

Research Paper

The Effect of Moderate-intensity Continuous Exercise and Nanocurcumine Supplementation on STAT3 Gene Expression in Rats With Glioblastoma Multiforme Brain Tumor



Saeedeh Hajinajaf¹, Hossein Shirvani², Mehdi Roozbehani³, Alireza Khademi⁴

1. Department of Physical Education, Islamic Azad University, Borujerd Branch, Borujerd, Iran.
2. Exercise Physiology Research Center, Life Style Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Department of Motor Behavior, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran.
4. Department of Sport Sciences. Human Sciences Faculty, Jahrom University, Jahrom. Fars Province. Iran



Citation Hajinajaf S, Shirvani H, Roozbehani M, Khademi A. [The Effect of Moderate-Intensity Continuous Exercise and Nanocurcumine Supplementation on Stat3 Gene Expression in Mice With Glioblastoma Multiforme Brain Tumor (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2022; 21(3):408-421. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.3.2793>

doi <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.3.2793>



ABSTRACT

Background and Objectives Continuous exercise with moderate intensity and the use of nanocurcumin supplementation has the potential to control and reduce tumors of the central nervous system, including glioblastoma. We assessed the simultaneous effect of moderate-intensity continuous exercises and nanocurcumin supplementation on STAT3 gene expression in mice with glioblastoma multiforme brain tumors.

Subjects and Methods Thirty-five male Wistar rats were randomly divided into seven groups of five rats: basal control (BC), 4-week control (4wC), basal cancer control (BT), 4-week cancer control (4 wT), cancer+training (TE), cancer+nanocurcumin (TN), cancer+ exercise + nanocurcumin (TEN). After injection of cancer cells in the forehead, the animals were treated with nanocurcumin by gavage at the dose of 80 mg/kg for 28 days, five days a week, and started moderate-intensity continuous training on the treadmill for four weeks, three days/weeks, 25 to 40 minutes per week at a speed of 18 m/min. Finally, and then rats were sacrificed and data were collected.

Results Moderate-intensity continuous training with nanocurcumin supplementation significantly reduced tumor volume and STAT3 gene expression in the TEN group ($P<0.05$). But this decrease was not significant in the TE and TN groups.

Conclusion It seems that with decreased STAT3 gene expression and brain tumor size, the combination of moderate-intensity continuous training and nanocurcumin supplementation has a therapeutic role in the treatment process of glioblastoma multiforme brain tumors.

Keywords Moderate-Intensity Continuous Exercise, Nanocurcumin Supplement, STAT3 Gene, Glioblastoma Multiforme

Received: 07 Mar 2022

Accepted: 21 May 2022

Available Online: 23 July 2022

* Corresponding Author:

Hossein Shirvani

Address: Exercise Physiology Research Center, Life Style Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Tel: +98 (912) 4807355

E-Mail: shirvani.h2006@gmail.com

Extended Abstract

Introduction

Glioblastoma multiforme is the most malignant primary brain tumor that affects the central nervous system. This disease with an unpleasant prognosis and a high potential for growth, invasion, genetic heterogeneity, and resistance to standard treatments, such as surgery, radiotherapy, and chemotherapy has the ability to relapse and high mortality. There is a strong correlation between inflammation and the rate of cancer progression. A group of regulatory molecules, including interleukin -6, which is a strong inflammatory cytokine, and STAT3, which is a member of the family of signal transducers and transcription activators, play a role in angiogenesis, metastasis, and progression of cancer tumors. Increasing IL-6 expression with continuous STAT3 signaling causes tumor growth. On the other hand, curcumin, the active ingredient of turmeric and a polyphenol compound, has antioxidant, anti-inflammatory, and anti-cancer properties. Through disruption of signaling pathways, inhibition of transcription factors, and reduction of inflammation, along with exercise, it can regulate the expression of tumor suppressor genes and reduce angiogenesis, metastasis, and inflammation. But it should be kept in mind that the therapeutic use of this effective drug in cancer treatment is limited due to its low solubility, fast metabolism, and subsequently its poor bioavailability. For this reason, the use of curcumin nanoparticles due to their small size by crossing the blood-brain barrier can be a suitable method for the delivery of drugs in the treatment of brain tumors.

