

The Effect of Aerobic Exercise Combined with Lycopene Supplementation on the Expression of PI3K and mTOR Genes in BALB/c Female Mice with Induced Breast Cancer

Amir Hossein Rostami¹, Sanaz Mirzayan Shanjani², Zohre Afsharmand, Yaser kazem zadeh

1-Ph.D. Student, Department of Sport Sciences, Islamshahr, Islamic Azad University, Islamshahr, Tehran, Iran.

2-Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Islamshahr, Islamic Azad University, Islamshahr, Tehran, Iran.

3- Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Islamshahr, Islamic Azad University, Islamshahr, Tehran, Iran.

4- Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Islamshahr, Islamic Azad University, Islamshahr, Tehran, Iran.

Email: Sanaz.Mirzayan@iaau.ac.ir

Abstract

The aim of the present study was to investigate the effect of six weeks of aerobic exercise combined with lycopene supplementation on the expression of PI3K and mTOR genes in the breast tissue of BALB/c mice with induced cancer. This basic, experimental study was performed on 50 female Balb/C mice. The study groups included a healthy control group, a patient group, a patient group with a period of treadmill training (Model + Treadmill), a patient group with lycopene

supplementation (Model + lycopene), and a patient group with a period of treadmill training and lycopene supplementation (Model + Treadmill + lycopene). They were randomly divided into 5 groups of 10 each. The training program included running on a treadmill at a speed of 20 m/min for 30 minutes per day, five days per week, for a period of six weeks. The mice in the supplement group also received 100 mg/kg of lycopene orally daily. The data collected were statistically analyzed using SPSS version 26 software. Two-way ANOVA was used to evaluate the effects of treadmill training, lycopene supplementation, and the interaction between treadmill training and lycopene supplementation on PI3K and mTOR gene expression after the intervention. The results showed that the interaction between aerobic training and lycopene supplementation on PI3K gene expression was statistically significant ($p=0.022$); the eta square indicated that the interaction between treadmill training and lycopene supplementation explained 50% of the PI3K changes. In other words, 50% of the observed difference in the mean PI3K of the studied groups was due to the interaction between treadmill training and lycopene supplementation. Also, both interventions independently significantly decreased mTOR gene expression in breast tissue ($p<0.01$). Regardless of treadmill training, lycopene supplementation alone led to a decrease in mean mTOR. The eta squared showed that the effect of lycopene supplementation explained about 63% of the mTOR changes. Based on the results, the combination of regular aerobic exercise with daily lycopene consumption inhibited the PI3K/mTOR signaling pathway and reduced tumor growth in an animal model of breast cancer. It seems that the synergy between the antioxidant effects of lycopene and the metabolic stimulation caused by exercise plays an important role in modulating cellular signaling related to cancer cell proliferation and survival.

Keywords:

Lycopene; Aerobic exercise; PI3K/mTOR pathway; Breast cancer; BALB/c mice

تأثیر یک دوره تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل لیکوپن بر بیان
ژن های PI3K و m TOR در موش های ماده نژاد
BALB/C با القای سرطان پستان

امیر حسین رستمی^۱، ساناز میرزایان شانجانی^۲، زهره افشارمند^۳، یاسر کاظم زاده^۴

۱- دانشجوی دکتری گروه علوم ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد
اسلامی، اسلامشهر، تهران، ایران

۲- استادیار گروه علوم ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد
اسلامی، اسلامشهر، تهران، ایران

۳- استادیار گروه علوم ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد
اسلامی، اسلامشهر، تهران، ایران

۴- استادیار گروه علوم ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد
اسلامی، اسلامشهر، تهران، ایران

نویسنده مسئول: Sanaz.Mirzayan@iau.ac.ir

چکیده

هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر شش هفته تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل لیکوپن بر بیان ژن‌های PI3K و mTOR در بافت پستان موش‌های BALB/c مبتلا به سرطان القایی بود. این مطالعه بنیادی، تجربی روی ۵۰ سر موش ماده Balb/C، اجرا شد. گروه‌های مورد مطالعه شامل گروه کنترل سالم، گروه بیمار، گروه بیمار با یک دوره تمرین روی نوارگردان (Model + Treadmill)، گروه بیمار با مصرف مکمل لیکوپن (Model + lycopene) و، گروه بیمار به همراه یک دوره تمرین روی نوارگردان و مصرف مکمل لیکوپن (Model + Treadmill + lycopene). به صورت تصادفی به ۵ گروه ۱۰ سری تقسیم شدند. برنامه تمرینی شامل دویدن روی نوارگردان با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه، به مدت ۳۰ دقیقه در روز و پنج روز در هفته، در یک دوره‌ی شش‌هفته‌ای بود. موش‌های گروه مکمل نیز روزانه ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم لیکوپن به صورت خوراکی دریافت کردند. داده‌های جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. به منظور ارزیابی "اثر تمرین روی نوارگردان، اثر مصرف مکمل لیکوپن و اثر متقابل تمرین روی نوارگردان و مصرف مکمل لیکوپن"، بر بیان ژن‌ها PI3K و mTOR بعد از مداخله، از آنالیز واریانس دوطرفه (Two-way ANOVA)، استفاده گردید.

