

Investigating the effect of swimming exercise and vitamin D consumption on β -catenin /TCF signaling pathway in endometriosis model rats

Shahrbano Jaafari¹, Hajar Abbaszadeh*², Parvin Farzanegi², Leila Zamani²

¹ Ph. D Candidate, Department of Physical Education and Sports Science, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran.

² Associate Professor, Department of Physical Education and Sports Science, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran.

Received: 28 May 2023; Accepted: 25 June 2023

Abstract

Introduction and purpose: The aim of the present study was to investigate the effect of swimming exercise and vitamin D consumption on β -catenin /TCF signaling pathway in endometriosis model rats.

Materials and methods: In this way, the number of 30 8-week-old male Wistar rats with an average weight of 202.85 ± 15.62 grams after induction of the model by transplanting the tissue around the endometrial region randomly into 6 groups; healthy control (n=5), Sham (normal saline solution to control the effect of eating the gavage) (n=5), endometriosis (n=5), endometriosis+vitamin D (n=5), endometriosis+swimming (n=5), endometriosis+swimming+ vitamin D (n=5). The amount of vitamin D consumption was 200 mg/kg per body weight of each rat, and the swimming training program was for 8 weeks, five days a week, and every day for 30 minutes. One-way analysis of variance was used to analyze the data.

Results: The findings showed that the expression level of β -catenin and TCF genes was significantly higher in the endometriosis group than in the healthy control group ($p=0/007, 0/035$). Swimming, vitamin D and a combination of swimming+D were associated with a decrease in β -catenin and TCF gene expression.

Conclusion: In general, the results of this research indicate that the regulation of β -catenin and TCF gene expression in a normal state in the process of endometriosis can improve the level of this disease, and possibly swimming exercises and taking at the same time vitamin D will be effective in the normal state of the β -catenin/TCF pathway.

Keywords: Swimming, Vitamin D, β -catenin, TCF, Endometriosis.

 [20.1001.1.27834603.1402.3.1.12.7](https://doi.org/10.27834603.1402.3.1.12.7)

* **Corresponding author:** Associate Professor, Department of Physical Education and Sports Science.
Email: h.abaszade61@gmail.com. **Tel:** 09112163511

بررسی تاثیر تمرین شنا و مصرف ویتامین D بر مسیر سیگنالینگ- β -catenin/TCF در رتهای مدل اندومتريوز

شهربانو جعفری^۱، هاجر عباس زاده^{۲*}، پروین فرزادنگی^۲، لیلا ضامنی^۲

^۱ دانشجوی دکتری، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران.

^۲ دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۳/۰۷؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۴/۰۴

چکیده

مقدمه و هدف: هدف مطالعه حاضر بررسی تاثیر تمرین شنا و مصرف ویتامین D بر مسیر سیگنالینگ β -catenin/TCF در رتهای مدل اندومتريوز بود.

مواد و روش‌ها: بدین منظور تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر ویستار ۸ هفته‌ای با میانگین وزنی $202/85 \pm 15/62$ گرم پس از القا مدل به روش پیوند زدن بافت اطراف ناحیه اندومتر به صورت تصادفی به گروه‌های ۶ گانه کنترل-سالم ($n=5$)، شش (محلول نرمال سالین برای کنترل اثر خوراندن گاوآذ) ($n=5$)، اندومتريوز ($n=5$)، اندومتريوز+ویتامین D ($n=5$)، اندومتريوز+شنا ($n=5$)، اندومتريوز+شنا+ویتامین D ($n=5$) تقسیم شدند. میزان مصرف ویتامین D، 200 mg/kg به ازای وزن بدن هر رت بوده و نیز برنامه تمرین شنا به مدت ۸ هفته و هر هفته پنج روز و هر روز به مدت ۳۰ دقیقه بود. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یکطرفه استفاده گردید.

نتایج: یافته‌ها نشان داد که میزان بیان ژن‌های β -catenin و TCF در گروه اندومتريوز نسبت به گروه کنترل-سالم به طور معناداری بیشتر بود ($p=0/007$ ، $0/035$). شنا، ویتامین D و ترکیبی از شنا+D با کاهش در بیان ژن β -catenin و TCF همراه بود.

نتیجه گیری: به طور کلی نتایج تحقیق حاضر بیانگر آن است که تنظیم بیان ژن β -catenin و TCF در وضعیت طبیعی در فرایند اندومتريوز می‌تواند باعث بهبود سطح این بیماری گردد و احتمالاً انجام تمرینات شنا و نیز مصرف هم‌زمان ویتامین D در وضعیت طبیعی مسیر β -catenin/TCF موثر خواهد بود.

کلمات کلیدی: شنا، ویتامین D، β -catenin، TCF، اندومتريوز.