Methods

The present study is experimental with a control group, in which 35 healthy 8-week-old male Wistar rats with an average weight of 223 g were placed under laboratory conditions of 22 °C and 55% relative humidity and a 12-hour light-dark cycle. Then, the rats were randomly divided into seven groups of five rats, including the basic healthy control group (BC), 4-week healthy control group (4wC), basic cancer control group (BT), 4-week cancer control group (4wT), cancer+exercise group (TE), cancer group + nano curcumin (TN), and cancer group + exercise + nano curcumin (TEN). C6 cancer cells (10 µl) were injected into the control and intervention groups in the right frontal cortex. After one week of cancer induction and confirmation, the nanocurcumin supplement was gavaged for 28 days, five days a week, at a dose of 80 mg/kg for TEN and TN groups. At the same time, the TE and TEN groups were subjected to moderate-intensity contin-

uous exercise on the treadmill for four weeks (intensity: 60-70% of VO₂max with a speed of 18 m/min, three days a week, 25 minutes a day in the first week and 40 minutes until the fourth week and 48 hours after the last training session, the rats were sacrificed and the brain tissue was taken out for tissue processing and STAT3 gene analysis. Then, the data were analyzed with SPSS software, version 24 at a significance level of P≤0.05.

Results

According to the ANOVA results, there was a significant difference in tumor volume in the studied groups (P=0.001). The results of Tukey's post hoc test for the tumor volume in the TNE group compared to the 4wT group showed a significant decrease (P=0.001). But in TE and TN groups, this reduction was not significant (P>0.05). Also, the tumor volume in the TEN group was significant compared to the TE group (P=0.01). According to the ANOVA results ANOVA for changes in the expression of the STAT3 gene, a significant difference was observed (P=0.001). The results of the post hoc test in the table below showed that there was a significant difference between the TEN group and the 4wT group (P=0.008). But there was no significant difference between the TE and TN groups (P<0.05). Also, no significant difference was observed between the TN group and the TE and TEN groups (P<0.05).

Discussion

The results of the present research showed that four weeks of continuous training with moderate intensity along with nanocurcumin supplementation reduced tumor volume and inhibition of the STAT3 gene in TE, TN, and TEN groups compared to the 4wT group. These results indicated the positive effects of aerobic exercises and nanocurcumin supplementation as a non-pharmacological method on the tumor tissue volume. Considering the limitations of conducting research on human and animal samples, it seems that four weeks of continuous training with moderate intensity along with nanocurcumin supplementation has different mechanisms, such as disruption of the IL-6/STAT3 signaling pathway. Inhibition of transcription factors and reduction of inflammatory cytokines and regulation of specific genes can play an effective role in reducing brain tumor growth through inhibition and reduction of STAT3 gene expression in rats with glioblastoma multiforme.

Therefore, it can be claimed that nanocurcumin supplementation and moderate-intensity aerobic exercise were effective in inhibiting the STAT3 oncogene. Probably, the

combination of these two interventions together, due to their special characteristics, i.e. shorter duration and nano-curcumin supplement due to crossing the blood-brain barrier and the targeted transfer of the drug to the tumor site, to some extent can help to improve the quality of life of patients with glioblastoma as an effective adjuvant strategy along with other common treatment methods to suppress the STAT3 gene. But more research is needed for a definite result.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the ethics committee of [Islamic Azad University, Borujerd Branch](#) (Code: IR.IAU.B.REC.1400.031)

Funding

This study was extracted from the PhD thesis of Saeeda Haji Najaf, approved by [Islamic Azad University, Borujerd Branch](#). This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors

Authors contributions

Conceptualization, methodology, and investigation: Saeedeh Hajinajaf, Hossein Shirvani, Mehdi Roozbahani. Editing & review: Saeedeh Hajinajaf, Hossein Shirvani, Mehdi Roozbahani, Alireza Khademi.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Laboratory of Sports Science of [Baqiyatallah University of Medical Sciences](#).

