.com** ORCID ID: 0000-0001-9563-9461

Mahdi Samadi, Ph.D in Exercise Biochemistry and Metabolism, Department of Sport Sciences, School of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran. ORCID ID: 0000-0003-4479-6226

Farhad Daryanoosh, Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, School of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran. ORCID ID: 0000-0003-2125-896X

Javad Neamati, Assistant Professor of Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, School of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran.

Downloaded from goums.ac.ir at 10:38 +0330 on Saturday September 26th 2020

Abstract

Background and Objective: Physical exercise and nutrition supplements are recommended interventions to reduce cachexia. This study was conducted to determine the effect of resistance training and resveratrol supplementation on muscle regeneration indices of MyoD (myoblast determination protein) and eMHC (embryonic Myosin Heavy Chain) in CT-26 colon cancer mice.

Methods: This experimental study was performed on 20 six-week-old BALB/c mice to which CT-26 tumor was implanted. The mice were divided into four groups of resistance training, resveratrol, combination of resveratrol with resistance training, and control. The resistance training group performed six weeks of progressive resistance training. The resveratrol group received 100 mg/kg resveratrol per day, and the control and resistance training group received the solution of Methyl cellulose through gavage. In gastrocnemius muscle MyoD protein and eMHC level were measured using western blot and ELISA methods, respectively.

Results: eMHC protein in combination of resveratrol with exercise group (4.66±0.25) increased significantly compared to the exercise group (3.46±0.64) ($P<0.05$). Body weight of mice without tumor (21.50±1.30) in the resistance training group increased significantly compared to other groups ($P<0.05$). There was no significant difference in the tumor weight of mice and MyoD protein in expermental groups.

Conclusion: Regarding the increasing effect of combination of resveratrol with exercise group compared to resistance training group on eMHC, resveratrol supplementation at higher doses may be recommended along with resistance training to improve muscle regeneration.

Keywords: Resistance Training, Resveratrol, MyoD Protein, Cancer

Received 1 Jan 2020 **Revised** 4 Feb 2020 **Accepted** 4 Mar 2020

Cite this article as: Asadmanesh E, Koushkie Jahromi M, Samadi M, Daryanoosh F, Neamati J. [Effect of resistance training and Resveratrol supplementation on muscle regeneration of MyoD and eMHC in CT-26 colon cancer mice]. J Gorgan Univ Med Sci. 2020 Summer; 22(2): 40-48. [Article in Persian]

www.SID.ir

Archive of SID

تحقیقی

اثر تمرین مقاومتی و مکمل یاری رسوراترول بر شاخص‌های باززایی عضلانی MyoD و eMHC در موش‌های سوری مبتلا به سرطان کولون CT-26

دکتر عنایت الله اسد منش، استادیار بیوشیمی و متابولیسم ورزشی، بخش علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی وروانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران. ORCID ID: 0000-0002-9238-1095

*** دکتر مریم کوشکی جهرمی**، دانشیار فیزیولوژی ورزشی، بخش علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی وروانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران. ORCID ID: 0000-0001-9563-9461

دکتر مهدی صمدی، دکتری بیوشیمی و متابولیسم ورزشی، بخش علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی وروانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران. ORCID ID: 0000-0003-4479-6226

دکتر فرهاد دریانوش، دانشیار فیزیولوژی ورزشی، بخش علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی وروانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران. ORCID ID: 0000-0003-2125-896X

دکتر جواد نعمتی، استادیار فیزیولوژی ورزشی، بخش علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی وروانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.

Downloaded from goums.ac.ir at 10:38 +0330 on Saturday September 26th 2020

چکیده

زمینه و هدف: *فعالیت ورزشی و مکمل‌های غذایی از روش‌های توصیه شده برای کاهش کاشکسی است. این مطالعه به منظور تعیین اثر تمرین مقاومتی و مکمل یاری رسوراترول بر شاخص‌های باززایی عضلانی MyoD (myoblast determination protein) و eMHC (embryonic Myosin Heavy Chain) در موش‌های سوری مبتلا به سرطان کولون CT-26 انجام شد.*

روش بررسی: *این مطالعه تجربی روی ۲۰ سر موش سوری نژاد BALB/c انجام و تومور CT-26 به حیوانات پیوند زده شد. موش‌ها به چهار گروه تمرینات مقاومتی، گروه رسوراترول، گروه ترکیب رسوراترول توام با تمرین مقاومتی و گروه کنترل تقسیم شدند. گروه تمرینات مقاومتی ٦ هفته تمرینات فزاینده مقاومتی را انجام دادند. گروه رسوراترول روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم رسوراترول و گروه کنترل و تمرین مقاومتی فقط محلول سلولز متیل را به روش گاواژ دریافت کردند. در عضله دوقلو، میزان پروتئین MyoD به روش وسترن بلات و eMHC به روش الایزا اندازه‌گیری شد.*

یافته‌ها: *میزان eMHC در گروه ترکیب رسوراترول توام با تمرین مقاومتی (۰/۲۵ ±٤/٦٦) نسبت به گروه تمرین مقاومتی (۰/٦٤ ±۳/٤٦) افزایش آماری معنی‌داری داشت (P<۰/۰۵). میزان وزن بدن بدون تومور موش‌ها در گروه تمرین مقاومتی (۱/۳۰ ±۲۱/۵۰) نسبت به گروه‌های دیگر افزایش آماری معنی‌داری یافت (P<۰/۰۵). وزن تومور موش‌ها و پروتئین MyoD در بین گروه‌های مورد آزمایش تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد.*

نتیجه‌گیری: *با توجه به اثر افزایشی ترکیب تمرینات مقاومتی با رسوراترول بر میزان eMHC نسبت به گروه تمرینات مقاومتی، احتمالاً مصرف مکمل رسوراترول در دوزهای بالاتر می‌تواند همراه با تمرین مقاومتی برای بهبود باززایی عضلانی توصیه گردد.*

کلید واژه‌ها: *تمرین مقاومتی ، رسوراترول ، میوپروتئین (myoD) ، سرطان*

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

نشانی : شیراز، میدان ارم، دانشگاه شیراز، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، بخش علوم ورزشی، تلفن ۳۶۱۳۴۶۶۶-۰۷۱

وصول مقاله: ۱۳۹۸/۱۰/۱۱ ، **اصلاح نهایی:** ۱۳۹۸/۱۱/۱۵ ، **پذیرش مقاله:** ۱۳۹۸/۱۲/۱٤