یافته‌ها نشان داد که اثر متقابل تمرین هوازی و مصرف لیکوپن بر بیان ژن PI3K از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0.022$)؛ مجذور اتا نشان داد که اثر متقابل تمرین روی نوارگردان و مکمل لیکوپن ۵۰ درصد از تغییرات PI3K را تبیین می‌نماید. به عبارت دیگر، ۵۰ درصد از تفاوت مشاهده شده در میانگین PI3K گروه‌های مورد بررسی، ناشی از اثر متقابل تمرین روی نوارگردان و مکمل لیکوپن می‌باشد. همچنین، هر دو مداخله به صورت مستقل سبب کاهش معنی‌دار بیان ژن mTOR در بافت پستان شدند ($p<0.01$). صرف نظر از تمرین روی نوارگردان، مصرف مکمل لیکوپن به تنهایی منجر به کاهش میانگین mTOR شده است. مجذور اتا نشان داد که اثر مصرف مکمل لیکوپن حدود ۶۳ درصد از تغییرات mTOR را تبیین می‌نماید. بر اساس نتایج، ترکیب تمرین هوازی

منظم با مصرف روزانه لیکوپن موجب مهار مسیر سیگنالینگ PI3K/mTOR و کاهش رشد تومور در مدل حیوانی سرطان پستان می‌گردد. به نظر می‌رسد هم‌افزایی میان اثرات آنتی‌اکسیدانی لیکوپن و تحریکات متابولیکی ناشی از تمرین، نقش مهمی در تعدیل پیام‌رسانی سلولی مرتبط با تکثیر و بقاء سلول‌های سرطانی ایفا می‌کند.

واژگان کلیدی:

لیکوپن، تمرین هوازی، PI3K/mTOR، سرطان پستان، موش BALB/c

مقدمه

سرطان سینه شایع‌ترین تومور بدخیم در زنان در سراسر جهان است که تا ۳۶٪ از کل موارد سرطان زنان را تشکیل می‌دهد. سرطان سینه در سال ۲۰۱۸ حدود ۲۰۸۹ میلیون زن را تحت تأثیر قرار داد [۱]. میزان بروز این تومور بدخیم در سراسر جهان رو به افزایش است و بیشترین میزان آن در کشورهای توسعه یافته مشاهده می‌شود. تقریباً نیمی از کل موارد ابتلا در سراسر جهان در کشورهای توسعه یافته رخ می‌دهد [۲]. عوامل خطر اصلی سرطان سینه عوامل تولید مثلی و هورمونی مانند قاعدگی زودرس، یائسگی دیررس، سن بالا در اولین زایمان، داشتن فرزندان کمتر، شیردهی محدود، هورمون درمانی یائسگی و پیشگیری از بارداری خوراکی هستند. علاوه بر این، متغیرهای سبک زندگی مانند وزن اضافی بدن، عدم فعالیت بدنی و مصرف الکل و همچنین استعداد ارثی، خطر را افزایش می‌دهند [۳]. سرطان شامل فرآیندهای بیولوژیکی متنوعی از جمله آپوپتوز است. آپوپتوز یک فرآیند پیچیده و چند مرحله‌ای است که رشد بسیاری از بدخیمی‌ها را مهار می‌کند. در نتیجه، تکنیک‌هایی برای افزایش آپوپتوز برای توسعه رویکردهای درمانی جدید بسیار مهم هستند [۴، ۵]. آپوپتوز ارتباط نزدیکی با تغییرات استرس اکسیداتیو، به ویژه مقادیر بالای گونه‌های فعال اکسیژن [ROS] دارد. ROS می‌تواند باعث آسیب شدید به ساختارهای سلولی و ماکرومولکول‌هایی مانند پروتئین‌ها [هم ساختاری و هم آنزیمی]، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک شود [۶]. آپوپتوز و اتوافازی هر دو پروتئین‌های زیادی را درگیر می‌کنند. مسیر PI3K/AKT/سیرین/ترئونین کیناز ۱ برای کنترل هر دو فرآیند حیاتی است [۷]. مطالعات متعددی، عدم تنظیم مسیر mTOR/PI3K/AKT چندین بدخیمی، مانند سرطان سینه، کبد، روده بزرگ، پروستات و معده نشان داده‌اند [۸-۱۰].

رایج‌ترین روش‌های جراحی سینه، برداشتن کامل سینه ماستکتومی است که اغلب با بازسازی دنبال می‌شود و جراحی حفظ

سینه [لامپکتومی]. لامپکتومی شامل برداشتن تومور و همچنین حاشیه‌ای از بافت سالم اطراف آن است [۱۱]. با این حال، این روش‌ها با محدودیت‌ها و معایب بالقوه‌ای همراه هستند. مطالعات بررسی کرده‌اند که آیا ورزش برای بیماران سرطان سینه هم در طول درمان و هم پس از آن مفید است یا خیر [۱۲-۱۴]. مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که فعالیت بدنی سلامت استخوان را بهبود می‌بخشد و خطر سرطان را کاهش می‌دهد [۱۵، ۱۶]. آزمایش‌ها نشان می‌دهند که ورزش شدید مکرر می‌تواند با ایجاد تغییراتی در سیستم‌های ایمنی و غدد درون‌ریز، رگ‌زایی، حالت‌های التهابی و هموستاز ردوکس از رشد تومور جلوگیری کند [۱۷]. همچنین نشان داده شده است که تمرین هوازی بیان ژن MDA را کاهش می‌دهد در حالی که بیان ژن GPX، SOD و Cat را در موش‌های ماده Balb/C مبتلا به سرطان سینه ایجاد شده به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد [۱۸]. همچنین شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد تمرینات اینتروال با شدت بالا می‌تواند تنظیم پروتئین‌های AKT و mTOR را بهبود بخشد و به طور بالقوه اتوافازی، آپوپتوز و آتروفی را تغییر دهد [۱۹]. علاوه بر ورزش، تغییرات غذایی نیز می‌تواند به کاهش علائم سرطان کمک کند.