مقاله پژوهشی

اثر هم‌زمان تمرینات تداومی با شدت متوسط و مکمل نانوکور کومین بر بیان ژن STAT3 در موش‌های مبتلا به تومور مغزی گلیوما بلاستوما مولتی فرم

سعیده حاجی‌نجف^۱، * حسین شیروانی^۲، مهدی روزبهانی^۳، علیرضا خادمی^۴

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران.

۲. مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران.

۳. گروه رفتار حرکتی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران.

۴. گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه جهرم، جهرم، استان فارس، ایران.

Use your device to scan and read the article online



Citation Hajjinajaf S, Shirvani H, Roozbahani M, Khademi A. [The Effect of Moderate-Intensity Continuous Exercise and Nanocurcumine Supplementation on Stat3 Gene Expression in Mice With Glioblastoma Multiforme Brain Tumor (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2022; 21(3):408-421. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.3.2793>

doi <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.3.2793>

چکیده



زمینه و هدف: تمرینات تداومی با شدت متوسط و استفاده از مکمل نانوکور کومین، پتانسیلی در جهت کنترل و کاهش تومورهای سیستم عصبی مرکزی، از جمله گلیوما بلاستوما دارد. هدف پژوهش حاضر اثر هم‌زمان تمرینات تداومی با شدت متوسط و مکمل نانوکور کومین بر بیان ژن STAT3 در موش‌های مبتلا به تومور مغزی گلیوما بلاستوما مولتی فرم است.

روش بررسی: در این پژوهش، ۳۵ سر موش نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به ۷ گروه ۵ تایی، کنترل پایه (BC) کنترل ۴ هفته (4WC)، کنترل سرطان پایه (BT)، کنترل سرطان ۴ هفته (4WT)، سرطان+تمرین (TE)، سرطان+نانوکور کومین (TN)، سرطان+تمرین+ نانوکور کومین (TEN) تقسیم شدند. پس از تزریق سلول‌های سرطانی در قشر پیشانی حیوانات، با گاوژ مکمل نانوکور کومین به میزان ۸۰ میلی‌گرم / کیلوگرم به مدت ۲۸ روز، ۵ روز در هفته، وارد برنامه اصلی تمرین تداومی با شدت متوسط بر روی نوار گردان به مدت ۴ هفته، ۳ روز در هفته با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه، ۲۵ تا ۴۰ دقیقه شدند. در پایان موش‌ها قربانی و داده‌ها جمع‌آوری شد.

یافته‌ها: تمرینات تداومی با شدت متوسط به همراه مکمل نانوکور کومین به‌صورت معناداری باعث کاهش حجم تومور و بیان ژن STAT3 در گروه TEN شد ($P < 0.05$). اما این کاهش در گروه‌های TE و TN معنادار نبود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد با کاهش بیان ژن STAT3 و اندازه تومور مغزی، ترکیب فعالیت تداومی شدت متوسط و مکمل نانوکور کومین در روند تومور بدخیم گلیوما بلاستوما مولتی فرم نقش کمک درمانی داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: تمرینات تداومی شدت متوسط، مکمل نانوکور کومین، ژن STAT3، گلیوبلاستوما مولتی فرم

تاریخ دریافت: ۱۶ اسفند ۱۴۰۰

تاریخ پذیرش: ۳۱ اردیبهشت ۱۴۰۱

تاریخ انتشار: ۰۱ مرداد ۱۴۰۱

* نویسنده مسئول:

حسین شیروانی

نشانی: تهران، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، پژوهشکده سبک زندگی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی.

تلفن: +۹۸ (۹۱۲) ۴۸۰۷۳۵۵

رایانامه: shirvani.h2006@gmail.com

مقدمه

سینه مؤثر باشد.