مقدمه

اندومتریوز^۱ یکی از شایع‌ترین بیماری‌های زنان در سن باروری است که آثار منفی زیادی بر کیفیت زندگی آنان دارد و علاوه بر به خطر انداختن سلامت فرد و خانواده، تحمل هزینه‌های درمان و محدود کردن حضور اجتماعی مبتلایان را به دنبال دارد (۱). اندومتریوز یک فرآیند خوش خیم است، اما پتانسیل رفتارهای بدخیم را دارد. به نظر می‌رسد که مهاجرت و تهاجم بافت آندومتر به خارج از حفره رحم برای ایجاد اندومتریوز نیاز باشد، اما دانش ما در مورد رویدادهای بعدی محدود است (۲). رشد و توسعه سلول‌های اندومتریوز در محل‌های نابجا می‌تواند از طریق مسیرهای متعددی از جمله Rho/ROCK، NF- κ B، PI3K/Akt/mTOR، MAPK/MEK/ERK، استرس اکسیداتیو و اکنشی، فاکتور نکروز تومور، فاکتور رشد، Wnt/ β ، β -Catenin، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، استروژن و سیتوکین‌ها ارتقا یابد (۳). مطالعات نشان می‌دهد که فعالیت فرا-تنظیمی β -Catenin، که به‌عنوان یک فعال‌کننده فاکتورهای رونویسی TCF/LEF عمل می‌کند و در نتیجه رونویسی ژن‌های تقویت‌کننده تکثیر سلولی، مخالفت با آپوپتوز و کمک به مهاجرت سلولی را ترویج می‌کند، به‌عنوان یک محرک کلیدی در القای بیماری‌ها شناخته شده است (۴). تجزیه و تحلیل مسیرهای مولکولی مؤثر بر فعال‌سازی β -catenin نشان می‌دهد که سبک زندگی، اقدامات دارویی و تغذیه‌ای که در مطالعات اپیدمیولوژی و جوندگان با کاهش خطر ابتلا به این بدخیمی مرتبط است، تا حدی به دلیل تأثیر کاهش‌دهنده بر فعالیت β -catenin می‌باشد. این اقدامات شامل رژیم‌های گیاهی سرشار از فیبر کامل، مصرف سبزیجات، تمرینات ورزشی هوازی، آسپرین روزانه با دوز پایین، درمان با متفورمین و افزایش مصرف ویتامین D، کلسیم و ایزوفلاون‌های سویا است (۴). همچنین، نشان داده شده که بی‌حرکی می‌تواند بهبود بیماری‌ها را کاهش دهد، در مقابل، فعالیت ورزشی منظم، به‌عنوان بخشی از کارهای روزمره فرد ممکن است به مدیریت شرایط پاتولوژیک کمک کند (۵). برخی از شواهد و مدارک حاکی از آن است فعالیت‌های ورزشی و فشارهای مکانیکی وارده به عضله احتمالاً با افزایش فعالیت مسیر Wnt/ β catenin/TCF-4 همراه باشد (۶، ۷). اغلب این مطالعات روی تأثیر تمرینات مقاومتی و قدرتی بر مسیر پیام‌رسانی Wnt و فعال شدن ژن‌های درگیر در هایپرتروفی عضله متمرکز شده‌اند. به‌طوری که لیال و همکاران (۲۰۱۱) گزارش دادند که ۸ هفته تمرینات قدرتی با شدت بین ۱۰RM تا ۴RM و تمرینات توانی با شدت‌های متفاوت از ۳۰ تا ۶۰ درصد از ۱RM که با بیشترین سرعت ممکن انجام می‌شد، موجب افزایش فعالیت مسیر Wnt و بیان β -catenin در عضله آزمودنی‌های انسانی شد (۶). با این حال، مطالعات بسیار اندکی در مورد تأثیر تمرینات هوازی و استقامتی بر مسیر پیام‌رسانی Wnt و پروتئین‌های آن مانند β -catenin وجود دارد. از سوی دیگر، نشان داده شده که کمبود ویتامین D در سنین باروری شایع است و کمبود آن موجب اختلال در عملکرد تولید مثلی و باروری می‌شود و در بروز اندومتریوز و فیبروم رحمی نقش دارد (۸، ۹). در رابطه با نقش ویتامین D در پاتوژنز اندومتریوز، نتایج ضد و نقیض وجود دارد. مطالعات غلظت‌های بالا و پایین این ویتامین را در ایجاد اندومتریوز دخیل می‌دانند (۱۰). در مطالعه پالدیریم و همکاران (۲۰۱۴) بر روی موش‌های صحرایی مشخص شد که یک الفا ۲۵ هیدروکسی ویتامین D₃ بوسیله مهار رگ زایی مجدد و تغییر متالوپروتئیناز ماتریکس باعث پسرقت و کاهش بافت اندومتریوتیک در این حیوانات می‌شود. این مطالعه مسیر جدیدی را درباره‌ی اندومتریوز و ویتامین D ایجاد کرد (۹). مطالعه سامیگیلیانا و همکاران (۲۰۰۷) که با هدف بررسی اثر ویتامین D بر اندومتریوز انجام شد، نشان داد که غلظت غیر طبیعی ویتامین D باعث نقص سلول‌های اندومتری عبورکننده به حفره صفاقی از طریق رفلاکس تخمدانی می‌شود (۱۰). نتایج این دو تحقیق متضاد هم هستند. سطح افزایش یافته کلسیفرول خطر وقوع اندومتریوز را افزایش می‌دهد، اما در کیست‌های از قبل موجود، یک مهارکننده قدرتمند رگ زایی مجدد است (۱۱). برخی از مطالعات نشان دادند که $(OH)2D3$ ۱،۲۵ انتقال β -catenin را از