لیکوپن یک هیدرو کرین آلفاتیک (C40H56) و یک رنگدانه کاروتنوئیدی طبیعی است که به بسیاری از میوه‌ها و سبزیجات رنگ نارنجی-قرمز می‌دهد [۲۰]. لیکوپن به دلیل ویژگی‌های قوی خاموش کردن رادیکال‌های آزاد شناخته شده است و به عنوان قوی‌ترین جاذب اکسیژن تک‌تایی در بین تمام کاروتنوئیدها در نظر گرفته می‌شود. این کارایی مربوط به دو پیوند دوگانه غیر مزدوج آن است که واکنش‌پذیری بیشتری را ایجاد می‌کند [۲۱]. قابلیت‌های آنتی‌اکسیدانی لیکوپن با مزایای سلامتی متنوعی مرتبط بوده است. این ماده در کشت‌های سلولی، مدل‌های حیوانی و مطالعات اپیدمیولوژیک به دلیل توانایی آن در پیشگیری از سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت، بیماری‌های عصبی و التهاب مورد

بررسی قرار گرفته است. این مطالعات معمولاً خواص آنتی اکسیدانی آن و همچنین سایر مسیرهای درون سلولی را برجسته می کنند [۲۳، ۲۲]. لیکوپن فرآیندهای اکسیداتیو و التهابی را تنظیم می کند، آپوپتوز را القا می کند و تقسیم سلولی، رگ زایی و تشکیل متاستاز را در سرطان مهار می کند [۲۴]. شواهدی وجود دارد که نشان می دهد لیکوپن مسیرهای مولکولی متنوعی را تنظیم می کند [۲۵، ۲۶].

این پژوهش نه تنها بر پایه مطالعات معتبر بین المللی در زمینه نقش مسیرهای مولکولی در سرطان پستان استوار است، بلکه با تمرکز بر جمعیت هدفی دقیق در سطح مدل حیوانی، از ارزش بالای کاربردی برخوردار می باشد. بر همین اساس، مطالعه حاضر با هدف بررسی علمی و نظام مند تأثیر شش هفته تمرینات هوازی به همراه مصرف لیکوپن بر بیان ژنهای PI3K/ mTOR شاخص های هماتولوژیک در مدل موشی سرطان پستان طراحی گردیده است. این تحقیق می کوشد با بهره گیری از داده های تجربی دقیق، روش های تحلیلی پیشرفته و کنترل متغیرهای مداخله گر، گامی مؤثر در جهت روشن سازی مکانیسم های سلولی و مولکولی دخیل در مهار رشد تومور بردارد و راهکاری علمی، ایمن و قابل استفاده برای تقویت اثرات درمانی غیردارویی در سرطان پستان ارائه دهد.

روش پژوهش

حجم نمونه این تحقیق تجربی شامل ۴۰ موش ماده BALB/c بود. پس از القای سرطان سینه (BC)، موش ها به طور تصادفی به یکی از چهار گروه تقسیم شدند که هر کدام شامل ده موش بود: (۱) موش های BC بدون درمان (مدل)، (۲) موش های BC تحت ورزش نوارگردان (مدل + نوارگردان)، (۳) موش های BC دریافت کننده مکمل لیکوپن (مدل + لیکوپن) و (۴) موش های BC دریافت کننده هم ورزش نوارگردان و هم مکمل لیکوپن (مدل + نوارگردان + لیکوپن). این تحقیق تجربی شامل ۴۰ موش ماده BALB/c بود. پس از القای سرطان سینه (BC)، موش ها به طور تصادفی به یکی از چهار گروه تقسیم شدند که هر کدام شامل ده موش بود: (۱) موش های BC بدون درمان (مدل)، (۲) موش های BC تحت ورزش نوارگردان (مدل + نوارگردان)، (۳) موش های BC دریافت کننده

مکمل لیکوپن (مدل + لیکوپن) و (۴) موش های BC دریافت کننده هم ورزش نوارگردان و هم مکمل لیکوپن (مدل + نوارگردان + لیکوپن). به مدت شش هفته، موش ها ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن لیکوپن را به صورت خوراکی دریافت کردند. ورزش نوارگردان روی نوارگردان مخصوص جوندگان با سرعت ۲۰ متر در دقیقه و شیب ۰٪ به مدت ۳۰ دقیقه در روز، پنج روز در هفته، به مدت شش هفته انجام شد. پس از یک دوره سازگاری یک هفته ای، موش ها به تدریج با پروتکل ورزش آشنا شدند. موش های آموزش دیده با سرعت ۲۰ متر در دقیقه و شیب ۰٪، به مدت ۳۰ دقیقه در روز، پنج بار در هفته و در یک دوره شش هفته ای، روی نوارگردان مخصوص جوندگان (تجهیز گستر امید ایرانیان) ورزش کردند. موش های گروه کنترل به مدت ۵ دقیقه دو بار در هفته روی نوارگردان ثابت قرار گرفتند تا عوامل غیرمرتبط با ورزش مانند جایجایی، استرس و قرار گرفتن در معرض تجهیزات جدید در نظر گرفته شود. حیوانات در دمای محیط $\pm 23^{\circ}\text{C}$ درجه سانتیگراد و رطوبت $\pm 50\%$ با دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص جوندگان در طول مطالعه نگهداری شدند و در یک چرخه ۱۲ ساعته روشنایی و ۱۲ ساعته تاریکی نگهداری شدند. همانطور که قبلاً توضیح داده شد، BC با استفاده از سلول های توموری 4T1 القا شد. وزن موش ها در شروع و پایان هر هفته اندازه گیری شد. نمونه ها در پایان مطالعه و پس از شش هفته جمع آوری شدند.