مقدمه

یکی از عوارض سرطان، اختلال سندرم کاشکسی (Cachexia) است و کاهش وزن ناخواسته و بی‌اشتهایی عصبی از علایم این سندرم هستند (۱). یکی از عواملی که پتانسیل شرکت در تحلیل عضلانی ناشی از کاشکسی را دارد؛ اختلال در باززایی عضلانی است. عضله اسکلتی توانایی بالایی برای باززایی خود در پاسخ به آسیب دارد (۲). کاشکسی را یک کمپلکس سندرم متابولیک مرتبط با بیماری می‌دانند که مشخصه آن کاهش وزن همراه با کاهش توده عضلانی، همراه یا بدون از دست دادن توده چربی است (۳). تاکنون درمان قطعی برای کاشکسی مطرح نشده است (۴). عضلات اسکلتی توانایی بالایی برای باززایی دارند. باززایی عضلانی را می‌توان تمایز سلول‌های بنیادی (سلول ماهواره‌ای) موجود در عضله به سلول عضلانی بیان کرد (۵). سلول‌های ماهواره‌ای در واکنش به محرک‌های فیزیولوژیکی مثل فعالیت ورزشی و شرایط پاتولوژیکی مانند جراحت یا بیماری، فعال می‌شوند تا میوبلاست‌ها که قادر به ترکیب و تمایز هستند را تولید کنند (۶). این سلول‌ها قادر به ترکیب شدن با فیبرهای عضلانی موجود، ترمیم فیبرهای آسیب دیده یا ترکیب با یکدیگر برای تشکیل فیبر عضلانی جدید هستند (۷). فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای از حالت خاموش فرایندی چندمحوری است (۸). با فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای، عوامل تنظیم مایوژنیک (Myogenic Regulator Factors: MRF)، گروهی از عوامل حلقه

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 10:38 +0330 on Saturday September 26th 2020

رونویسی زنجیره حلقوی شامل، آنتی‌ژن تمایزی مایوژنیک (myoblast determination protein: MyoD)، myf-5 (Myogenic factor 5) و مایوژنین افزایش یافته و منجر به شرکت این عوامل در مراحل تکامل مایوژنیک می‌گردند (۹). بیان ژن MHC و MyoD در کاشکسی ناشی از سرطان کاهش می‌یابد (۱۰و۱۱) و بنابراین می‌توانند به عنوان شاخص‌های مرتبط با کاشکسی و مایوژنز مطالعه گردد.

عوامل کاهنده التهاب و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مثل برخی عوامل تغذیه‌ای و ورزش به عنوان عوامل موثر بر مایوژنز مطرح هستند. Saini و همکاران (۱۲) بیان کرده‌اند که یکی از ترکیبات پلی‌فنولیکی به نام رسوراترول دارای خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی مناسبی بوده و می‌توانند از طریق افزایش SITR1 (silent information regulator 1) آپوپتوز ناشی از TNF-α (Tumor necrosis factor-α) سلول‌های عضلانی کشت داده شده را کاهش دهد و باعث تمایز سلول‌های مایوبلاست شود. Montesano و همکاران (۱۳) در مطالعه‌ای نشان دادند که رسوراترول از طریق بیان MRFs مانند Myf-5، MyoD و مایوژنین و کاهش انواع سایکلین‌ها باعث افزایش تمایز مایوبلاست به مایوتوپ شده و از تکثیر سلولی جلوگیری کرده است (۱۳). این اثرات رسوراترول در در محیط آزمایشگاه (in vitro) مشاهده شده است و در بدن موجود زنده (in vivo) هنوز بحث برانگیز است (۱۴). رسوراترول اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی قوی دارد که احتمالاً از طریق بیان تیوردوکسین ردوکتاز است. نتایج اولین مطالعات بررسی کننده اثر رسوراترول بر روی سرطان در سال ۱۹۹۷ توسط Jang و همکاران (۱۵) نشان داد که در یک مدل سرطان پوست، مصرف موضعی رسوراترول موش‌ها را از تومورژنز محافظت می‌کند. مطالعات در محیط آزمایشگاه با تمرکز بر شناسایی مکانیسم مسؤول اثرات ضدسرطانی رسوراترول نشان داد که رسوراترول می‌تواند از بدن در برابر شروع تومور و سرطان‌های پیشرفته ازطریق افزایش توقف چرخه سلولی که منجر به آپوپتوز می‌شود؛ محافظت کند (۱۴و۱۶و۱۷). به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان و سرکوب کننده رشد و مهاجرت تومور از طریق مهار بیان سنتاز نیتریک اکسید مشتق شده از تومور، مانع از آسیب DNA می‌شود (۱۸) و از اتصال NF-kB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) به DNA جلوگیری می کند. NF-kB یک فاکتور رونویسی است که در سرطان تنظیم مثبت و باعث رونویسی ژن‌های افزایش دهنده رشد تومور می‌شود (۱۹). تصور می‌شود، خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدسرطانی و ضدالتهابی رسوراترول مربوط به توانایی آن برای سرکوب درجات پایین التهاب است (۲۰). البته در برخی مطالعات هم مکمل رسوراترول نتوانسته از آتروفی عضلانی پیشگیری کند (۲۱). تعدادی از مطالعات نیز نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی، متغیرهای متفاوتی مانند مکانیکی، متابولیکی و هایپوکسی را فراخوانی می‌کند. همچنین باعث ترشح فاکتورهای رشدی، سیتوکاین‌ها و هورمون‌های مختلف شده و سلول‌های ماهواره‌ای را در عضله اسکلتی بالغ فعال کرده و باعث تمایز آنها شده که منجر به هایپرتروفی عضله می‌شوند. نتایج مطالعات Nederveen و همکاران (۲۲) نشان داد که طی تمرینات مقاومتی طولانی مدت میزان باززایی عضلانی افزایش می‌یابند. میوزین سارکومریک به دو دسته زنجیره سنگین میوزین (Myosin heavy chain: MHC) و زنجیره سبک میوزین (Myosin light chain: MLC) در عضلات مخطط تقسیم می‌شود (۲۳). ایزوفرم‌های زنجیره سنگین میوزین شاخص مناسبی برای باززایی عضلانی در مدل‌های حیوانی و حتی بیماری‌های انسان مانند دیستروفی دوشن است (۲۴). به‌طور کلی در کاشکسی سرطان، باززایی عضله اسکلتی به علت عوامل التهابی کاهش می‌یابد. رسوراترول و تمرینات مناسب و طولانی مدت ورزشی به عنوان عوامل ضدالتهاب، احتمالاً برای تمایز مایوبلاست‌ها در محیط کشت مؤثرند. علاوه بر این، احتمالاً تمرین مقاومتی به علل مختلف می‌تواند محرکی برای باززایی عضله اسکلتی باشد؛ اما در خصوص تاثیر تمرین مقاومتی بر شاخص‌های کاشکسی MyoD و eMHC (embryonic Myosin Heavy Chain) با وجود اهمیت آنها در کاشکسی (۲۵و۲۶)؛ تحقیقی یافت نشد که ضرورت مطالعه حاضر را نشان می‌دهد. لذا این مطالعه به منظور تعیین اثر تمرین مقاومتی و مکمل یاری رسوراترول بر شاخص های باززایی عضلانی MyoD و eMHC در موش‌های مبتلا به سرطان کولون CT-26 انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۲۰ سر موش سوری نژاد BALB/c همخون با میانگین وزنی ۳±۲۰ گرم خریداری شده از انستیتو پاستور تهران در بخش علوم ورزشی دانشگاه شیراز طی سال ۱۳۹۷ انجام شد.