^۱ . endometriosis

هسته به غشای پلاسمایی تسریع می کند، فعالیت رونویسی β catenin-TCF-4 را سرکوب می کند و رونویسی ژن DICKKOPF-1 را فعال می کند که مهارکننده Wnt خارج سلولی است. هوانگ و همکاران نشان دادند که مکمل ویتامین D مقاومت راه هوایی را به دنبال چالش متاکولین با کاهش بیان β -catenin کاهش می دهد (۱۲). مطالعات آزمایشگاهی، در لیومیوم رحم نیز، نشان می دهد که ویتامین D باعث کاهش تکثیر سلولی و همچنین کاهش اندازه لیومیوم در مدل های حیوانی با استفاده از موش های صحرایی و سلول های مشتق شده از لیومیوم رحمی آن ها می شود. علاوه بر این، گزارش شده است که مهار مسیر Wnt/ β -catenin در شرایط آزمایشگاهی منجر به کاهش تکثیر سلولی لیومیوم می شود (۱۳) که این مسیر را به عنوان هدفی برای درمان های بالینی جدید پیشنهاد می کنند. با این حال، هیچ مطالعه ای برای توصیف مکانیسم های مولکولی که از طریق آن ویتامین D اثر ضد تکثیری خود را در سلول های لیومیوم رحم اعمال می کند، وجود ندارد. به طور کلی، اندومتريوز یک بیماری چند عاملی است که پاتوفیزیولوژی پیچیده ای دارد و بیشتر جزئیات این بیماری هنوز ناشناخته است؛ بنابراین نیاز به تحقیقات وسیع برای بدست آوردن اطلاعات برای پاتوفیزیولوژی این بیماری ضروری است. از طرفی تمرین هوازی شنا با شدت پایین از جمله تمریناتی است که در شرایط مختلف فیزیولوژیک، ایمن می باشد و به دلیل عدم تحمل وزن در آب نسبت به ورزشهای غیر آبی در اکثر مطالعات فیزیولوژیک و بیوشیمیایی و واکنش های مولکولی به کار رود (۱۴). لذا، با توجه به بررسی های انجام شده، تحقیقی در زمینه نقش فعالیت بدنی و مصرف ویتامین D بر مسیر β -catenin/TCF رت های اندومتريوز شده یافت نشده، از این رو در پژوهش حاضر محقق به دنبال پاسخ به این سوال است که آیا تمرین شنا و مصرف ویتامین D بر مسیر سیگنالینگ β -catenin/TCF در رتهای مدل اندومتريوز تاثیر دارد؟

روش شناسی

در مطالعه تجربی حاضر تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر ویستار ۸ هفته ای با میانگین وزنی $202/85 \pm 15/62$ گرم از انستیتو پاستور خریداری شدند. حیوانات در محیطی با میانگین دمای $22 \pm 1/4$ درجه سانتی گراد، رطوبت ۵۵ درصد و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس های مخصوص از جنس پلی کربنات نگهداری شدند. موش ها به صورت تصادفی به ۶ گروه تقسیم شدند که شامل این گروه ها بودند؛ ۱) گروه کنترل-سالم (موش های سالم بدون مداخله ی ویتامین D و شنا)، ۲) اندومتريوز (به منظور ایجاد مدل اندومتريوز، ابتدا رت های بالغ با استفاده از کتامین و زایلازین بیهوش شدند. پس از آن، ناحیه شکمی در طرف راست با بتادین تمیز شد. سپس با استفاده از تیغ بیستوری شکافی در پوست ناحیه پهلو در بخش لگنی داده شد. پس از باز کردن عضله شکمی و ناحیه صفاق، ابتدا، بافت تخمدانی به همراه بخشی از بافت لوله رحمی برداشته شد. سپس هر بافت به یک قطعه یک در یک در یک میلی متر بریده شد. قطعات بافتی که برای هر موش ۴ قطعه بود به ناحیه دیواره عضلانی لگنی سمت راست، در صفاق شکمی، قسمت عضله قدامی دیواره شکمی و چربی اطراف تخمدان پیوند زده شدند. سپس ناحیه جراحی شده بخیه شدند و موش ها به قفس مربوطه انتقال داده شدند (۱۱)). ۳) شم (اندومتريوز شده به همراه محلول نرمال سالین برای کنترل اثر خوردن ویتامین D و آب با گاواژ)، ۴) اندومتريوز + ویتامین D (علاوه بر ایجاد مدل دو هفته بعد از ایجاد مدل شروع به دریافت مکمل به صورت روزانه و به شکل گاواژ به میزان 200 mg/kg وزن بدن رت تا پایان مطالعه به مدت ۸ هفته)، ۵) اندومتريوز + شنا (علاوه بر ایجاد مدل دو هفته بعد از ایجاد مدل شروع به تمرینات شنا کردند. به این صورت که قبل از شروع پروتکل اصلی، به مدت یک هفته (۵ روز) هر بار به مدت ۲۰ دقیقه به منظور آشنایی با آب و کاهش استرس شنا و سازگاری با شرایط تمرینی، در داخل استخر آب قرار می گرفتند. سپس ۵ روز در هفته تا پایان دوره تحقیق در یک مخزن آب به ابعاد $100 \times 50 \times 50$ سانتی متری با درجه حرارت ۳۰-۳۲ درجه سانتی گراد در طی ۸ هفته به شنا پرداختند. مدت