القای آپوپتوز^۷، مهار تکثیر چرخه سلولی، مکانیسم اصلی کورکومین در مرگ سلول‌های سرطانی است کورکومین با مکانیسم عمل خود در مهار رگ‌زایی و متاستاز و همچنین به‌عنوان یک ترکیب آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی قوی، اثرات درمانی خود را در مهار سرطان اعمال می‌کند [۱۵]. بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که کورکومین مولکولی پلی‌تروپیک^۸ است؛ بدین معنی که قادر است اهداف مختلفی در سلول را شناسایی کند. این ترکیب، عوامل مشترک زیادی در سرطان‌ها را مورد هدف قرار می‌دهد و خواص ضد سرطانی خود را در بسیاری از سرطان‌ها به اثبات رسانده است [۱۶]. کورکومین مسیرهای متعددی را در انواع مختلف تومور، مورد هدف قرار می‌دهد [۱۷]. در این راستا فونگ و همکاران سلول‌های گلیوما C6 موش صحرایی را مطالعه کردند و نشان دادند که کورکومین ممکن است سلول‌های بنیادی سرطانی را بالقوه مورد هدف قرار دهد [۱۸]. ژوانگ و همکاران دریافتند که کورکومین باعث تمایز سلول‌های شروع‌کننده گلیوم شده و رشد آن‌ها را از طریق اتوفازی^۹ مهار می‌کند [۱۹].

از مزایای دیگر استفاده از کورکومین، علاوه بر نداشتن اثر سمیتی در دوزهای بالا برای سلول‌های سالم، می‌تواند با کاهش بیان پروتئین‌های دخیل در مقاومت دارویی چندگانه، نقش تعدیل‌کننده مقاومت دارویی را اجرا کند [۲۰]. اما باید در نظر داشت که کاربرد درمانی این داروی مؤثر در درمان سرطان به علت حلالیت کم، متابولیسم سریع و متعاقباً زیست ماندگاری^{۱۰} ضعیف آن محدود است. امروزه کاربرد نانوذرات^{۱۱} در زمینه رسانش داروهای مختلف به سبب افزایش زیست ماندگاری دارو و هدفمند کردن آن، مورد توجه محققین قرار گرفته است. این ذرات می‌تواند انحلال آبی داروهای با خاصیت آب‌گریزی نظیر کورکومین را افزایش دهد. بنابراین انتقال دارویی بر پایه نانوذرات، ارائه بهتر مواد با خاصیت آب‌گریزی مانند کورکومین و رفع مشکل حلالیت کم آن را در پی خواهد داشت [۲۱]. استفاده از نانوذرات حاوی کورکومین امکان به‌کارگیری مفیدتر این ترکیب در افزایش دارورسانی به مغز توسط عبور از سد خونی-مغزی با رساندن موفق دارو به مغز، بدون تخریب سد خونی-مغزی می‌تواند روشی جدید، ایمن، هدفمند مؤثر، در درمان تومورهای مغزی به‌ویژه گلیوما بلاستوما باشد [۲۲].

برکات و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که نانوکورکومین^{۱۲} می‌تواند مؤثرتر از کورکومین آزاد در سرکوب رده‌های سلولی

سرطان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر در جهان است. برخی از سرطان‌ها از جمله گلیوبلاستوما مولتی‌فرم^۱، بدخیم‌ترین تومور اولیه مغزی در بزرگسالان است که سیستم عصبی مرکزی یعنی نخاع یا مغز را درگیر می‌کند [۱]. گلیوبلاستوما مولتی‌فرم با پیش‌آگهی ناخوشایند و داشتن پتانسیل بالا برای رشد، تهاجم، ناهمگونی ژنتیکی، محافظت از سد خونی مغزی^۲ و مقاومت در برابر درمان‌های استاندارد مانند جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی، دارای توانایی عود مجدد و مرگ‌ومیر بالایی است؛ به طوری که بقای کلی بیماران بیش از ۱۵ ماه نیست [۱، ۲]. گلیوبلاستوما مولتی‌فرم‌ها از سلول‌هایی که بیانگر اصل و نسب آستروسیتی، عصبی یا هر دو آستروسیتی و عصبی هستند، تشکیل شده‌اند. گلیوبلاستوما می‌تواند از نو یا از آستروسیتوما درجه پایین نیز ایجاد شود [۳].