در ابتدا ۴۰ موش در مطالعه وارد شدند که تعداد ۲۰ سر موش بعد از سرطانی شدن تلف شدند و درنهایت مطالعه روی ۲۰ سر موش انجام شد. پروتکل کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی (IR.SUMS.REC.1395.1072) رعایت گردید. حیوانات در قفس‌های پلی‌کربنات (هر قفس ۵ سر موش) و در شرایط کنترل شده محیطی با میانگین دمای ۴±۲۱ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۲-۳۴ درصد، چرخه روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعته، با دسترسی آزادانه به آب و غذای ویژه حیوانات آزمایشگاهی نگهداری شدند.

به منظور سرطانی کردن حیوانات، از رده سلول کارسینومای CT-26 تهیه شده از انستیو پاستور تهران استفاده شد. در مرحله کشت سلول، سلول‌های CT-26 در فلاسک T75 در محیط RPMI

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 10:38 +0330 on Saturday September 26th 2020

که حاوی پنی‌سلین µg/ml ۱۰۰، استراپتومایسن µg/ml ۱۰۰ و FBS ۱۰ درصد کشت داده شدند. روند کشت بدین صورت بود که پس از پرکردن ۹۰ درصد سطح فلاسک به‌وسیله سلول‌ها، مایع رویی برداشت شد و پس از شستشو با PBS، در مرحله بعد با آنزیم تریپسین ۰/۰۲۵ از کف پلیت سلول‌ها جدا شد و پس از خنثی‌سازی آنزیم با محیط حاوی FBS ۱۰ درصد، همه محتویات فلاسک داخل لوله فالکون ریخته شد و در دور ۱۵۰۰ به‌مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید. در مرحله بعد، مایع رویی برداشته و پلاک سلولی در داخل محیط حاوی FBS ۱۰ درصد حل شد. سپس برای تعیین تعداد سلول‌های زنده مانده و شمارش سلولی به ترتیب از تریپان بلو و لام هماسیتومتر استفاده شد.

در مرحله تزریق سلول‌ها، پس از آن که تعداد سلول‌ها به اندازه مورد نیاز رسید؛ سوسپانسیون سلولی با تراکم ۱۰ میلیون در هر میلی‌لیتر بافر PBS تهیه شد. سپس به موش‌های BALB/c نر که قبل از گروه‌های اصلی تهیه شده بودند؛ پس از بیهوشی با ترکیب کتامین (۱۰ میلی‌گرم) و زایلازین (۱ میلی‌گرم) و ۱ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم از وزن بدن، سه میلیون سلول به شکل زیرجلدی به ناحیه پهلو چپ تزریق شد. در حدود ۴ هفته پس از تزریق، تومور در محل تزریق به خوبی رشد کرد. سپس موش‌های حامل تومور و موش‌های اصلی مانند بالا بیهوش شدند. پهلو چپ موش‌ها تراشیده شد و توسط پانچ بایوپسی بافت تومور به ابعاد ۱/۵ میلی‌متر از موش‌های توموری برداشته شد و به‌صورت زیرجلدی به موش‌های اصلی پیونده زده شد. بعد از ۱۰ روز تومور رشد کرد و زخم جراحی بهبود یافت و آماده ایجاد مداخله گردید.

بعد از گذشت ۱۰ روز حیوانات به چهار گروه پنج‌تایی رسوراترول، تمرین مقاومتی، تمرین مقاومتی توام با دریافت رسوراترول و کنترل تقسیم شدند.

گروه کنترل بدون هیچ مداخله در قفس‌ها نگهداری شدند. گروه‌های رسوراترول روزانه mg/kg ۱۰۰ از مکمل رسوراترول (ساخت شرکت nutriviashop) به شکل محلول در ۱ درصد متیل‌سلولز را از طریق گاواژ دریافت کردند (۲۷). موش‌های گروه‌های دیگر فقط محلول متیل‌سلولز را دریافت نمودند. تمرین مقاومتی در گروه‌های تمرین شامل بالا رفتن از نردبانی به طول یک متر و ارتفاع بین پله‌های آن حدود ۲ سانتی‌متر بود. پروتکل تمرین شامل سه جلسه تمرین در هفته به مدت ۶ هفته بود که پس از دو هفته آشناسازی با تمرین آغاز شد. موش‌ها ابتدای هر جلسه به منظور گرم کردن، یک بار بدون وزنه از نردبان بالا رفتند. در اول هر هفته حداکثر وزنه‌هایی که موش می‌توانست حمل کند؛ اندازه‌گیری شد. سپس ۷۰ درصد آن محاسبه و وزنه‌ای با وزن مذکور به دم آنها متصل شد. هر جلسه تمرین شامل ۱۰ تکرار با دو دقیقه استراحت بین هر تکرار انجام شد (۲۸). موش‌ها ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی با رعایت اصول اخلاقی و از طریق تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین ۳۰ (تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن؛ شرکت Boxtel ؛ کشور هلند) و زایلازین ۳ (تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن؛ شرکت Alfasan ؛ کشور هلند) بیهوش شدند. عضله دوقلو پای چپ آنها برای انجام آزمایشات بعدی برداشته شد. برای سنجش مقادیر MyoD از تکنیک وسترن بلات و برای اندازه‌گیری زنجیره سنگین میوزین از کیت eMHC الایزا شرکت مایبایوسورس ساخت کشور آمریکا با حساسیت ۱/۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر مخصوص موش استفاده شد. برای اندازه‌گیری وزن تومور، در انتهای تحقیق موش‌ها جراحی شدند و در ابتدا بافت تومور کامل از محلی که پیوند زده شده بود؛ از بدن موش‌ها جدا شد و سپس بافت و بدن بدون تومور موش توسط ترازو دیجیتال مارک آدام انگلستان با دقت ۰/۰۱۰ گرم اندازه‌گیری شدند.

برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها، از آزمون شاپیرو ویلک و برای مقایسه داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی‌داری آزمون‌های آماری برابر یا کوچک‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. همه محاسبات آماری و رسم نمودار با استفاده از نرم‌افزار Prism-7 انجام گردید.

یافته‌ها

سطوح MyoD در گروه‌های مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد (جدول‌های ۱و۲).

میزان eMHC در بین چهار گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری نشان داد (P<۰/۰۵). در مقایسه جفت گروه‌ها، میزان eMHC در گروه ترکیب تمرین مقاومتی و رسوراترول (۰/۲۵±۴/۶۶) در مقایسه با گروه تمرین (۰/۶۴±۳/۴۶) افزایش

جدول ۱ : میانگین و انحراف استاندارد eMHC، MyoD، وزن تومور و وزن بدن بدون تومور در موش‌های مورد مطالعه

متغیرها	میانگین و انحراف استاندارد				مقدار F	p-value
	کنترل	رسوراترول	تمرین مقاومتی	رسوراترول توام با تمرین مقاومتی		
eMHC (نانو گرم بر میلی لیتر)	۰/۲۴±۴/۲۲	۱/۰۲±۳/۹۴	۰/۶۴±۳/۴۶	۰/۲۵±۴/۶۶ *	۳/۱۵	۰/۰۵۰
MyoD (نسبت تغییرات)	۰/۰۷±۱/۱۶	۰/۴۰±۱/۰۲	۰/۴۰±۱/۱۴	۰/۴۰±۱/۰۵	۰/۱۹	۰/۸۹۷
وزن تومور (گرم)	۵/۰±۱۴/۲۲	۷/۰±۱۳/۲۰	۴/۲۰±۱۱/۵۰	۴/۲۰±۱۷/۴۲	۱/۱۳	۰/۳۶۵
وزن بدن بدون تومور (گرم)	۰/۹±۱۷/۶۱ *	۲/۴۰±۱۸/۶۲ *	۱/۳۰±۲۱/۵۰ #	۲/۲۷±۱۸/۶۰ #	۴/۲۰	۰/۰۲۳

*# تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل (P<۰/۰۵)؛ * تفاوت معنی‌دار با گروه تمرین (P<۰/۰۵)*

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 10:38 +0330 on Saturday September 26th 2020

جدول ۲ : مقایسه متغیرهای eMHC ، MyoD، وزن تومور و وزن بدن بدون تومور در جفت گروه‌ها با آزمون توکی

متغیرها	گروه‌ها	کنترل	رسوراترول	تمرین	تمرین توام با رسوراترول
وزن تومور	کنترل	–	۰/۷۶۲	۰/۴۲۳	۰/۳۴۷
	رسوراترول	۰/۷۶۲	–	۰/۶۱۴	۰/۲۲۰
	تمرین	۰/۴۲۳	۰/۶۱۴	–	۰/۲۲۰
وزن بدن بدون تومور	گروه کنترل	–	۰/۳۹۶	۰/۰۰۴ #	۰/۴۰۵
	رسوراترول	۰/۳۹۶	–	۰/۰۲۴ #	۰/۹۸
	تمرین	۰/۰۰۴ #	۰/۰۲۴ #	–	۰/۰۲۳ #
MyoD	گروه کنترل	–	۰/۵۲۵	۰/۹۱۸	۰/۶۱۵
	رسوراترول	۰/۵۲۵	–	۰/۵۹۴	۰/۸۹۳
	تمرین	۰/۹۱۸	۰/۵۹۴	–	۰/۶۸۸
eMHC	گروه کنترل	–	۰/۴۹۰	۰/۰۷۵	۰/۲۹۱
	رسوراترول	۰/۴۹۰	–	۰/۲۴۷	۰/۰۹۲
	تمرین	۰/۴۹۰	۰/۲۴۷	–	۰/۰۰۹ #

تفاوت معنی‌دار (P<۰/۰۵)

آماری معنی‌دار ۱۶ درصدی داشت (P<۰/۰۰۹) (جدول‌های ۱و۲).

در وزن تومور موش‌های گروه‌های مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (جدول‌های ۱و۲).

میزان وزن بدن بدون تومور موش‌ها در بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری یافت شد (P<۰/۰۲۳). مقایسه گروه‌ها نشان داد که میزان وزن بدن بدون تومور در گروه تمرین مقاومتی (۱/۳±۲۱/۵۰ گرم) نسبت به هر سه گروه دیگر شامل گروه کنترل (۰/۹±۱۷/۶۱ گرم)، رسوراترول (۲/۴۰±۱۸/۶۲۰ گرم)، تمرین مقاومتی توام با دریافت رسوراترول (۲/۲۷±۱۸/۶۰ گرم) افزایش آماری معنی‌داری داشته است (جدول‌های ۱و۲).

بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، هیچ‌کدام از مداخلات انجام شده نتوانست تغییر آماری معنی‌داری در میزان پروتئین MyoD ایجاد کند. MyoD یکی از مهم‌ترین عوامل باززایی عضلانی یا همان روند مایوژنز عضلانی است. چنانچه در مطالعات متعددی بیان شده که بیان MyoD در هر سلول می‌تواند آن سلول را به سمت تبدیل به سلول عضلانی سوق دهد (۲۵). MyoD یکی از عواملی است که مقالات متعددی در زمینه کاشکسی ناشی از سرطان، آن را مورد بررسی قرار داده‌اند و اکثراً کاهش آن را گزارش کرده‌اند (۲). همان‌طور که ذکر شد تمرینات مقاومتی نتوانست تغییر معنی‌داری در این پروتئین ایجاد کند. این در حالی بود که بسیاری از مقالات تمرین مقاومتی را یک محرک خوب برای افزایش بیان MyoD بیان کرده بودند (۲۹). این که چرا تمرینات مقاومتی نتوانست بیان MyoD در موش‌های مبتلا به تومور CT-26 افزایش دهد؛ احتمالا به علت ریز محیط عضلانی تغییر یافته این موش‌ها است. در کل یکی از علل اصلی بیان شده کاهش بیان mRNA MyoD، افزایش سایتوکاین‌های توموری مانند TNFα، IFNγ (Interferon gamma) و IL-6 (Interleukin 6) هستند. این عوامل علاوه بر کاهش بیان MyoD، مانع افزایش پاسخ‌های موثر در هایپرتروفی عضلانی نیز می‌شوند. در زمینه فعالیت ورزشی و باززایی عضلانی در موش‌های سرطانی بیان شده که ۱۰ هفته تمرین مقاومتی و هوازی تاثیری بر بیان ژنی MyoD ندارد (۳۰). همچنین Coletti و همکاران (۳۱) در مطالعه اثر فعالیت اختیاری بر روی چرخ بر باززایی عضلانی موش‌های سرطانی، همسو با مطالعات حاضر تغییر معنی‌داری در پروتئین MyoD گزارش ننمودند. این که چرا باززایی در این مطالعه افزایش نداشت؛ می‌تواند دلایل متعددی داشته باشد. از جمله این که بافت‌برداری پس از هفته ششم طرح تحقیق انجام شد و به‌نظر می‌رسد که در طول این مدت، رشد تومور و پیشرفت سرطان به مراحل نهایی خود رسیده بود. علت این ادعا را می‌توان تلف شدن حدود نیمی از موش‌های سرطانی در این مدت دانست که منجر به کاهش حجم نمونه به ۵ سر موش در هر گروه شد. در مراحل پایانی سرطان، میزان آپوپتوز افزایش می‌یابد. لذا این احتمال می‌تواند در تحقیق حاضر رخ داده باشد و افزایش آپوپتوز منجر به تخریب سلول‌های عضلانی تازه تولید شده باشد (۳۲و۳۳). این امر خود می‌تواند از افزایش وزن بدن بدون تومور در گروه ترکیب تمرین مقاومتی و رسوراترول ممانعت کرده باشد. علاوه بر این می‌توان اذعان داشت که در تحقیق حاضر شدت تمرین مقاومتی (۷۰درصد حداکثر نیروی موش‌ها) بالا بود و این شدت از تمرین نیز می‌توانسته منجر به افزایش میزان عوامل رشدی مانند IGF1 (Insulin growth factor) شده باشد. افزایش عوامل رشدی خود می‌تواند به افزایش شرایط التهابی ریز محیط سلولی منجر شده و سرعت فرایند مایوژنز را با اختلال روبرو کرده باشد. از سوی دیگر

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 10:38 +0330 on Saturday September 26th 2020