زمان تمرین در آب، روزانه ۳۰ دقیقه تا پایان مدت تمرین بود (۱۴)، (۶) اندومتريوز+شنا+ویتامین D (علاوه بر ایجاد مدل دو هفته بعد از ایجاد مدل شروع به دریافت مکمل و انجام شنا نمودند). جهت حذف اثر حاد تمرین شنا و مصرف ویتامین D، نمونه بردای از حیوانات ۴۸ ساعت بعد از آخرین برنامه تمرینی شنا و مصرف ویتامین D انجام گرفت. برای نمونه برداری، ابتدا حیوانات بی‌هوش و سپس کشته شدند و پس از کشته شدن، بافت‌های پیوند شده مربوط به ناحیه اندومتر جهت بررسی بافت‌شناسی و مطالعات ژنی مورد ارزیابی قرار گرفتند. برای این منظور نمونه‌های بافتی به فرمالین ۱۰ درصد و نمونه‌های مربوط به بررسی بیان ژن به تانک ازت منتقل شدند. برای بررسی بیان ژن‌های TCF و β -catenin در هر گروه بررسی بافت‌ها با تکنیک PCR Real Time استفاده شد. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد (جدول ۱) و سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج گردید و به cDNA تبدیل گردید. سپس cDNA به روش PCR تکثیر شده و از تکنیک RT-qPCR جهت تایید بیان ژن‌های مورد مطالعه به صورت کمی استفاده شد.

جدول ۱. توالی پرایمرهای استفاده شده متغیرهای پژوهش

| توالی | پرایمرها | نام ژن |
|--------------------------------|----------|------------------|
| 50 - TGGCTTGGAAATGAGACTGCTG-30 | Forward | β -catenin |
| 50 - GCCACCCATCTCATGTTCCAT-30 | Reverse | β -catenin |
| 50 - GATGAATTGGATGAACTCCC-30 | Forward | Tcf |
| 50 - GACACACTTCGGATCAACCT-30 | Reverse | Tcf |
| 50 - GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-30 | Forward | GAPDH |
| 50 - GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-30 | Reverse | GAPDH |

بعد از تحلیل آزمایشگاهی نمونه‌های بافتی، برای توصیف کمی داده‌ها از شاخص‌های آمار توصیفی شامل میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد. در بخش آمار استنباطی، با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون پارامتریک شامل آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری $P \leq 0.05$ برای بررسی تغییرات بیان ژن TCF و β -catenin استفاده شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS23 انجام شد.

نتایج

میانگین، انحراف استاندارد mRNA β -catenin و mRNA TCF در گروه‌های مختلف پژوهش در جدول ۲ ارائه شده است. تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین گروه‌های مختلف پژوهش در سطوح بیان ژن‌های TCF و β -catenin تفاوت معناداری به لحاظ آماری وجود دارد ($p=0.035, 0.044$) (جدول ۲). نتایج آزمون تعقیبی نیز نشان داد که میزان بیان ژن‌های TCF و β -catenin در گروه اندومتريوز نسبت به گروه کنترل-سالام به طور معناداری بیشتر بود ($p=0.035, 0.007$). شنا، ویتامین D و ترکیبی از شنا+ویتامین D با کاهش در بیان ژن TCF و β -catenin همراه بود که در برخی گروه‌ها معنادار بود ($p \leq 0.05$) (جدول ۳ و نمودار ۱ و ۲).

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار برای بیان ژن های **TCF** و **β -catenin** برحسب تغییرات **GAPDH** در گروه های

مختلف پژوهش

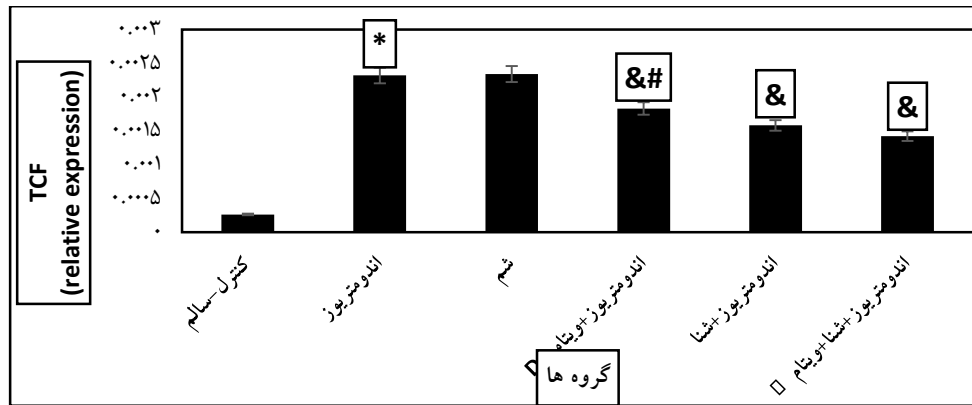
| متغیر / گروه | کنترل-سالم | اندومتريوز | شم | اندومتريوز+ ویتامین D | اندومتريوز+ شنا | اندومتريوز+ ویتامین D |
|---|------------|-------------|-------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
| TCF (relative expression) | ±0.000741 | ±0.000325 | ±0.000112 | ±0.000113 | ±0.000398 | ±0.000411 |
| | 0.0261 | 0.0232 | 0.0234 | 0.0183 | 0.0158 | 0.0142 |
| (p=0.35, F=2/526) | | | | | | |
| β-catenin (relative expression) | ±0.2±0.034 | ±0.64±0.055 | ±0.635±0.02 | ±0.574±0.033 | ±0.518±0.043 | ±0.501±0.041 |
| (p=0.44, F=2/317) | | | | | | |