جدول ۱. پروتکل تمرین هوازی روی نوارگردان در

موش های ماده BALB/c

مدت مداخله	دفعات در هفته	مدت هر جلسه (دقیقه)	شیب (%)	سرعت (متر بر دقیقه)	هفته تمرینی
۱ هفته	۵	۲۰-۱۵	۰	۱۵-۱۰	۱
(سازگاری)					
۶ هفته	۵	۳۰	۰	۲۰	۲
۶ هفته	۵	۳۰	۰	۲۰	۳
۶ هفته	۵	۳۰	۰	۲۰	۴
۶ هفته	۵	۳۰	۰	۲۰	۵
۶ هفته	۵	۳۰	۰	۲۰	۶

بیان ژنهای PI3K و mTOR

نمونه‌های خون با اضافه کردن Qiazol شرکت Kiazist، ایران و کلروفرم، مخلوط کردن، انکوباسیون و سانتریفیوژ با سرعت ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه تهیه شدند. فاز شفاف بالایی جدا شد و ایزوپروپانول اضافه شد. پس از معکوس کردن و انکوباسیون در دمای -۲۰ درجه سانتیگراد، مخلوط دوباره با سرعت ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. محلول بالایی برداشته شد و رسوب با اتانول ۷۵٪ شسته شد و به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۷۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. مایع رویی دور ریخته شد و رسوب خشک شد. متعاقباً، ۲۰ تا ۳۰ میکرولیتر آب DEPC برای حل کردن RNA اضافه شد. برای سنتز cDNA، یک مخلوط نهایی RT به حجم ۱۰ میکرولیتر تهیه شد که حاوی ۵ میکرولیتر مخلوط RT، ۱ میکرولیتر پرایمر Oligo dT، ۳ میکرولیتر آب DEPC و ۱ میکرولیتر RNA بود. cDNA با استفاده از کیت سنتز cDNA Easy (شرکت پارس‌توس) طبق پروتکل سازنده سنتز شد. PCR با استفاده از ۵ میکرولیتر مخلوط اصلی SYBR Green، ۰.۵ میکرولیتر پرایمر مستقیم، ۰.۵ میکرولیتر پرایمر معکوس، ۳ میکرولیتر آب و ۱ میکرولیتر cDNA انجام شد. پروتکل‌های دما و زمان شامل دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتیگراد به مدت ۵ دقیقه، تکثیر (۹۵ درجه سانتیگراد به مدت ۱۵ ثانیه، ۶۰ درجه سانتیگراد به مدت ۲۰ ثانیه، ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه) و ذوب (۹۵ درجه سانتیگراد به مدت ۱۵ ثانیه، ۶۵ درجه سانتیگراد به مدت ۱ دقیقه) بود.

تحلیل داده‌های آماری

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ از نظر آماری تجزیه و تحلیل شدند. نتایج مربوط به وزن بدن موش‌ها، آزمایش‌های بیوشیمیایی، آزمایش‌های ELISA، بیان ژن، فاکتورهای ایمونوهیستوشیمی و یافته‌های پاتولوژیک به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شدند. برای ارزیابی تغییرات میانگین وزن بدن موش‌ها و اندازه تومور در طول دوره مطالعه، از آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری‌های مکرر برای ارزیابی «اثر متقابل گروه و زمان» استفاده شد. نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی در هر گروه مورد مطالعه با محاسبه شاخص‌های چولگی و کشیدگی و با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک ارزیابی شد. از آزمون

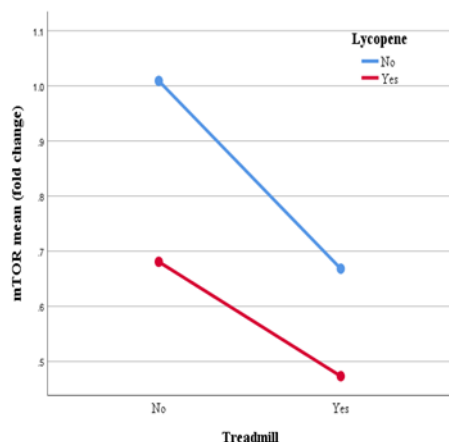
لون برای ارزیابی همگنی واریانس‌ها استفاده شد و همگنی ماتریس کوواریانس بین گروه‌ها با استفاده از آزمون باکس ام ارزیابی شد. سطح معنی‌داری ۰.۰۵ برای آزمون‌ها در نظر گرفته شد. مقدار p از آزمون شاپیرو-ویلک برای همه گروه‌ها و در همه مراحل اندازه‌گیری بیشتر از ۰.۰۵ بود ($P > 0.05$) و همه فرضیات برای همه متغیرها به طور مناسب رعایت شده است.

نتایج

۱- اثر متقابل تمرین روی نوارگردان و مصرف مکمل لیکوپن بر بیان ژن PI3K در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان، از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P=0.022$). به عبارت دیگر، اگرچه صرف نظر از مصرف مکمل لیکوپن، تمرین روی نوارگردان منجر به کاهش میانگین ژن PI3K شده است، اما این کاهش در موش‌هایی که مکمل لیکوپن مصرف نکردند به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر بوده است. مجذور اتا نشان داد که اثر متقابل تمرین روی نوارگردان و مکمل لیکوپن ۵۰ درصد از تغییرات PI3K را تبیین می‌نماید. به عبارت دیگر، ۵۰ درصد از تفاوت مشاهده شده در میانگین PI3K گروه‌های مورد بررسی، ناشی از اثر متقابل تمرین روی نوارگردان و مکمل لیکوپن می‌باشد.