شدت بالای تمرین مقاومتی نیز می‌توانسته به بروز کوفتگی تاخیری نیز منجر شده و همزمانی این کوفتگی تاخیری و انجام فرایند بافت‌برداری این احتمال را قابل تامل می‌سازد که تخریب تارهای تازه تولید شده رخ داده باشد (۳۴). همچنین با توجه به این که تخریب و لیز شدن بافت عضلانی در شرایط کاشکسی قابل وقوع است؛ باید انتظار داشت که تخریب میتوکندری‌ها و آزادشدن گونه‌های اکسیژن فعال و رادیکال‌های آزاد می‌توانسته پیشرفت فرایند باززایی را مختل کرده باشد. از طرفی خواص آنتی‌اکسیدان، ضدسرطان و ضدالتهابی رسوراترول مربوط به توانایی آن برای سرکوب درجات پایین التهاب است (۲۰). لذا طبق موارد فوق و با توجه به گزارش Burd و همکاران (۲۵) مبنی بر موثر بودن شدت پایین (۳۰ درصد) تمرین مقاومتی و عدم اثر مناسب تمرین مقاومتی با شدت ۹۰ درصد و ارایه پیشنهاد دامنه بهینه تمرینات مقاومتی، تحقیق حاضر نیز نشان داد که تمرین مقاومتی با شدت ۷۰ درصد حداکثر نیروی تولیدی موش‌ها نیز محرک مناسبی برای افزایش سطوح پروتیئن‌های MyoD و eMHC نیست.

مکمل رسوراترول نیز نتوانست میزان MyoD عضله دوقلو را زیاد تحت تاثیر قرار دهد. تنها مطالعه یافت شده in vivo که اثر مکمل رسوراترول بر MyoD را بررسی کرده بود؛ مطالعه Ballak و همکاران (۳۵) است که اثر رسوراترول بر MyoD عضله دوقلو موش‌های سالمند بررسی نمود و همسو با مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. چند مطالعه in vitro مانند Amat و همکاران (۳۶)، Kaminski و همکاران (۳۷)، Montesano و همکاران (۱۳) و Wang و همکاران (۳۸) نیز تعامل رسوراترول را با سلول‌های عضلانی مورد بررسی قرار دادند که در تمام این مقالات افزایش mRNA یا پروتئین MyoD گزارش گردید. شاید مقایسه مطالعات in vivo و in vitro چندان مورد تایید نباشد؛ اما چنین بیان شده که افزایش MyoD تا ۱۲ ساعت بعد از قرار گرفتن در معرض رسوراترول افزایش داشته و بعد از آن کاهش می‌یابد. حال این که در مطالعه حاضر ۴۸ ساعت بعد از آخرین دریافت رسوراترول، نمونه عضلانی جمع‌آوری شد و شاید این فاصله زمانی در تفاوت این نتایج موثر باشد. هرچند که شرایط تحقیقاتی کاملاً متفاوت بوده است (۲۱و۳۷). دوز مصرفی مکمل رسوراترول در تحقیق حاضر بر روی هیچیک از شاخص‌های مورد مطالعه اثر معنی‌داری نداشته است. به‌عبارتی این مکمل بر افزایش میزان سطوح MyoD و eMHC در کاهش وزن تومور و افزایش وزن بدن بدون تومور موش‌ها نیز اثر معنی‌داری نداشت. با توجه به نتایج فوق و گزارش اخیر Sun و همکاران (۳۹) مبنی بر حداقل دوز مصرفی موثر رسوراترول (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلو گرم از وزن بدن) برای مهار اثر آتروفی در بیماری‌های مزمن، می‌توان بیان نمود که دوز مصرفی در این مطالعه (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از وزن بدن) برای غلبه بر اثرات التهابی و یا کنترل عوارض نامطلوب ناشی از سرطان کافی نبوده و مصرف دوزهای بیشتر این مکمل شاید می‌توانست باعث تولید زنجیره سنگین میوزین در موش‌های سرطانی گردد.

ترکیب تمرین مقاومتی و رسوراترل نیز تاثیر معنی‌داری بر MyoD نداشت. تنها مطالعه یافت شده در این زمینه پژوهش Ballak و همکاران (۳۵) است که تفاوت‌هایی نیز با مطالعه حاضر دارد. از جمله این که آن پژوهش بر روی موش‌های سالمند انجام شد و رسوراترول را با دوزی متفاوت و در ترکیب با غذای روزانه به حیوانات داده شد و تمرین مقاومتی آنها نیز با تحریک الکتریکی انجام گردید؛ اما باز هم این موارد نتوانست تفاوتی با نتایج مطالعه حاضر ایجاد کند. با توجه به افزایش اندک و غیرمعنی‌دار MyoD در گروه رسوراترول نسبت به گروه کنترل و کاهش اندک در دو گروه تمرین و ترکیب تمرین و رسوراترول می‌توان بیان نمود که در شرایط عاری از تمرین این مقدار مکمل یاری موجب افزایش اندک MyoD شده ولی دوز مصرفی این مکمل کافی نبوده است. در گروه ترکیب تمرین و رسوراترول به‌دلیل ایجاد محیط التهابی ناشی از تمرین این دوز از مکمل یاری نتوانست اثری در افزایش MyoD داشته باشد. این برداشت می‌تواند منطقی باشد چرا که تمرین مقاومتی با شدت بالا می‌تواند منجر به افزایش فاکتورهای رشدی گردد که حتی پس از یک جلسه تمرین مقاومتی هم افزایش می‌یابند و باعث بدخیم‌تر شدن تومور و التهابی‌تر شدن ریز محیط سلولی شوند (۴۰و۴۱) و این شرایط می‌تواند منجر به فعال شدن مسیر پیام‌رسانی ERK (extracellular-signal-regulated kinase) شده و باززایی را کاهش داده باشند (۴۲).

نتیجه دیگر این مطالعه نشان داد که ترکیب تمرین مقاومتی و رسوراترول توانست eMHC را افزایش دهد؛ اما تمرین مقاومتی یا رسوراترول به‌تنهایی چنین اثری نداشت. زنجیره سنگین مایوزین جنینی از پروتئین‌های سارکومری بوده که نقش مهمی در انقباض عضلانی دارد. این پروتئین در دوران جنینی بیان می‌شود و بعد از تولد MHC جایگزین آن می‌شود. با این حال بیان این پروتئین در پستانداران بالغ نشانگر باززایی عضلانی است. MHC شاخص نهایی باززایی عضلانی است که می‌تواند تحت تاثیر عوامل تنظیم کننده نسخه برداری مانند Myf5، myogenin، MRF4 و MyoD تغییر کند (۲۳). با توجه به عدم تغییر MyoD در گروه‌های ترکیبی رسوراترول و تمرین مقاومتی احتمال دارد سایر عوامل نسخه‌برداری در این بیان ژنی موثر بوده باشند. نقش ضدالتهابی رسوراترول را بسیاری از مقالات تایید کرده‌اند و در مطالعه حاضر زمانی که تمرینات مقاومتی با رسوراترول ترکیب گردید؛ افزایش eMHC مشاهده شد. شاید رسوراترول به عنوان یک ضدالتهاب توانسته آسیب‌های وارده

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 10:38 +0330 on Saturday September 26th 2020

به eMHC ناشی از تمرینات مقاومتی را مهار کند.