STAT3^۳ عضوی از خانواده فاکتورهای رونویسی STATs (مبدل سیگنال و فعال‌کننده رونویسی) و یک تنظیم‌کننده رونویسی مهم در گلیوبلاستوما و تومورزایی است؛ به طوری که مهار STAT3 با خاموش‌گرهای بیان ژنی shRNA^۴های خاص باعث توقف تکثیر و بقای سلول‌های بنیادی گلیوبلاستوما GSC^۵ها می‌شود [۳، ۴]. مسیر STAT3 در سلول‌های بنیادی نرمال، یک تنظیم‌کننده مهم است [۵]. شواهد نشان داده STAT3 نقش مهمی را در رگ‌زایی تحت شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی علاوه بر بقای سلول در تکثیر، تمایز و ژن‌های سرطانی بازی می‌کند [۶]. این مطالعات، نشان‌دهنده رابطه مستقیم بین فعال‌سازی STAT3 و توسعه سرطان است [۷، ۸]. گزارش شده است که STAT3 به‌عنوان یک واسط چند منظوره مهم، بسیاری از جنبه‌های آنژیوژنز در سطح نسخه‌برداری را تنظیم می‌کند [۹]. به طوری که بیان STAT3 و پیام‌رسانی مداوم آن در بیشتر موارد منجر به تنظیم افزایشی سیگنال‌های پیش آنژیوژنیک و رشد تومور می‌شود [۱۰]. یونگ و همکاران، وایزنبگر و همکاران نشان دادند که بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما پیشرفته، دارای مقادیر بالاتری از STAT3 فعال نسبت به مبتلایان به درجات پایین‌تر تومورهای مغزی می‌باشند [۱۱، ۱۲]. نتایج مطالعه یوسفی و همکاران نشان داد باتوجه به نقش STAT3 در تکثیر و بقای سلولی، هدف‌گیری STAT3 در درمان بیماران مقاوم می‌تواند مفید باشد [۱۳].

کورکومین^۶ ماده مؤثره زردچوبه و یک ترکیب پلی‌فنولی با حلالیت آبی کم است [۱۴]. مطالعات نشان داده‌اند که کورکومین می‌تواند بر طیف وسیعی از سرطان‌ها مانند سرطان خون، مغز و

7. Apoptosis
8. Polytropic
9. Autophagy
10. Bioavailability
11. Nano Particles
12. Nano-Curcumin

1. Glioblastoma Multiforme (GBM)
2. Blood-Brain Barrie (BBB)
3. Signal Transducer And Activator Of Transcription3
4. Small hairpin RNA
5. Cancer stem cells
6. Curcumin

سرطان انسانی باشد [۲۳].