اختلاف معنی دار در سطح $p \leq 0.05$

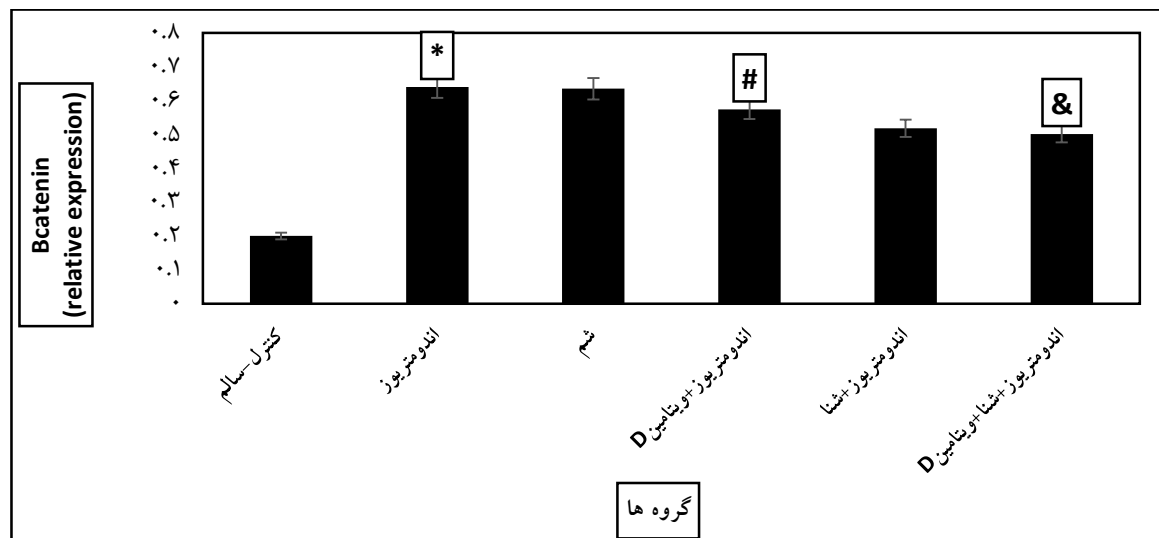
جدول ۳: نتایج آزمون تعقیبی برای بیان ژن های **TCF** و **β -catenin** در بین گروه های مختلف پژوهش

| اندومتريوز+ شنا | اندومتريوز+ ویتامین D | اندومتريوز+ شنا | اندومتريوز+ ویتامین D | اندومتريوز+ شنا | اندومتريوز+ ویتامین D | کنترل-سالم | اندومتريوز+ شنا |
|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|------------|----------------------------|
| - | - | - | - | - | - | 0.007 | اندومتريوز: TCF |
| - | - | - | - | - | - | 0.035 | β -catenin |
| - | - | - | - | 0.230 | 0.11 | 0.09 | شم: TCF |
| - | - | - | - | 0.563 | 0.09 | 0.09 | β -catenin |
| - | - | 0.42 | 0.48 | 0.31 | 0.31 | 0.31 | اندومتريوز+ ویتامین D: TCF |
| - | - | 0.161 | 0.401 | 0.188 | 0.188 | 0.188 | β -catenin |
| - | 0.65 | 0.04 | 0.17 | 0.733 | 0.733 | 0.733 | اندومتريوز+ شنا: TCF |
| - | 0.954 | 0.178 | 0.433 | 0.170 | 0.170 | 0.170 | β -catenin |
| 0.757 | 0.33 | 0.18 | 0.08 | 0.975 | 0.975 | 0.975 | اندومتريوز+ شنا: ویتامین D |
| 0.188 | 0.207 | 0.10 | 0.40 | 0.955 | 0.955 | 0.955 | TCF |
| | | | | | | | β -catenin |

اختلاف معنی دار در سطح $p \leq 0.05$



نمودار ۱: بیان ژن TCF برحسب تغییرات GAPDH در گروه‌های مختلف پژوهش. *: تغییرات معنادار نسبت به گروه کنترل-سالم، &: تغییرات معنادار نسبت به گروه اندومتريوز، #: تغییرات معنادار نسبت به گروه اندومتريوز+شما+ويتامين D. اختلاف معنی دار در سطح $p \leq 0.05$.



نمودار ۲: بیان ژن β -catenin برحسب تغییرات GAPDH در گروه‌های مختلف پژوهش. *: تغییرات معنادار نسبت به گروه کنترل-سالم، &: تغییرات معنادار نسبت به گروه اندومتريوز، #: تغییرات معنادار نسبت به گروه اندومتريوز+شما+ويتامين D. اختلاف معنی دار در سطح $p \leq 0.05$.

بحث

در این پژوهش تاثیر تمرین شنا و مصرف ویتامین D بر مسیر سیگنالینگ β -catenin/TCF در رتهای مدل اندومتريوز بررسی شد. از نتایج مهم تحقیق حاضر افزایش غیرطبیعی بیان ژن های TCF و β -catenin در رتهای مدل اندومتريوز نسبت به گروه سالم بود که با مداخله شنا، ویتامین D و ترکیبی از شنا و ویتامین D سطح آن ها نسبت به گروه اندومتريوز کاهش داشته است. β -catenin به عنوان یک فاکتور رونویسی کلیدی در مسیر سیگنال دهی اولیه Wnt/ β -catenin عمل می کند. مطالعات قبلی نشان می دهد که تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلول های اپیتلیال و استرومال اندومتريوز با سرکوب سیگنال Wnt/ β -catenin مهار می شود. فعال سازی نابجای مسیر Wnt/ β -catenin نیز ممکن است در میانجی گری فیبروز در اندومتريوز نقش داشته باشد. علاوه بر این، طبق مطالعات، بیان سطح β -catenin تام و پروتئین