در مطالعه حاضر وزن تومور بین گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری یافت نشد. در خصوص تمرینات مقاومتی و تومور، مطالعات کمی در دست است. همسو با مطالعه حاضر نتایج مطالعه Khamoui و همکاران (۳۰) نشان داد که ۱۰ هفته تمرینات مقاومتی و هوازی اثر معنی‌دار بر وزن تومور C-26 ندارد. با این حال رشد تومور در گروه تمرینات مقاومتی بیشتر از گروه کنترل و هوازی بوده است. مطالعه Padilha و همکاران (۴۳) که بر روی موش های صحرایی حامل تومور Walker-256 انجام شد؛ شش هفته تمرین مقاومتی بر روی نردبان اجرا گردید و تغییر معنی‌داری در وزن تومور مشاهده نشد که همسو با مطالعه حاضر است. در مطالعه دیگر das Neves و همکاران (۴۴) اثر تمرینات مقاومتی بر موش‌های صحرایی حامل تومور Walker-256 بررسی شد. با این تفاوت که در این مطالعه رده سلولی مدنظر درون مغز استخوان موش هاتزریق و تمرین مقاومتی آنها با استفاده از تحریک الکتریکی انجام شد. با این حال در این مطالعه سایز تومور با استفاده از اشعه ایکس اندازه‌گیری شد که بین گروه تمرین و کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. مطالعه Shadfar و همکاران (۲۷) که بر روی رده سلولی C-26 انجام شده؛ همسو با مطالعه حاضر نشان داد که دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تغییر معنی‌داری در وزن تومور ایجاد نکرده است. مطالعه Ziegler و همکاران (۴۵) همسو با مطالعه حاضر بیان نمود که رسوراترول اثر معنی‌دار بر رشد تومور ندارد؛ اما دیگر مطالعات (۵۰-۴۶) ناهمسو با مطالعه حاضر اثر مثبت رسوراترول و کاهش رشد تومور را گزارش کردند. از علل تفاوت نتایج این مطالعات می‌توان اشاره کرد که هیچ‌کدام از این مطالعات بر روی رده سلولی CT-26 نبود و سپس میزبان تومورهای کلون ایجاد شده در اکثر این مقالات موش‌های صحرایی بودند. در حالی است که مطالعه حاضر بر روی موش‌های BALB/c انجام شد که شاید یکی از علل ناهمسوی نتایج باشد. همچنین دوزهای رسوراترول مورد استفاده در این مطالعات هیچ‌کدام ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از وزن بدن نبود. در ضمن هیچ مقاله‌ای که اثر ترکیب رسوراترول و تمرین مقاومتی را بر روی سرطان بررسی کند؛ توسط محققین یافت نشد. در خصوص کاهش وزن تومور در این گروه نمی‌توان استناد منطقی ارایه نمود. لکن می‌توان بیان نمود که تمرین با انتقال جریان خون از بافت تومور به سیستم عضلانی از خونرسانی مداوم به تومور ممانعت نموده و در نتیجه از رشد تومور جلوگیری کرده باشد که در این صورت انتظار وقوع این موضوع در گروه ترکیبی تمرین و رسوراترول نیز منطقی است که نتایج حاضر چنین رخدادی را تایید ننمود. لذا احتمالاً این دلیل نمی‌تواند دلیل مستندی برای توجیه کاهش وزن تومور در گروه تمرین مقاومتی باشد.

در پژوهش حاضر، تمرین مقاومتی باعث افزایش وزن بدن بدون تومور در مقایسه با سه گروه دیگر گردید. هرچند تمرینات مقاومتی باعث افزایش وزن بدن بدون تومور و عدم تغییر معنی‌دار وزن تومور شد؛ اما تفسیر افزایش وزن بدون تومور کار سختی است. زیرا این وزن شامل امعاء احشاء، عضلات و عوامل دیگری نیز می‌شود و تغییر هر کدام مبین یک امر جدا است که در این تحقیق اعضای بدن به‌طور جداگانه مورد بررسی قرار نگرفته است. مطالعه Khamoui و همکاران (۳۰) از معدود مطالعات یافته شده است که اثر تمرینات مقاومتی را بر روی موش‌های حامل تومور C-26 مورد بررسی قرار داده است و همسو با نتایج مطالعه حاضر تغییر معنی‌داری در وزن تومور بر اثر تمرینات مقاومتی مشاهده نشده است و بر خلاف مطالعه حاضر، عدم تغییر معنی‌دار وزن بدن بدون تومور را مشاهده کرده‌اند. البته نوع پروتکل تمرینی در مطالعه آنها بر اساس وزن موش‌ها بود؛ اما در مطالعه حاضر براساس حداکثر نیروی موش‌ها درنظر گرفته شد که شاید یکی از علل این عدم ناهمسویی باشد. بسیاری از مطالعات به نقش ضدالتهابی رسوراترول اشاره کرده‌اند که مهار کننده فعالیت NF-κβ است. از آنجایی که ترکیب تمرینات مقاومتی و رسوراترول، تغییر معنی‌داری ایجاد نکرده است؛ احتمال این که این افزایش وزن ناشی از التهاب باشد؛ وجود دارد. در مطالعه Carbó و همکاران (۵۱) رسوراترول باعث کاهش وزن موش های صحرایی سرطانی گردید. به‌هر حال در پژوهش حاضر رسوراترول مانع از افزایش وزن ناشی از تمرینات مقاومتی در موش‌های سرطانی شده است. در نهایت باید توجه داشت که افزایش وزن بدن بدون تومور در گروه تمرین مقاومتی نمی‌تواند ناشی از افزایش وزن عضله یا توده خالص بدن باشد. چرا که تغییرات شاخص‌های MyoD و eMHC در این گروه مبین آن هستند که در این گروه تمایز و باززایی رخ نداده است. به همین دلیل می‌توان افزایش وزن بدن بدون تومور در این گروه را ناشی از افزایش وزن اندام طحال و کبد در اثر افزایش عوارض تومور سرطانی تلقی نمود.

از محدودیت‌های مهم تحقیق حاضر می‌توان به تعداد محدود نمونه‌ها اشاره نمود که شاید عدم معنی‌داری آماری برخی از نتایج به همین دلیل باشد. محدودیت‌های دیگر مطالعه حاضر شامل تعداد محدود شاخص‌های باززایی عضلانی مورد بررسی و نیز محدودیت مطالعات گذشته در این خصوص است. پیشنهاد می‌شود در تحقیقات آینده علاوه بر استفاده از نمونه‌های بیشتر و مطالعه سایر عوامل مرتبط با باززایی عضلانی، از مداخلات دیگر یا ترکیب این مداخلات با دیگر درمان‌ها برای برطرف کردن مشکل باززایی عضلانی در شرایط کاشکسی ناشی از سرطان کمک گرفت.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 10:38 +0330 on Saturday September 26th 2020

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی، با توجه به عدم تغییر معنی‌دار MyoD به‌عنوان یکی از شاخص‌های نسخه‌برداری در جهت باززایی عضلانی، در گروه‌های تمرین یا رسوراترول و یا ترکیب این دو به‌نظر می‌رسد تمرین مقاومتی و رسوراترول به‌تنهایی یا به‌شکل ترکیبی نتایج مطلوبی برای بهبود باززایی عضلانی در سطح عوامل نسخه‌برداری در موش‌های مبتلا به کاشکسی نداشته است؛ اما ترکیب تمرینات مقاومتی و رسوراترول موجب افزایش eMHC شده است و eMHC ژنی است که با باززایی عضلانی ارتباط دارد. احتمالاً در این فرایند سایر عوامل نسخه‌برداری مثل Myf5، myogenin و MRF4 نیز موثر بوده‌اند و لازم است در مطالعات آینده بررسی شوند.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه (کد ۲۵۱۰۸۳۶) آقای عنایت الله اسدمنش برای اخذ درجه دکتری در رشته بیوشیمی و متابولیسم ورزشی از بخش علوم ورزشی دانشگاه شیراز بود. بدین‌وسیله از تمامی کارکنان مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شیراز که در اجرای این مطالعه ما را یاری نمودند؛ صمیمانه تشکر می‌نماییم.