سایر مطالعات نشان می‌دهد که نانوکورکومین می‌تواند باعث کاهش جمعیت سلول‌های سرطانی بنیادی در سلول‌های گلیوبلاستوما شود. گزارش شده که ۱۰ میکرومولار نانوکورکومین کلون‌زایی رده‌های سلولی تومور مغزی را تا بیش از ۹۷ درصد سرکوب کرده است. این تأثیر تا حدی به دلیل کاهش فعالیت STAT می‌باشد که می‌تواند رشد تومور مهار کند [۱۷]. در رابطه با نقش فعالیت‌های ورزشی در مقابله با کارسینوم‌ها بیشتر مطالعات به‌صورت همه‌گیرشناسی انجام‌شده در این راستا، مطالعات ورزشی و سرطان نشان می‌دهند که تمرینات ورزشی منظم می‌تواند سبب افزایش طول عمر بیماران سرطانی و کاهش مرگ‌ومیر ناشی از سرطان‌ها شود [۲۴]. تمرینات ورزشی هوازی یک ابزار غیردارویی مهم است که اثر ضدتوموری دارد و می‌تواند رشد تومور را کاهش دهد، به‌عنوان یک سرکوب‌کننده تومور عمل کند و بیان ژنی را به‌وسیله سازوکارهای متفاوتی مانند، خاموش‌شدن بیان ژن تنظیم کند [۲۵]. با این وجود، مکانیسم‌های زیربنایی دقیق اثرات محافظتی فعالیت بدنی و ورزشی در پیشگیری از این بیماری‌ها، هنوز به‌خوبی شناخته نشده است [۲۵].

اگرچه در زمینه تأثیر هم‌زمان فعالیت ورزشی تداومی با شدت متوسط و القای تومور مغزی بر بیان ژن STAT3 مطالعه‌ای انجام نشده اما نتایج پژوهش بتوف و همکاران در موش‌های مبتلابه سرطان پستان نشان دادند، تمرین هوازی به‌عنوان یک روش درمانی مناسب، می‌تواند رشد تومور را در گروه‌هایی که تمرین هوازی انجام داده بودند نسبت به سایر گروه‌ها تا دو برابر کاهش دهد [۲۶]. زیلینسکی و همکاران نشان دادند فعالیت ورزشی بر رشد تومور با اثرگذاری بر ریز محیط تومور اثرگذار است، و منجر به تأخیر در رشد تومور می‌شود [۲۷]. توجه به اینکه که مدل‌های حیوانی ابزار مفیدی برای بررسی سازوکارهای بالقوه ورزش و سرطان می‌باشند، می‌توان نوع و شدت ورزش و تداخلات دیگر را در ریزمحیط تومور به‌صورت دقیق را کنترل کرد. همچنین، می‌توان براساس نوع تومور در مدل‌های حیوانی ورزش مناسب را برای طراحی برنامه ورزشی تعیین کرد [۲۵]. اما سازوکارهای سلولی مولکولی و نحوه اثرات ورزش بر مسیرهای سیگنالی مؤثر بر رشد تومور در مدل‌های حیوانی و انسانی هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند و مطالعات انجام شده در این مورد اندک است. از این‌رو تحقیقی که تأثیر فعالیت ورزشی به همراه استفاده از مکمل نانوکورکومین بر مسیر پیام‌دهی STAT3 در تعدیل خطر بروز و عود تومورهای سرطانی به‌ویژه گلیوبلاستوما را بررسی کرده باشند، محدود است. لذا این پرسش مطرح است که آیا اثر هم‌زمان تمرینات تداومی با شدت متوسط و مکمل نانوکورکومین می‌تواند باعث مهار آنکوژن STAT3 شود یا خیر؟

روش بررسی

پژوهش حاضر از نوع تجربی بوده و به شیوه میدانی و آزمایشگاهی انجام شده است. تعداد ۳۵ سر موش نرسالم نژاد ویستار ۸ هفته‌ای با میانگین وزنی ۲۲۳±۱۶/۹۹ گرم از انیستیتو پاستور خریداری و به اتاق حیوانات دانشگاه منتقل شد. به‌صورت جداگانه در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف (هر ۵ رت در یک قفس) تحت شرایط آزمایشگاهی ۲۲±۲ درجه سانتیگراد و رطوبت نسبی ۵۵ درصد و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته قرار گرفتند. غذای استاندارد پلت و آب به‌صورت آزاد در اختیار رت‌ها قرار داشت. پس از یک هفته آشناسازی با محیط آزمایشگاه و تمرین بر روی نوار گردان، موش‌ها به‌صورت تصادفی به ۷ گروه ۵ تایی شامل گروه کنترل سال، م پایه (BC)، گروه کنترل سالم ۴ هفته (4WC)، گروه کنترل سرطان پایه (BT)، گروه کنترل سرطان ۴ هفته (4WT)، گروه سرطان+تمرین (TE)، گروه سرطان+نانوکورکومین (TN)، گروه سرطان+تمرین+نانوکورکومین (TEN) تقسیم شدند.

