

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

شهربانو جعفری^۱، هاجر عباس زاده^{۱*}، پروین فرزاني^۳، ليلا ضامن^۴

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
۳. دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران
۴. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۲/۰۷، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۱۵، تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۳/۳۱

چکیده

هدف مطالعه حاضر بررسی تاثیر تمرین شنا و مصرف ویتامین D بر مسیر سیگنالینگ β -catenin/TCF در رتهای مدل اندومتريوز بود. بدین منظور تعداد ۳۰ سر موش صحرایی ماده ۸ هفته‌ای با میانگین وزنی $20.2/85 \pm 15/62$ گرم پس از القا مدل به روش پیوند زدن بافت اطراف ناحیه اندومتر به صورت تصادفی به گروه های ۶ گانه کنترل-سالم (n=۵)، شم (محلول نرمال سالین برای کنترل اثر خوراندن گاوآژ) (n=۵)، اندومتريوز (n=۵)، اندومتريوز+ویتامین D (n=۵)، اندومتريوز+شنا (n=۵)، اندومتريوز+شنا+ویتامین D (n=۵) 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. یافته‌ها نشان داد که میزان بیان ژن های 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. 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.

۱. نویسنده مسوول

هاجر عباس زاده

آدرس: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران ORCID: 0000-0002-5159-5310

تلفن: ۰۹۱۱۲۱۶۳۵۱۱

ایمیل: h.abaszade61@gmail.com

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

Shahrbanoo Jaafari¹, Hajar Abbaszadeh^{2*1}, Parvin Farzanegi³, Leila Zamani⁴

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

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

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

4. Assistant Professor, Department of Physical Education & Sports Science, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

Received: 28 May 2023, Accepted: 15 June 2023, Published: 21 June 2023

Abstract

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. In this way, the number of 30 8-week-old female 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. 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. 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.

¹. Corresponding author

Hajar Abbaszadeh

Address: Department of Physical Education & Sports Science, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

ORCID: 0000-0002-5159-5310

Tel: 09112163511

Email: h.abaszade61@gmail.com

مقدمه

اندومتریوز^۱ یکی از شایع ترین بیماری های 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 هزینه های 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 می رسد که مهاجرت و مهاجرت 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 سلول های اندومتریوز در محل های نابجا می تواند از طریق مسیرهای متعددی از جمله MAPK/MEK/ERK، Rho/ROCK، NF-κB، PI3K/Akt/mTOR، استرس اکسیداتیو و اکنشی، فاکتور نکروز تومور، فاکتور رشد، Catenin-β، Wnt/β، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، استروژن و سیتوکین ها ارتقا یابد (۳). مطالعات نشان می دهد که فعالیت فرا-تنظیمی β-Catenin، که به عنوان یک فعال کننده فاکتورهای رونویسی TCF/LEF عمل می کند و در نتیجه رونویسی ژن های تقویت کننده تکثیر سلولی، مخالفت با آپوپتوز و کمک به مهاجرت سلولی را ترویج می کند، به عنوان یک محرک کلیدی در القای بیماریها شناخته شده است (۴). تجزیه و تحلیل مسیرهای مولکولی مؤثر بر فعال سازی β-catenin نشان می دهد که سبک زندگی، اقدامات دارویی و تغذیه ای که در مطالعات اپیدمیولوژی و جوندگان با کاهش خطر ابتلا به این بدخیمی مرتبط است، تا حدی به دلیل تأثیر کاهش دهنده بر فعالیت β-catenin می باشد. این اقدامات شامل رژیم های گیاهی سرشار از فیبر کامل، مصرف سبزیجات، تمرینات ورزشی هوازی، آسپیرین روزانه با دوز پایین، درمان با متفورمین و افزایش مصرف ویتامین D، کلسیم و ایزوفلاون های سویا است (۴). همچنین، نشان داده شده که بی تحرکی می تواند بهبود بیماریها را کاهش دهد، در مقابل، فعالیت ورزشی منظم، به عنوان بخشی از کارهای روزمره فرد ممکن است به مدیریت شرایط پاتولوژیک کمک کند (۵). برخی از شواهد و مدارک حاکی از آن است فعالیت های 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 پیام رسانی Wnt و فعال شدن ژن های درگیر در هایپرتروفی عضله متمرکز شده اند. به طوری که لیال و همکاران (۲۰۱۱) گزارش دادند که ۸ هفته تمرینات قدرتی با شدت بین ۱۰RM تا ۴RM و تمرینات توانی با شدت های متفاوت از ۳۰ تا ۶۰ درصد از ۱RM که با بیشترین سرعت ممکن انجام می شد، موجب افزایش فعالیت مسیر Wnt و بیان β-catenin در عضله آزمودنی های انسانی شد (۶). با این حال، مطالعات بسیار اندکی در مورد تأثیر تمرینات هوازی و استقامتی بر مسیر پیام رسانی Wnt و پروتئین های 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 می شود 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 غلظت های بالا و پایین این ویتامین را در ایجاد اندومتریوز دخیل می دانند (۱۰). در مطالعه پالدریم 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 می شود. این مطالعه مسیر جدیدی را درباره ی اندومتریوز و ویتامین D ایجاد کرد (۹). مطالعه سامیگلیانا 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 عبور کننده به حفره صفاقی از طریق رفلکس تخمدانی می شود (۱۰). نتایج این دو تحقیق متضاد هم هستند. سطح افزایش یافته کلسیفرول خطر وقوع اندومتریوز را افزایش می دهد، اما در کیست های از قبل موجود، یک مهار کننده قدرتمند رگ زایی مجدد است (۱۱). برخی از مطالعات نشان دادند که β catenin-TCF-4، ۲۵(OH)D₃ را از 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 مهار کننده 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