References

1. Bennani-Baiti N, Davis MP. Cytokines and cancer anorexia cachexia syndrome. Am J Hosp Palliat Care. 2008 Oct-Nov; 25(5): 407-11. DOI: 10.1177/1049909108315518

2. Bossola M, Marzetti E, Rosa F, Pacelli F. Skeletal muscle regeneration in cancer cachexia. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2016 May; 43(5): 522-27. DOI: 10.1111/1440-1681.12559

3. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011 May; 12(5): 489-95. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7

4. Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. World J Gastrointest Oncol. 2015 Apr; 7(4): 17-29. DOI: 10.4251/wjgo.v7.i4.17

5. Fu X, Wang H, Hu P. Stem cell activation in skeletal muscle regeneration. Cell Mol Life Sci. 2015 May; 72(9): 1663-77. DOI: 10.1007/s00018-014-1819-5

6. Karalaki M, Fili S, Philippou A, Koutsilieris M. Muscle regeneration: cellular and molecular events. In Vivo. 2009 Sep-Oct; 23(5): 779-96.

7. Dumont NA, Bentzinger CF, Sincennes MC, Rudnicki MA. Satellite cells and skeletal muscle regeneration. Compr Physiol. 2011 Jul; 5(3): 1027-59. DOI: 10.1002/cphy.c140068

8. Pugh JK, Faulkner SH, Turner MC, Nimmo MA. Satellite cell response to concurrent resistance exercise and high-intensity interval training in sedentary, overweight/obese, middle-aged individuals. Eur J Appl Physiol. 2018 Feb; 118(2): 225-38. DOI: 10.1007/s00421-017-3721-y

9. Seale P, Sabourin LA, Girgis-Gabardo A, Mansouri A, Gruss P, Rudnicki MA. Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells. Cell. 2000 Sep; 102(6): 777-86.

10. Cosper PF, Leinwand LA. Myosin heavy chain is not selectively decreased in murine cancer cachexia. Int J Cancer. 2012 Jun; 130(11): 2722-27. DOI: 10.1002/ijc.26298

11. Costelli P, Muscaritoli M, Bossola M, Moore-Carrasco R, Crepaldi S, Grieco G, et al. Skeletal muscle wasting in tumor-bearing rats is associated with MyoD down-regulation. Int J Oncol. 2005 Jun; 26(6): 1663-68.

12. Saini A, Al-Shanti N, Sharples AP, Stewart CE. Sirtuin 1 regulates skeletal myoblast survival and enhances differentiation in the presence of resveratrol. Exp Physiol. 2012 Mar; 97(3): 400-18. DOI: 10.1113/expphysiol.2011.061028

13. Montesano A, Luzi L, Senesi P, Mazzocchi N, Terruzzi I. Resveratrol promotes myogenesis and hypertrophy in murine myoblasts. J Transl Med. 2013 Dec; 11: 310. DOI: 10.1186/1479-5876-11-310

14. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. Cell. 2006 Dec; 127(6): 1109-22. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.013

15. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. Science. 1997 Jan; 275(5297): 218-20. DOI: 10.1126/science.275.5297.218

16. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. Nature. 2006 Nov; 444(7117): 337-42. DOI: 10.1038/nature05354

17. Wang D, Gao Z, Zhang X. Resveratrol Induces Apoptosis in Murine Prostate Cancer Cells via Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha (HIF-1α)/Reactive Oxygen Species (ROS)/P53 Signaling. Med Sci Monit. 2018 Dec; 24: 8970-76. DOI: 10.12659/MSM.913290

18. Tsai SH, Lin-Shiau SY, Lin JK. Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NFkappaB in macrophages by resveratrol. Br J Pharmacol. 1999 Feb; 126(3): 673-80. DOI: 10.1038/sj.bjp.0702357

19. Ren Z, Wang L, Cui J, Huoc Z, Xue J, Cui H, et al. Resveratrol inhibits NF-kB signaling through suppression of p65 and IkappaB kinase activities. Pharmazie. 2013 Aug; 68(8): 689-94.

20. Sun AY, Wang Q, Simonyi A, Sun GY. Resveratrol as a therapeutic agent for neurodegenerative diseases. Mol Neurobiol. 2010 Jun; 41(2-3): 375-83. DOI: 10.1007/s12035-010-8111-y

21. Busquets S, Fuster G, Ametller E, Olivan M, Figueras M, Costelli P, et al. Resveratrol does not ameliorate muscle wasting in different types of cancer cachexia models. Clin Nutr. 2007 Apr; 26(2): 239-44. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.12.001

22. Nederveen JP, Snijders T, Joanisse S, Wavell CG, Mitchell CJ, Johnston LM, et al. Altered muscle satellite cell activation following 16 wk of resistance training in young men. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2017 Jan; 312(1): R85-R92. DOI: 10.1152/ajpregu.00221.2016

23. Schiaffino S, Rossi AC, Smerdu V, Leinwand LA, Reggiani C. Developmental myosins: expression patterns and functional significance. Skelet Muscle. 2015 Jul; 5: 22. DOI: 10.1186/s13395-015-0046-6

24. Carraro U, Dalla Libera L, Catani C. Myosin light and heavy chains in muscle regenerating in absence of the nerve: transient appearance of the embryonic light chain. Exp Neurol. 1983 Jan; 79(1): 106-17. DOI: 10.1016/0014-4886(83)90382-5

25. Burd NA, West DW, Staples AW, Atherton PJ, Baker JM, Moore DR, et al. Low-load high volume resistance exercise stimulates muscle protein synthesis more than high-load low volume resistance exercise in young men. PLoS One. 2010 Aug; 5(8): e12033. DOI: 10.1371/journal.pone.0012033

26. Pessina P, Conti V, Pacelli F, Rosa F, Doglietto GB, Brunelli

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 10:38 +0330 on Saturday September 26th 2020

S, et al. Skeletal muscle of gastric cancer patients expresses genes involved in muscle regeneration. Oncol Rep. 2010 Sep; 24(3): 741-45. DOI: 10.3892/or_00000916

27. Shadfar S, Couch ME, McKinney KA, Weinstein LJ, Yin X, Rodríguez JE, et al. Oral resveratrol therapy inhibits cancer-induced skeletal muscle and cardiac atrophy in vivo. Nutr Cancer. 2011; 63(5): 749-62. DOI: 10.1080/01635581.2011.563032