سلول‌های سرطانی C6 در گروه‌ها TE، TN، 4WT، BT و TEN در قشر پیشانی راست به میزان ۱۰ میکرولیتر به موش‌ها تزریق شد. گروه کنترل سالم ۴ هفته (4WC) و گروه کنترل سرطان ۴ هفته (4WT) که هرکدام شامل ۵ سر موش بودند، هیچ‌گونه فعالیتی تا زمان قربانی‌کردن حیوانات انجام نمی‌دادند. پس از گذشت یک هفته از القاء و تأیید سرطان در حیوانات، مکمل نانو کورکومین طبق مطالعه ویجایاکوروپ و همکاران آماده‌سازی شد [۲۸]. که برای مدت ۲۸ روز، به مدت ۵ روز در هفته، با دُز ۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم مکمل نانو کورکومین برای گروه‌های TEN و TN گاوژ شد. هم‌زمان پروتکل تمرینی براساس پروتکل ال-جراح و همکاران طراحی و آغاز شد [۲۹]. براساس این پروتکل، به منظور کاهش استرس و سازگاری با شرایط نوار گردان، رت‌ها در طی یک هفته با سرعت ۱۰-۵ متر بر دقیقه و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه و ۳ روز در هفته بر روی نوار گردان راه رفتند. گروه‌های TE و TEN مطابق جدول شماره ۱ تمرینات هوازی تداومی را به مدت ۴ هفته، ۳ روز در هفته و با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه بر روی تردمیل انجام می‌دادند. مدت‌زمان تمرین برای سازگاری در هفته اول ۲۵ دقیقه در روز بود که با افزایش هفتگی ۵ دقیقه، این مدت در هفته چهارم به ۴۰ دقیقه رسید که تا پایان هفته ادامه داشت.

گروه‌های BC و BT یک هفته پس از القای سرطان و بقیه موش‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، پس از بی‌هوش شدن با محلول زایلازین و کتامین قربانی شدند. بافت مغز آن‌ها بلافاصله در ازلت مایع فریز شد و در دمای -۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای انجام ادامه مراحل استخراج اسید ریبونوکلیک^{۱۳} به آزمایشگاه فرستاده شد. ژن STAT3 پس از استخراج اسید ریبونوکلیک و ساخت مکمل دزوکسی Real-time PCR اندازه‌گیری شد.

13. RiboNucleic Acid (RNA)

14. Complementary DeoxyriboNucleic Acid (cDNA)

جدول ۱. پروتکل تمرین هوازی تداومی بر روی نوار گردان

دوره تمرین	سرعت (متر بر دقیقه)	مدت زمان (دقیقه در روز)	تکرار (روز در هفته)
مرحله آشناسازی	۱۰ تا ۵	۱۰ تا ۵	۳
تزریق سلول سرطانی C6			
اول	۱۸	۲۵	۳
دوم	۱۸	۳۰	۳
سوم	۱۸	۳۵	۳
چهارم	۱۸	۴۰	۳