دفسفریله شده β -catenin در بیماران نابارور مبتلا به اندومتريوز به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل بارور سالم بالاتر بود (۲). β -catenin یک پروتئین چند منظوره با هر دو نقش ساختاری و سیگنالی است. این یک زیر واحد از کمپلکس پروتئین کادرین سطح سلول است و می تواند به عنوان یک مبدل سیگنال بین سلولی در مسیر سیگنالینگ Wnt عمل کند. اتصال لیگاند های Wnt به گیرنده های گذرنده فریزلد و گیرنده های LRP آنها منجر به غیرفعال شدن GSK-3b و تجمع β -catenin در سیتوپلاسم می شود. سپس، β -catenin سیتوزولی بالا می تواند به هسته منتقل شود، جایی که با فاکتورهای رونویسی TCF/LEF تعامل می کند و منجر به فعال سازی رونویسی ژن های پاسخ دهنده به Wnt می شود (۱۵). علاوه بر این، مسیر Wnt/ β -catenin تکثیر، بقا، مهاجرت و تمایز بسیاری از انواع سلولی سرطان را تنظیم می کند. این مسیر سطوح داخل سلولی β -catenin را کنترل می کند، زیرا سیگنال های Wnt باعث تجمع مولکول β -catenin در سیتوپلاسم می شود که برخی از آنها وارد هسته می شوند و به عنوان یک فعال کننده فاکتورهای رونویسی LEF/TCF عمل می کنند. ژن های هدف β -catenin/LEF/TCF پروتئین ها را رمزگذاری می کنند که در اکثر فرآیندهای سلولی، از جمله تکثیر، تنظیم چرخه سلولی، متابولیسم، مهاجرت، و تمایز نقش دارند. جالب توجه است که در پاتولوژی های زنان مانند سرطان تخمدان و همچنین لیومیوم های رحم انسان، به دنبال کمبود ویتامین D جهش هایی را در مسیر β -Wnt catenin نشان می دهد. مطالعات اخیر نشان داده اند که ویتامین D با القای تعامل β -catenin/VDR، مسیر β -Wnt catenin را در سلول های سرطانی انسان مهار می کند و میزان β -catenin متصل به TCF را کاهش می دهد. در نتیجه، ویتامین D بیان چندین ژن هدف β -catenin /TCF مانند c-MYC، TCF1، LEF1، AXIN2 و PPARd را در سلول های سرطانی مهار می کند (۱۳). در مقابل نشان داده شده که در زنانی که مکمل های کافی از کلسیم و ویتامین D دریافت نمودند، خطر ابتلا به بیماریها کاهش یافته بود. ویتامین D نه تنها یک ویتامین، بلکه یک پروهورمون چند منظوره و پیش ساز کلسیتریول [۱،۲۵-دی هیدروکسی-ویتامین D₃ (25(OH)D₃)] است که یک هورمون استروئیدی قوی است. علت سرطان های ناشی از کمبود ویتامین D با تغییر در مسیر سیگنالینگ انکوژنیک Wnt/ β -catenin یا مسیر سرکوبگر تومور APC/ β -catenin/TCF مشخص می شود (۱۶). تحقیقات نشان دادند که ۱،۲۵(OH)D₃، مسیر سیگنالینگ Wnt/ β -catenin را در سلول های بیمار کنترل می کند. مکانیسمی که تا حدودی اثرات محافظتی ویتامین D₃ مشاهده شده در مطالعات حیوانی و اپیدمیولوژیک را توضیح می دهد. اثرات ویتامین D₃ در ابتدا به این شکل است که، VDR هسته ای فعال شده با لیگاند، β -catenin متصل را جدا می کند و از اتصال آن به فاکتورهای رونویسی LEF/TCF جلوگیری می کند و بنابراین رونویسی با واسطه TCF/ β -catenin ژن های هدف Wnt را مسدود می کند (۱۷). همچنین تحقیقات تغییراتی را در مولکول های Wnt در حال گردش به دلیل مداخله بالینی یا سبک زندگی نشان می دهد. نشان داده شده که تمرین ورزشی باعث کاهش سطح سرمی DKK1، که تنظیم کننده منفی سیگنالینگ Wnt22 است، می شود. در واقع، بیان DKK1 می تواند مستقیماً توسط فعال سازی β -catenin/TCF ناشی از Wnt تنظیم شود، اما مسیر سیگنالینگ Wnt را مهار می کند و در نتیجه یک حلقه بازخورد منفی را تشکیل می دهد (۱۸). آدریانا و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه خود به بررسی روشهای درمانی اندومتريوز پرداختند. این محققان از جمله روشهای درمانی در زنان مبتلا به اندومتريوز را درمان دارویی و جراحی و فعالیت ورزشی و مصرف آنتی اکسیدانها نامیده اند. فعالیت های ورزشی هوازی را در درمان اندومتريوز بیشتر مناسب دانسته اند (۱۹). همسو با نتایج تحقیق حاضر، مونتنگرو و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه خود به بررسی تأثیر فعالیت بدنی بر اندومتريوز در موش صحرایی پرداختند. هفتاد موش ماده نژاد ویستار به ۷ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. حیوانات قبل از القاء اندومتريوز، ورزش سبک (شنا یکبار در هفته)، ورزش متوسط (شنا ۳ بار در هفته) و ورزش شدید (شنا ۵ بار در هفته، ۱ ساعت) انجام دادند. در پایان پروتکل تجربی، کاهش در اندازه ضایعات اندومتريوتیک