۲- اثر اصلی تمرین روی نوارگردان بر بیان ژن mTOR در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان، از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P=0.005$). به عبارت دیگر، صرف نظر از مصرف مکمل لیکوپن، تمرین روی نوارگردان به تنهایی منجر به کاهش میانگین mTOR شده است. مجذور اتا نشان داد که اثر تمرین روی نوارگردان حدود ۶۶ درصد از تغییرات mTOR را تبیین می‌نماید. از طرف دیگر، اثر اصلی مصرف مکمل لیکوپن بر بیان ژن mTOR در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان، از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P=0.006$). به عبارت دیگر، صرف نظر از تمرین روی نوارگردان، مصرف مکمل لیکوپن به تنهایی منجر به کاهش میانگین mTOR شده است. مجذور اتا نشان داد که اثر مصرف مکمل لیکوپن حدود ۶۳ درصد از تغییرات mTOR را تبیین می‌نماید.

به منظور ارزیابی اثر تمرین روی نوارگردان، اثر مکمل لیکوپن، اثر متقابل تمرین روی نوارگردان و مکمل لیکوپن، بر بیان ژن‌های مورد بررسی در بعد از مداخله، از آنالیز واریانس دوطرفه (Two-way



بحث و نتیجه گیری

کوالین و همکاران (۲۰۱۹) یکی از نتایجی که از آنالیز داده‌ها به دست آمد از این قرار بوده است که تمرین بر روی نوار گردان منجر به کاهش بیان mTOR شده است. فعال شدن بیش از اندازه مسیر سیگنالینگ PI3K/ AKT/ mTOR در سرطان در پژوهش‌های متعددی ثابت شده است، بیان بیش از اندازه mTOR به رشد تومور کمک کرده و حتی منجر به ایجاد مقاومت دارویی در این بیماران نیز می‌شود، بنابراین راه‌هایی که باعث مهار این مسیر شوند، راه‌های درمانی موثر برای سرطان هستند. فعالیت ورزشی را می‌توان یک درمان غیر دارویی موثر در نظر گرفت که احتمالاً یک استراتژی بالقوه در پیشگیری اولیه از رشد تومور به حساب می‌آید (۲۷). و همکاران (۲۰۱۵) در طول فعالیت ورزشی بدن در معرض انواع مختلفی از عوامل استرس‌زا، از جمله دما و متابولیسم و هیپوکسی و استرس مکانیکی قرار می‌گیرد. این عوامل استرس‌زا اهداف بیوشیمیایی را آغاز می‌کنند، که به نوبه خود مسیرهای سیگنالینگ مختلفی را فعال می‌کنند و بیان ژن و پاسخ‌های تطبیقی را تنظیم می‌کنند. سازگاری‌های مفید، احتمالاً به وضعیت پایه استرس اکسیداتیو و التهاب در ابتدای تمرین ورزشی بستگی دارد. در بیماران مبتلا به سرطان پستان علائم حاد و مزمن مانند کاهش توده عضلانی، خستگی، تغییرات هورمونی و اثرات نامطلوب روانی همگی ممکن است تحت تاثیر فعالیت منظم قرار گیرد. بدین ترتیب انجام فعالیت ورزشی پس از تشخیص بیماری با بهبود و بقای بیشتر این بیماران مرتبط است (۲۸). همراستا با نتیجه به دست آمده تامپسون و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که فعالیت ورزشی با

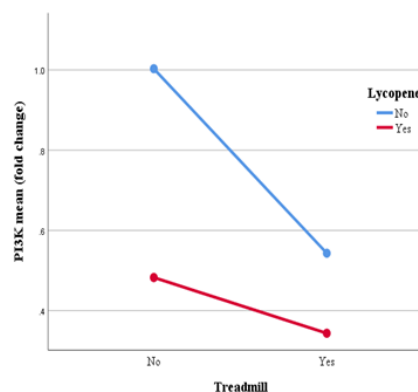
ANOVA)، استفاده گردید. نتایج آنالیز واریانس دوطرفه، به ترتیب در جدول و نمودارهای زیر آورده شده است

جدول ۳. اثرات اصلی و متقابل تمرین روی نوارگردان و مکمل لیکوپن بر بیان ژنهای PI3K و m TOR در موش‌های ماده

Balb/C بعد از القاء سرطان پستان

ژن	اثر	اثر	اثر متقابل
	تمرین روی نوارگردان	مکمل لیکوپن	تمرین روی نوارگردان و مکمل لیکوپن
PI3K	$F=۲۷/۸۶۹$	$F=۴۰/۲۹۱$	$F=۸/۰۰۴$
	$df=۱$	$df=۱$	$df=۱$
	$P=۰/۰۰۱^*$	$P<۰/۰۰۱^*$	$P=۰/۰۲۲^*$
	$\eta^2=۰/۷۷۷$	$\eta^2=۰/۸۳۴$	$\eta^2=۰/۵۰۰$
m TOR	$F=۱۵/۱۷۶$	$F=۱۳/۸۲۳$	$F=۰/۸۹۶$
	$df=۱$	$df=۱$	$df=۱$
	$P=۰/۰۰۵^*$	$P=۰/۰۰۶^*$	$P=۰/۳۷۲$
	$\eta^2=۰/۶۵۵$	$\eta^2=۰/۶۳۳$	$\eta^2=۰/۱۰۱$

نمودار ۱- اثر تمرین روی نوارگردان و مکمل لیکوپن بر بیان ژن-های PI3K و m TOR در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان



سرکوب فعال‌سازی فاکتور mTOR در سرطان پستان عملاً سرطان‌زایی را مهار می‌کند (۲۹). اوگاوا و همکاران (۲۰۱۰) گزارش دادند انواع مختلفی از فعالیت ورزشی می‌توانند از طریق چندین مکانیسم رایج مانند کاهش مقاومت به انسولین و بهبود ایمنی و عملکرد قلبی عروقی و کاهش التهاب بر پیشگیری و پیشرفت سرطان تاثیر بگذارد (۳۰). فایری و همکاران (۲۰۱۰) مطالعه‌ای انجام داده‌اند که تمرینات ورزشی تاثیر فیزیولوژیکی قابل توجهی را بر میزان IGF-1 در نجات یافتگان سرطان پستان در زنان یائسه داشته است این در حالی بوده است که تمرین ورزشی هیچ اثر فیزیولوژیکی را بر انسولین ناشتا و گلوکز و مقاومت به انسولین در این افراد نداشته است لازم به ذکر است یکی از اصلی‌ترین مسیرهای بالادستی PI3K/AKT/mTOR همان فاکتور رشد شبه انسولینی ۱ است (۳۱). ژو و همکاران (۲۰۱۶) گزارش دادند که فعالیت ورزشی علاوه بر نتایج مفید بر ترکیب بدنی، باعث افزایش قدرت عضلانی در گروه‌های که ورزش کرده‌اند، شده است، علاوه بر این غلظت سرمی برخی از نشانگرهای فیزیولوژیکی مانند انسولین، IGF-II، IGFBP-1 پس از مداخله ورزشی به طور قابل توجهی کاهش یافته است (۳۲). هومجن و همکاران (۲۰۱۸) همچنین تمرینات تناوبی با شدت بالا تاثیر قابل توجهی را بر بیان میکرو RNA ها در بیماران مبتلا به سرطان پستان که تحت هورمون درمانی هستند، نشان می‌دهد. گرچه بیان این میکرو RNA ها در زنان سالم پس از یک برنامه ورزشی ۱۲ هفته‌ای تغییر نکرده است، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که فعالیت ورزشی با تاثیر بر عوامل درونی تومور مستقیماً با پیشرفت سرطان مرتبط می‌باشد. پس می‌توان گفت تمرینات ورزشی نه تنها به خودی خود یک دارو در حیطه درمان سرطان است، بلکه یک داروی کمکی و هم‌افزایی مانند داروهای شیمی درمانی یا هورمون درمانی در این راستا است (۳۳). رانویس و همکاران (۲۰۱۶) توصیه‌های فعلی درمورد اجرای تمرینات ورزشی برای مبتلایان به سرطان پستان شامل تمرینات ورزشی هوازی به مدت ۱۵۰ دقیقه در هفته با شدت متوسط و یا ۷۵ دقیقه فعالیت ورزشی هوازی با شدت بالا و اجرای تمرینات ورزشی مقاومتی برای حداقل ۲ روز در هفته می‌باشد. پر واضح است که آبخارهای سیگنالینگ درگیر در تمرینات ورزشی در طول سرطان و شیمی درمانی مختل می‌شوند، اگرچه تمرینات ورزشی

ممکن است از اختلال بیشتر این مسیرها جلوگیری کنند (۳۴). اشرفت و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که با استفاده از انواع مداخلات ورزشی هوازی از جمله دویدن داوطلبانه بر روی چرخ یا دویدن بر روی نوارگردان یا شنا که بارها در جوندگان انجام شده است، نشان داده که اجرای تمرین هوازی می‌تواند بروز تومور و رشد و متاستاز آن را در طیف وسیعی از مدل‌های سرطانی کاهش دهد (۳۵). پدرسن و همکاران (۲۰۱۶) کنترل رشد تومور در کنار تاثیر تمرین ورزشی بر بیان ژنهای PI3K/mTOR در سرطان پستان ممکن است تا ۶۷ درصد کاهش در سرعت رشد آن ایجاد کند. اما فعالیت ورزشی به خودی خود قادر به ریشه‌کن کردن مستقیم بافت توموری نیست (۳۶). چانگ و همکاران (۲۰۱۳) مکانیسم درگیر در خاصیت ضد سرطانی لیکوپن پیچیده است. ثابت شده است که مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT/mTOR نقش مهمی را در تومورزایی و پیشرفت سرطان دارد، به طوری که بقای سلول‌های سرطانی به شدت به فعال شدن این مسیر بستگی دارد (۳۷). خورانا و همکاران (۲۰۲۵) گزارش دادند که لیکوپن به طور خاص از طریق مکانیسم‌هایی مثل تنظیم بیان P53 و Bax و سرکوب سایکلین D و مهار سیگنالینگ PI3K/AKT/mTOR با سرطان پستان مبارزه می‌کند. به ویژه در سال‌های اخیر کاروتنوئیدها بخصوص لیکوپن به عنوان یک عامل آنتی اکسیدانی قوی در برابر سرطان‌های پروستات و پستان و روده بزرگ و تخمدان و کبد موثر است (۳۸). نورساهیانتی و همکاران (۲۰۱۷) در مطالعه دیگری نیز گفته‌اند که کاروتنوئیدها ویژگی‌های ضد سرطانی را نشان می‌دهند و پتانسیل تکمیل شیمی درمانی را در سلول‌های سرطانی دارند، اگرچه این پتانسیل، با تاثیر گذاری بر تنظیم PTEN و کاهش بیان PI3K و mTOR تحقق می‌یابد (۳۹). پنگ و همکاران (۲۰۱۷) در تحقیقی دیگر گفته‌اند لیکوپن با غیر فعال کردن سیگنالدهی مسیر PI3K/AKT/mTOR از طریق افزایش Bax و کاهش فسفریلاسیون PI3K و mTOR و BCL-2 و AKT، آپوپتوز سلول‌های سرطانی فک و دهان را القا می‌کند اگرچه آپوپتوز را در سرطان پستان از طریق تنظیم P53 و BAX تعدیل می‌کند (۴۰). نارایان و همکارانش نیز در سال (۲۰۲۰) نشان دادند که مسدودکننده‌های مسیر سیگنالینگ PI3K/mTOR به عنوان عوامل ضد سرطانی امیدوارکننده با تداخل در رشد و