^۱ . endometriosis

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 ورزش های 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 رت های مدل اندومتريوز تاثیر دارد؟

روش شناسی

در مطالعه تجربی حاضر تعداد ۳۰ سر موش صحرایی ماده 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 خوراندن 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 $30-32$ 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 برداری از حیوانات ۴۸ ساعت بعد از آخرین برنامه تمرینی شنا و مصرف ویتامین D انجام گرفت. برای نمونه برداری، ابتدا حیوانات بی هوش و سپس کشته شدند و پس از کشته شدن، بافت های پیوند شده مربوط به ناحیه اندومتر جهت بررسی بافت شناسی و مطالعات ژنی مورد ارزیابی قرار گرفتند. برای این منظور نمونه های بافتی به فرمالین ۱۰ درصد و نمونه های مربوط به بررسی بیان ژن به تانک ازت منتقل شدند. برای بررسی بیان ژن های β -catenin و TCF در هر گروه بررسی بافت ها 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 50 - GCCACCCATCTCATGTTCCAT-30	Forward Reverse	β-catenin
50 - GATGAATTGGATGAACTCCC-30 50 - GACACACTTCGGATCAACCT-30	Forward Reverse	Tcf
50 - GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-30 50 - GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-30	Forward 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 **β-catenin** و **TCF** استفاده شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS23 انجام شد. پژوهش حاضر که از دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری دریافت شد و دارای شناسه اخلاق IR.IAU.SARI.REC.1401.221 می باشد

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 **β-catenin** و **TCF** تفاوت معناداری به لحاظ آماری وجود دارد ($p=0/035, 0/044$) (جدول ۲). نتایج آزمون تعقیبی نیز نشان داد که میزان بیان ژن‌های **β-catenin** و **TCF** در گروه اندومتروز نسبت به گروه کنترل-سالم به طور معناداری بیشتر بود ($p=0/035, 0/007$). شنا، ویتامین D و ترکیبی از شنا+ویتامین D با کاهش در بیان ژن **β-catenin** و **TCF** 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 بیان ژن‌های **β-catenin** و **TCF** برحسب تغییرات **GAPDH** در گروه‌های پژوهش

متغیر / گروه	کنترل-سالم	اندومتروز	شم	اندومتروز+ ویتامین D	اندومتروز+شنا	اندومتروز+شنا+ ویتامین D
TCF (Relative expression)	$0/000261 \pm$	$0/00232 \pm$	$0/00234 \pm$	$0/00183 \pm$	$0/00158$	$0/00142$
	$0/0000741$	$0/000325$	$0/000112$	$0/000113$	$0/000398$	$0/000411$
$(p=0/035, F=2/526)$						
β-catenin (Relative expression)	$0/2 \pm 0/034$	$0/64 \pm 0/055$	$0/635 \pm 0/02$	$0/574 \pm 0/033$	$0/518 \pm 0/043$	$0/501 \pm 0/041$
	$(p=0/044, F=2/387)$					