بدون در نظر گرفتن فراوانی آن، و کاهش بیشتر آن در گروههایی که فعالیت متوسط و شدید داشتند، مشاهده شد (۱۴). نتایج پژوهش بشیری و همکاران (۲۰۱۷) نیز، همسو با نتایج تحقیق حاضر، نشان دادند میزان بیان ژن β -catenin در گروه تمرین هوازی به طور غیرمعنی داری و حدود ۳۰٪ کمتر از گروه کنترل بود (۲۰). در مقابل نتایج تحقیق حاضر، آمین و همکاران (۲۰۱۴) اشاره داشتند که تغییر معنی داری در میزان بیان پروتئین β -catenin متعاقب فعالیت ورزشی در موش های صحرایی مشاهده نشد (۲۱). ویسینگ و همکاران (۲۰۱۳) نیز عنوان داشتند که ۱۰ هفته تمرین استقامتی تغییر معنی داری در سطوح پایه پروتئین های پیام رسان مانند β -catenin ایجاد نکرد (۲۲). لیال و همکاران (۲۰۱۱) گزارش دادند که هشت هفته تمرینات قدرتی-توانی موجب فعالیت مسیر Wnt و بیان پروتئین β -catenin در عضله اسکلتی شد (۶). همچنین، برخلاف نتیجه تحقیق ما، فوجی ماکی و همکاران (۲۰۱۴) اشاره داشتند که چهار هفته دویدن اختیاری و با شدت آرام روی چرخ گردان موجب بیش تنظیمی مسیر Wnt و افزایش β -catenin در گروه تمرین شد (۲۳). به نظر می رسد دلیل اصلی تناقض مطالعه حاضر با پژوهش های دیگر، نوع، شدت و مدت پروتکل تمرینی مورد استفاده در مطالعه حاضر باشد (۷). زیرا این احتمال وجود دارد که تمرینات هوازی شدید و طولانی مدت، با توجه به استرس بالای مکانیکی-متابولیکی میزان بیان و فعالیت گلیکوژن سنتتاز کیناز ۳-بتا عضله اسکلتی را افزایش دهد و از این طریق مانع تجمع هسته ای β -catenin شود (۲۴). از طرفی، تمرینات منظم بدنی توانایی سیستم های ضد اکسایشی بدن را افزایش داده و بدن را در مقابل خاصیت تخریب کنندگی رادیکال های آزاد که در اثر ورزش افزایش می یابند، محافظت می کند (۲۵).

نتیجه گیری

به طور کلی نتایج تحقیق حاضر بیانگر آن است که تنظیم بیان ژن β -catenin و Tcf در وضعیت طبیعی در فرایند اندومتریوز می تواند باعث بهبود سطح این بیماری گردد و انجام تمرینات شنا و نیز مصرف ویتامین D در وضعیت طبیعی مسیر β -catenin/ Tcf موثر خواهد بود.

تشکر و قدردانی: این مقاله برگرفته از رساله دوره دکتری فیزیولوژی ورزشی می باشد. بدین وسیله نویسندگان تشکر خود را از تمامی کسانی که در پیشبرد اهداف رساله یاری نموده اند، اعلام می دارند.

حامی مالی: این مقاله مستخرج از رساله دکتری و با هزینه شخصی می باشد.

تعارض منافع: هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

منابع

- 1- Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2004 Apr 1;18(2):177-200. [Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2004.01.007]
- 2- Xiong W, Zhang L, Xiong Y, Liu H, Liu Y. Hypoxia promotes invasion of endometrial stromal cells via hypoxia-inducible factor 1 α upregulation-mediated β -catenin activation in endometriosis. *Reproductive Sciences*, 2016 Apr;23(4):531-41. [Doi: 10.1177/193371911560]
- 3- Hung SW, Zhang R, Tan Z, Chung JP, Zhang T, Wang CC. Pharmaceuticals targeting signaling pathways of endometriosis as potential new medical treatment: A review. *Medicinal Research Reviews*, 2021 Jul; 41(4):2489-564. [Doi: 10.1002/med.21802]