منابع

- [1]. Bellanger M, Zeinomar N, Tehranifar P, Terry MB. Are global breast cancer incidence and mortality patterns related to country-specific economic development and prevention strategies? *J Glob Oncol*. 2018;4:1–16.
- [2]. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast cancer—epidemiology, classification, pathogenesis and treatment [review of literature]. *Cancers*[Basel].2022;14[10]:2569
- [3]. Hong R, Xu B. Breast cancer: an up-to-date review and future perspectives. *Cancer Commun* [Lond]. 2022;42[10]:913–36.
- [4]. D'Arcy MS. Cell death: A review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int*. 2019;43[6]:582–92.
- [5]. Pistritto G, Trisciuglio D, Ceci C, Garufi A, D'Orazi G. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Aging* [Albany NY]. 2016;8[4]:603–19.
- [6.] Krętowski R, Jabłońska-Trypuć A, Cechowska-Pasko M. Preliminary study on the proapoptotic effect of reduced graphene oxide in breast cancer cell lines. *Int J Mol Sci*. 2021;22[22]:12593.
- [7]. Abdullah ML, Al-Shabanah O, Hassan ZK, Hafez MM. Eugenol-induced autophagy and apoptosis in breast cancer cells via PI3K/AKT/FOXO3a pathway inhibition. *Int J Mol Sci*. 2021;22[17]:9243.
- [8]. Wei J, Gou Z, Wen Y, Luo Q, Huang Z. Marine compounds targeting the PI3K/Akt signaling pathway in cancer therapy. *Biomed Pharmacother*. 2020;129:110484.
- [9]. Shorning BY, Dass MS, Smalley MJ, Pearson HB. The PI3K-AKT-mTOR pathway and prostate cancer: at the crossroads of AR, MAPK, and WNT signaling. *Int J Mol Sci*. 2020;21[12]:4507.
- [10]. Jiang N, Dai Q, Su X, Fu J, Feng X, Peng J. Role of PI3K/AKT pathway in cancer: the framework of malignant behavior. *Mol Biol Rep*. 2020;47[6]:4587–629.
- [11]. Burguin A, Diorio C, Durocher F. Breast cancer treatments: updates and new challenges. *J Pers Med*. 2021;11[8]:808.

پیشرفت سرطان پستان در مراحل مختلف آن از پیشرفت سرطان پیشگیری می‌کند، امروزه محصولات طبیعی و اجزای زیستی فعال از جمله کاروتنوئیدها و ایزوفلاون‌ها به عنوان بازدارنده‌های جدید سیگنالدهی PI3K در حال کشف هستند، اگرچه تحقیقات بیشتری در این زمینه لازم است (۴۱).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که شش هفته تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل لیکوپن موجب کاهش معنی‌دار بیان ژن‌های PI3K و mTOR در بافت پستان موش‌های BALB/c مبتلا به سرطان گردید. کاهش بیان این دو ژن - که از مسیرهای کلیدی رشد، تکثیر و بقای سلول‌های سرطانی محسوب می‌شوند - بیانگر تأثیر بازدارنده مداخله ترکیبی بر مسیر PI3K/mTOR و در نتیجه، مهار رشد تومور است. به نظر می‌رسد که هم‌افزایی بین اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی لیکوپن و تحریکات متابولیکی ناشی از تمرین هوازی در تعدیل مسیرهای پیام‌رسان سلولی نقش مهمی ایفا کرده و محیط درون‌سلولی را به سوی توقف رشد و القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی سوق داده است. بر این اساس، اجرای توأمان تمرین هوازی منظم با مصرف لیکوپن می‌تواند راهبردی مؤثر برای مهار فعالیت مسیر سرطانی PI3K/mTOR در مدل‌های حیوانی سرطان پستان باشد. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی، شدت‌های متفاوت تمرین، دوزهای مختلف لیکوپن و همچنین بررسی تأثیر آن‌ها بر واسطه‌های مولکولی بالادست و پایین‌دست این مسیر مورد ارزیابی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از بخشی از نتایج رساله دکتری است. نویسندگان بدین وسیله مراتب سپاس خود را از اساتید محترم راهنما و مشاور، اعضای گروه فیزیولوژی ورزشی، و همکاران آزمایشگاه حیوانی که در اجرای دقیق این پژوهش همکاری فرموده‌اند، اعلام می‌دارد.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی در پژوهش وجود ندارد.