28. Kwon I, Jang Y, Cho JY, Jang YC, Lee Y. Long-term resistance exercise-induced muscular hypertrophy is associated with autophagy modulation in rats. J Physiol Sci. 2018 May; 68(3): 269-80. DOI: 10.1007/s12576-017-0531-2

29. Bazgir B, Fathi R, Rezazadeh Valojerdi M, Mozdziak P, Asgari A. Satellite Cells Contribution to Exercise Mediated Muscle Hypertrophy and Repair. Cell J. 2017; 18(4): 473-84. DOI: 10.22074/cellj.2016.4714

30. Khamoui AV, Park BS, Kim DH, Yeh MC, Oh SL, Elam ML, et al. Aerobic and resistance training dependent skeletal muscle plasticity in the colon-26 murine model of cancer cachexia. Metabolism. 2016 May; 65(5): 685-98. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.01.014

31. Coletti D, Aulino P, Pigna E, Barteri F, Moresi V, Annibali D, et al. Spontaneous Physical Activity Downregulates Pax7 in Cancer Cachexia. Stem Cells Int. 2016; 2016: 6729268. DOI: 10.1155/2016/6729268

32. Busquets S, Figueras MT, Fuster G, Almendro V, Moore-Carrasco R, Ametller E, et al. Anticachectic effects of formoterol: a drug for potential treatment of muscle wasting. Cancer Res. 2004 Sep; 64(18): 6725-31. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0425

33. Ishiko O, Sumi T, Yoshida H, Hyun Y, Ogita S. Expression of apoptosis regulatory proteins in the skeletal muscle of tumor-bearing rabbits compared with diet-restricted rabbits. Int J Mol Med. 2001 Sep; 8(3): 279-83. DOI: 10.3892/ijmm.8.3.279

34. Cheung K, Hume P, Maxwell L. Delayed onset muscle soreness : treatment strategies and performance factors. Sports Med. 2003; 33(2): 145-64. DOI: 10.2165/00007256-200333020-00005

35. Ballak SB, Jaspers RT, Deldicque L, Chalil S, Peters EL, de Haan A, et al. Blunted hypertrophic response in old mouse muscle is associated with a lower satellite cell density and is not alleviated by resveratrol. Exp Gerontol. 2015 Feb; 62: 23-31. DOI: 10.1016/j.exger.2014.12.020

36. Amat R, Planavila A, Chen SL, Iglesias R, Giralt M, Villarroya F. SIRT1 controls the transcription of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma Co-activator-1alpha (PGC-1alpha) gene in skeletal muscle through the PGC-1alpha autoregulatory loop and interaction with MyoD. J Biol Chem. 2009 Aug; 284(33): 21872-80. DOI: 10.1074/jbc.M109.022749

37. Kaminski J, Lançon A, Aires V, Limagne E, Tili E, Michaille JJ, Latruffe N. Resveratrol initiates differentiation of mouse skeletal muscle-derived C2C12 myoblasts. Biochem Pharmacol. 2012 Nov; 84(10): 1251-59. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.08.023

38. Wang X, Pickrell AM, Zimmers TA, Moraes CT. Increase in Muscle Mitochondrial Biogenesis Does Not Prevent Muscle Loss but Increased Tumor Size in a Mouse Model of Acute Cancer-Induced Cachexia. PLoS One. 2012; 7(3): e33426. DOI: 10.1371/journal.pone.0033426

39. Sun LJ, Sun YN, Chen SJ, Liu S, Jiang GR. Resveratrol attenuates skeletal muscle atrophy induced by chronic kidney disease via MuRF1 signaling pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2017 May; 487(1): 83-89. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.04.022

40. Crameri RM, Langberg H, Magnusson P, Jensen CH, Schrøder HD, Olesen JL, et al. Changes in satellite cells in human skeletal muscle after a single bout of high intensity exercise. J Physiol. 2004 Jul; 558(Pt 1): 333-40. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.061846

41. Motallebnezhad M, Aghebati-Maleki L, Jadidi-Niaragh F, Nickho H, Samadi-Kafil H, Shamsasenjan K, et al. The insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) in breast cancer: biology and treatment strategies. Tumour Biol. 2016 Sep; 37(9): 11711-21. DOI: 10.1007/s13277-016-5176-x

42. Penna F, Costamagna D, Fanzani A, Bonelli G, Baccino FM, Costelli P. Muscle wasting and impaired myogenesis in tumor bearing mice are prevented by ERK inhibition. PLoS One. 2010 Oct; 5(10): e13604. DOI: 10.1371/journal.pone.0013604

43. Padilha CS, Borges FH, Costa Mendes da Silva LE, Frajacomo FTT, Jordao AA, Duarte JA, et al. Resistance exercise attenuates skeletal muscle oxidative stress, systemic pro-inflammatory state, and cachexia in Walker-256 tumor-bearing rats. Appl Physiol Nutr Metab. 2017 Sep; 42(9): 916-23. DOI: 10.1139/apnm-2016-0436

44. das Neves W, Alves CR, de Almeida NR, Guimarães FL, Ramires PR, Brum PC, et al. Loss of strength capacity is associated with mortality, but resistance exercise training promotes only modest effects during cachexia progression. Life Sci. 2016 Oct; 163: 11-22. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.08.025

45. Ziegler CC, Rainwater L, Whelan J, McEntee MF. Dietary resveratrol does not affect intestinal tumorigenesis in Apc(Min/+) mice. J Nutr. 2004 Jan; 134(1): 5-10. DOI: 10.1093/jn/134.1.5

46. Tessitore L, Davit A, Sarotto I, Caderni G. Resveratrol depresses the growth of colorectal aberrant crypt foci by affecting bax and p21(CIP) expression. Carcinogenesis. 2000 Aug; 21(8): 1619-22.

47. Schneider Y, Duranton B, Gossé F, Schleiffer R, Seiler N, Raul F. Resveratrol inhibits intestinal tumorigenesis and modulates host-defense-related gene expression in an animal model of human familial adenomatous polyposis. Nutr Cancer. 2001; 39(1): 102-107. DOI: 10.1207/S15327914nc391_14

48. Sengottuvelan M, Nalini N. Dietary supplementation of resveratrol suppresses colonic tumour incidence in 1,2-dimethylhydrazine-treated rats by modulating biotransforming enzymes and aberrant crypt foci development. Br J Nutr. 2006 Jul; 96(1): 145-53. DOI: 10.1079/bjn20061789

49. Majumdar AP, Banerjee S, Nautiyal J, Patel BB, Patel V, Du J, et al. Curcumin synergizes with resveratrol to inhibit colon cancer. Nutr Cancer. 2009; 61(4): 544-53. DOI: 10.1080/01635580902752262

50. Alfaras I, Juan ME, Planas JM. Trans-Resveratrol reduces precancerous colonic lesions in dimethylhydrazine-treated rats. J Agric Food Chem. 2010 Jul; 58(13): 8104-10. DOI: 10.1021/jf100702x

51. Carbó N, Busquets S, van Royen M, Alvarez B, López-Soriano FJ, Argilés JM. TNF-alpha is involved in activating DNA fragmentation in skeletal muscle. Br J Cancer. 2002 Mar; 86(6): 1012-16. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600167

www.SID.ir