- 4- Assanga SB. A Lifestyle/Nutraceutical Program for Minimizing Colorectal Cancer Risk by opposing β -Catenin Activity in Colonic Epithelium. *Advances in Preventive Medicine and Health Care*, 2021 Jan 20;4(1023):1-10.
- 5- Ravalli S, Castrogiovanni P, Musumeci G. Exercise as medicine to be prescribed in osteoarthritis. *World Journal of Orthopedics*, 2019 Jul 7;10(7):262. [Doi: 10.5312/wjo.v10.i7.262]
- 6- Leal ML, Lamas L, Aoki MS, Ugrinowitsch C, Ramos MS, Tricoli V, Moriscot AS. Effect of different resistance-training regimens on the WNT-signaling pathway. *European Journal of Applied Physiology*, 2011 Oct;111:2535-45. [Doi: 10.1007/s00421-011-1874-7]
- 7- Spillane M, Schwarz N, Willoughby DS. Upper-body resistance exercise augments vastus lateralis androgen receptor–DNA binding and canonical Wnt/ β -catenin signaling compared to lower-body resistance exercise in resistance-trained men without an acute increase in serum testosterone. *Steroids*, 2015 Jun 1;98:63-71. [Doi: 10.1016/j.steroids.2015.02.019]
- 8- Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2006 Nov;114(10):577-83. [Doi: 10.1055/s-2006-948308]
- 9- Bossé Y, Maghni K, Hudson TJ. 1α , 25-Dihydroxy-vitamin D₃ stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility, and remodeling processes. *Physiological Genomics*, 2007 Apr;29(2):161-8. [Doi: 10.1152/physiolgenomics.00134.2006]
- 10- Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, Di Lucia P, Vercellini P, Vigano P. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Human Reproduction*, 2007 Aug 1;22(8):2273-8. [Doi: 10.1093/humrep/dem142]
- 11- Kiani K, Movahedin M, Malekafzali H, Mirfasihi F, Sadati SN, Moini A, Ostad S, Aflatoonian R. Effect of the estrus cycle stage on the establishment of murine endometriosis lesions. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 2018 May;16(5):305. [Doi: 10.1093/humrep/dem142]
- 12- Huang Y, Wang L, Jia XX, Lin XX, Zhang WX. Vitamin D alleviates airway remodeling in asthma by down-regulating the activity of Wnt/ β -catenin signaling pathway. *International Immunopharmacology*, 2019 Mar 1;68:88-94 [Doi: 10.1016/j.intimp.2018.12.061]
- 13- Corachán A, Ferrero H, Aguilar A, Garcia N, Monleon J, Faus A, Cervelló I, Pellicer A. Inhibition of tumor cell proliferation in human uterine leiomyomas by vitamin D via Wnt/ β -catenin pathway. *Fertility and Sterility*, 2019 Feb 1;111(2):397-407. [Doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.008]
- 14- Montenegro ML, Bonoche CM, Meola J, Portella RL, Ribeiro-Silva A, Brunaldi MO, Ferriani RA, Rosa-e-Silva JC. Effect of physical exercise on endometriosis experimentally induced in rats. *Reproductive Sciences*, 2019 Jun;26(6):785-93. [Doi: 10.1177/1933719118799205]
- 15- Zhang L, Xiong W, Xiong Y, Liu H, Li N, Du Y, Liu Y. Intracellular Wnt/beta-catenin signaling underlying 17beta-estradiol-induced matrix metalloproteinase 9 expression in human endometriosis. *Biology of Reproduction*, 2016 Mar 1;94(3):70-1. [Doi: 10.1095/biolreprod.115.135574]
- 16- Zheng W, Duan B, Zhang Q, Ouyang L, Peng W, Qian F, Wang Y, Huang S. Vitamin D-

- 17- induced vitamin D receptor expression induces tamoxifen sensitivity in MCF-7 stem cells via suppression of Wnt/ β -catenin signaling. *Bioscience Reports*, 2018 Dec 21;38(6).
- 18- González-Sancho JM, Larriba MJ, Muñoz A. Wnt and vitamin D at the crossroads in solid cancer. *Cancers*, 2020 Nov 19;12(11):3434. [Doi: 10.1042/BSR20180595]
- 19- Chang JS, Kim TH, Kong ID. Exercise intervention lowers aberrant serum WISP-1 levels with insulin resistance in breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Scientific Reports*, 2020 Jul 2;10(1):1-9. [Doi: 10.1038/s41598-020-67794-w]
- 20- Krupa A, Padoła O, Putowski M, Konopelko M, Piasek E. Available treatment methods for endometriosis. *Journal of Education, Health and Sport*, 2019 Jul 3;9(7):178-84. [Doi: 10.52547/jspac.39258.2.6.31]
- 21- Bashiri J, NourAzar A, Purrazi H. Effect of three months aerobic training on Wnt-signaling pathway in skeletal muscle of male rats. *Razi Journal of Medical Sciences*, 2017 Oct 10;24(160):7-16. [In Persian]
- 22- Amin H, Vachris J, Hamilton A, Steuerwald N, Howden R, Arthur ST. GSK3 β inhibition and LEF1 upregulation in skeletal muscle following a bout of downhill running. *The Journal of Physiological Sciences*, 2014 Jan;64:1-11. [Doi: 10.1007/s12576-013-0284-5]
- 23- Vissing K, McGee SL, Farup J, Kjølhede T, Vendelbo MH, Jessen N. Differentiated mTOR but not AMPK signaling after strength vs endurance exercise in training-accustomed individuals. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 2013 Jun;23(3):355-66. [Doi: 10.1111/j.1600-0838.2011.01395.x]
- 24- Fujimaki S, Hidaka R, Asashima M, Takemasa T, Kuwabara T. Wnt protein-mediated satellite cell conversion in adult and aged mice following voluntary wheel running. *Journal of Biological Chemistry*, 2014 Mar 14;289(11):7399-412. [Doi: 10.1074/jbc.M113.539247]
- 25- Zamani M, Peeri M. Comparing the effect of 8-weeks resistance training with different patterns of movement on the levels of adiponectin, leptin, testosterone and cortisol in sedentary men. 2016;448-56. [In Persian]
- 26- Pingitore A, Lima GP, Mastorci F, Quinones A, Iervasi G, Vassalle C. Exercise and oxidative stress: Potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition*, 2015 Jul 1;31(7-8):916-22. [Doi: 10.1016/j.nut.2015.02.00]