- [22]. Eze ED, Afodun AM, Sulaiman SO, Ponsiano N, Ezekiel I, Adams MD, et al. Lycopene attenuates diabetes-induced oxidative stress in Wistar rats. *J Diabetes Endocrinol.* 2018;9[2]:11–9.
- [23]. Leong HY, Show PL, Lim MH, Ooi CW, Ling TC. Natural red pigments from plants and their health benefits: a review. *Food Rev Int.* 2018;34[5]:463–82.
- [24]. Kapala A, Szlendak M, Motacka E. The anti-cancer activity of lycopene: a systematic review of human and animal studies. *Nutrients.* 2022;14[23]:5152.
- [25]. Puah BP, Jalil J, Attiq A, Kamisah Y. New insights into molecular mechanism behind anti-cancer activities of lycopene. *Molecules.* 2021;26[13]:3888.
- [26]. Holzapfel NP, Holzapfel BM, Champ S, Feldthusen J, Clements J, Hutmacher DW. The potential role of lycopene for the prevention and therapy of prostate cancer: from molecular mechanisms to clinical evidence. *Int J Mol Sci.* 2013;14[7]:14620–48.
- [27]. Koelwyn GJ, Jones LW. Exercise as a candidate antitumor strategy: a window into the future. *Clin Cancer Res.* 2019;25[17]:5179–81.
- [28]. Bao PP, Zhao GM, Shu XO, Peng P, Cai H, Lu W, Zheng Y. Modifiable lifestyle factors and triple-negative breast cancer survival: a population-based prospective study. *Epidemiology.* 2015;26[6]:909–16.
- [29]. Thompson HJ, Jiang W, Zhu Z. Candidate mechanisms accounting for effects of physical activity on breast carcinogenesis. *IUBMB Life.* 2009;61[9]:895–901.
- [30]. Ogawa K, Sanada K, Machida S, Okutsu M, Suzuki K. Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy associated with reduction of inflammatory markers in elderly women. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:171023.
- [31]. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR. Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors and binding proteins in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12[8]:721–7.
- [32]. Zhu G, Zhang X, Wang Y, Xiong H, Zhao Y, Sun F. Effects of exercise intervention in breast cancer survivors: a meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *OncoTargets Ther.* 2016;9:2153–68.
- [12]. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Sweeney FC, et al. Aerobic and resistance exercise improves physical fitness, bone health and quality of life in overweight and obese breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res.* 2018;20:1–10.
- [13]. Odyne T, Briskin Y, Todorova V. Effects of different exercise interventions on quality of life in breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Integr Cancer Ther.* 2019;18:1534735419880598.
- [14]. Rangel J, Tomás MT, Fernandes B. Physical activity and physiotherapy: perception of women breast cancer survivors. *Breast Cancer [Dove Med Press].* 2019;26:333–8.
- [15]. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Singh MAF, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41[7]:1510–30.
- [16]. Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti CM, Trice I, Greenberg RA, Evans WJ. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1994;272[24]:1909–14.
- [17]. Rock CL, Thomson C, Gansler T, Gapstur SM, McCullough ML, Patel AV, et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin.* 2020;70[4]:245–71.
- [18]. Moghiseh M, Shanjani SM, Banaifar AA, Kazemzadeh Y. Effect of aerobic training and use of nanomicelle curcumin on gene expression of GPX, CAT, SOD and MDA enzymes in heart tissue of Balb/C female mice with induced breast cancer in treatment phase with doxorubicin. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci.* 2023;31[2]:—.
- [19]. Daryanoosh F, Moghadam MS, Pahlavani HA, Bahmanbeglou NA, Mirzaei S. The effect of HIIT on expression of proteins involved in autophagy, apoptosis and atrophy pathways in myocardium of male rats with type 2 diabetes. *Iran J Endocrinol Metab.* 2022;24[4]:—.
- [20]. Vasconcelos AG, Valim MO, Amorim AG, do Amaral CP, de Almeida MP, Borges TK, et al. Cytotoxic activity of poly-ε-caprolactone lipid-core nanocapsules loaded with lycopene-rich extract from red guava [*Psidium guajava* L.] on breast cancer cells. *Food Res Int.* 2020;136:109548.
- [21]. Islamian JP, Mehrali H. Lycopene as a carotenoid provides radioprotectant and antioxidant effects by quenching radiation-induced free radical singlet oxygen: an overview. *Cell J [Yakhteh].* 2015;16[4]:386–93.

- [33]. Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment. *Cell Metab.* 2018;27[1]:10–21.
- [34]. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology breast cancer survivorship care guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34[6]:611–35.
- [35]. Ashcraft KA, Peace RM, Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Efficacy and mechanisms of aerobic exercise on cancer initiation, progression and metastasis: a critical systematic review of in vivo preclinical data. *Cancer Res.* 2016;76[14]:4032–50.
- [36]. Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, et al. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization. *Cell Metab.* 2016;23[3]:554–62.
- [37]. Chang L, Graham PH, Hao J, Ni J, Bucci J, Cozzi PJ, et al. Acquisition of epithelial–mesenchymal transition and cancer stem cell phenotypes associated with activation of the PI3K/Akt/mTOR pathway in prostate cancer radioresistance. *Cell Death Dis.* 2013;4[10]:e875.
- [38]. Khurana S, Sharma S, Goyal PK. Updates on the anticancer profile of lycopene and its probable mechanism against breast and gynecological cancer. *Nat Prod J.* 2025;— .
- [39]. Nurcahyanti AD, Tenia TF, Candra F. PTEN-Akt/mTOR expression level in A549 lung cancer cells in response to cisplatin, carotenoids and their combination. *Trop J Nat Prod Res.* 2024;8[1]:—
- 40]. Peng, S. J., Li, J., Zhou, Y., Tuo, M., Qin, X. J. X., Yu, Q., ... & Li, Y. M. [2017]. In vitro effects and mechanisms of lycopene in MCF-7 human breast cancer cells. *Genet. Mol. Res.* 16[2], 13.
- 41]. Narayanankutty A. Phytochemicals as PI3K/Akt/mTOR inhibitors and their role in breast cancer treatment. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2020;15[3]:188–99