اختلاف معنی دار در سطح $p \leq 0/05$

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

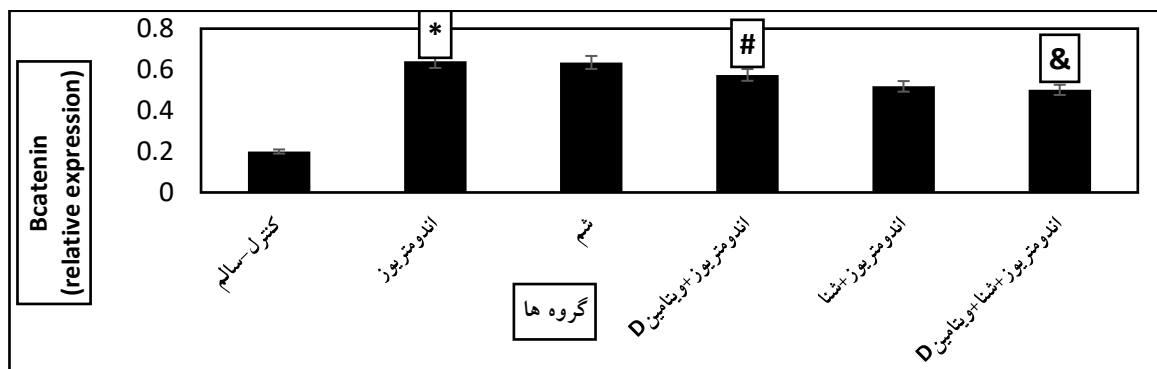
اندومتريوز+شنا	اندومتريوز+ويتامين D	شم	اندومتريوز	کنترل- سالم	
-	-	-	-	۰/۰۰۷ ۰/۰۳۵	اندومتريوز: TCF β -catenin
-	-	-	۰/۲۳۰ ۰/۵۶۳	۰/۰۱۱ ۰/۰۰۹	شم: TCF β -catenin
-	-	۰/۰۴۲ ۰/۱۶۱	۰/۰۴۸ ۰/۴۰۱	۰/۰۳۱ ۰/۱۸۸	اندومتريوز+ويتامين D: TCF β -catenin
-	۰/۰۶۵ ۰/۹۵۴	۰/۰۰۴ ۰/۱۷۸	۰/۰۱۷ ۰/۴۳۳	۰/۷۳۳ ۰/۱۷۰	اندومتريوز+شنا: TCF β -catenin
۰/۷۵۷ ۰/۱۸۸	۰/۰۳۳ ۰/۲۰۷	۰/۰۱۸ ۰/۰۱۰	۰/۰۰۸ ۰/۰۴۰	۰/۹۷۵ ۰/۹۵۵	اندومتريوز+شنا+ويتامين D: TCF β -catenin

اختلاف معنی دار در سطح $p < 0.05$.



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+شنا+ويتامين D. اختلاف معنی دار در سطح $p < 0.05$.



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+شنا+ويتامين D. اختلاف معنی دار در سطح $p < 0.05$.

بحث

در این پژوهش تاثیر تمرین شنا و مصرف ویتامین D بر مسیر سیگنالینگ β -catenin/TCF در رتهای مدل آندومتريوز بررسی شد. از نتایج مهم تحقیق حاضر افزایش غیرطبیعی بیان ژن های TCF و β -catenin در رتهای مدل آندومتريوز نسبت به گروه سالم بود که با مداخله شنا، ویتامین D و ترکیبی از شنا و ویتامین D سطح آن ها نسبت به گروه آندومتريوز 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 آندومتر و آندومتريوز با سرکوب سیگنال Wnt/ β -catenin مهار می شود. فعال سازی نابجای مسیر Wnt/ β -catenin نیز ممکن است در میانجی گری فیبروز در آندومتريوز نقش داشته باشد. علاوه بر این، طبق مطالعات، بیان سطح β -catenin تام و پروتئین دفسفریله شده β -catenin در بیماران نخلبارور مبتلا به آندومتريوز 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 توند به هسته منتقل شود، جایی که با فاکتور های 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 فاکتور های 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 Wnt/ β -catenin نشان می دهد. مطالعات اخیر نشان داده اند که ویتامین D با القای تعامل VDR/ β -catenin، مسیر Wnt/ β -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 1 (D3)، 25(OH)2D3] 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 β -APC/catenin/TCF مشخص می شود (۱۶). تحقیقات نشان دادند که ۱،۲۵(OH)2D3، 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 فاکتور های 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). آدریلنا و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه خود به بررسی روشهای درمانی آندومتريوز پرداختند. این محققان از جمله روشهای درمانی در زنان مبتلا به آندومتريوز 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 تاثیر 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 اندومتريوز 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.
- 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.
- 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.
- 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):1-0.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 9- Bossé Y, Maghni K, Hudson TJ. 1 α , 25-Dihydroxy-vitamin D₃ stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility, and remodeling processes. *Physiological genomics*. 2007 Apr; 29(2):161-8.
- 10- Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, Di Lucia P, Vercellini P, Viganò P. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2007 Aug 1; 22(8):2273-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 16- Zheng W, Duan B, Zhang Q, Ouyang L, Peng W, Qian F, Wang Y, Huang S. Vitamin

- D-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).
- 17- González-Sancho JM, Larriba MJ, Muñoz A. Wnt and vitamin D at the crossroads in solid cancer. *Cancers*. 2020 Nov 19; 12(11):3434.
- 18- 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.
- 19- Krupa A, Padała 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.
- 20- 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.
- 21- 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; 64:1-1.
- 22- Vissing K, McGee SL, Farup J, Kjølhed 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.
- 23- 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.
- 24- 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.
- 25- 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.