مجله علمی پزشکی
جنیدی شاپور

شد. به منظور برداشتن اجزای پروتئینی محصول حاصل در 4°C ، ۱۰ دقیقه با دور ۱۲۰۰۰ سانتریفیوژ شد. سوپرناتانت برداشته و با نسبت ۱ به ۵ درصد با ایزول اولیه با کلروفورم مخلوط شد. محصول در 4°C ، ۱۵ دقیقه با دور ۱۲۰۰۰ سانتریفیوژ و بخش معدنی و آبی از هم جدا شدند. بخش محتوای اسید ریبونوکلئیک برداشته و با نسبت ۱ به ۵ درصد با ایزوپروپانل مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق رها و سپس در 4°C ، ۱۰ دقیقه با دور ۱۲۰۰۰، سانتریفیوژ شد. پلیت حاوی اسید ریبونوکلئیک در $20\ \mu\text{L}$ آب Free-RNAs حل شد. غلظت اسید ریبونوکلئیک با استفاده از دستگاه نانو دراپ سنجیده و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به عنوان تخلیص مطلوب تعریف شد. پس از استخراج اسید ریبونوکلئیک با خلوص و غلظت بالا از تمامی نمونه‌های مورد مطالعه، مراحل سنتز مکمل دزوکسی ریبونوکلئیک اسید طبق پروتکل شرکت سازنده (فرمنتس- آمریکا) انجام شد و سپس مکمل دزوکسی ریبونوکلئیک اسید سنتز شده جهت انجام واکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت.

طراحی پرایمرها و بررسی بیان ژن STAT3 با TRq-PCR

برای آماده‌سازی پرایمرها از آب مقطر حاوی پرایمر لیوفیلیزه ۱۰ میکرولیتر، پرایمر جلویی^{۱۷} و پرایمر معکوس^{۱۸} ۰/۵ میکرولیتر، مکمل دزوکسی ریبونوکلئیک اسید ۱ و آب دیپس^{۱۹}

17. Primer Forward
18. Primer Revers
19. DEPC Water

کشت سلول‌های گلیوما

سلول‌های گلیوبلاستوما موشی رده C6 (مرکز ملی ذخایر ژنتیکی) تهیه شد. سلول‌های C6 در فلاسک در محیط ۳۰۰ میلی‌گرم/میلی‌لیتر RPMI^{۱۵} پنی‌سیلین، ۷۲۰ میلی‌گرم/میلی‌لیتر استرپتوماکسین (داروسازی جابربن حیان) و ۲ گرم در لیتر سدیم بی‌کربنات ۱۰ درصد کشت داده شد. محیط کشت سلولی به حجم نهایی ۱۰۰۰ میلی‌لیتر، pH آن بر روی ۷/۱ تنظیم شد. مایع رویی پس از شست‌وشو با بافر نمکی فسفات^{۱۶} و محلول تریپسین-EDTA ۲۵ درصد و با محیط FBS ۱۰ درصد خنثی‌سازی شد. سپس محلول با ۱۲۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ و سلول‌ها جداسازی شد. تراکم اولیه برای کشت سلول ۱۰۰۰۰۰ سلول/سانتی‌متر مربع در نظر گرفته شد. در نهایت برای شمارش و بقای سلولی از ۱۰ میکرولیتر رنگ تریپان بلو (۰/۴ درصد وزنی حجمی) و ۹۰ میکرولیتر از سوسپانسیون سلولی و لام نئوبار استفاده شد. درصد سلول‌های رنگ گرفته (آبی) به عنوان درصد سلول‌های مرده تعیین شد.

استخراج اسید ریبونوکلئیک و ساخت مکمل دزوکسی ریبونوکلئیک اسید

جهت استخراج RNA total به نسبت ۱ به ۱۰ در Isol RNA- reagent Lysis مطابق با دستور کار کیت (کیازن، آلمان) هموزن

15. Roswell Park Memorial Institute
16. Buffered Saline Pho (PBS)

جدول ۲. توالی پرایمرهای مورد استفاده برای ژن STAT3 و ژن مرجع در Real-time

شماره دسترسی	طول محصول	پرایمر معکوس	پرایمر جلویی	ژن
XM_006247258.4	nt 178	CCAGAACCCCTGAGGTACAA	GCAGTCATTGCTCTCCCTTC	STAT3
		CCCCATTTGATGTTAGCGGG	CAAGTTCAAGGGCACAGTCA	GAPDH

مجله علمی پزشکی
جنیدی شاپور

GAPDH: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

بافتی و رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین و ائوزین مورد بررسی و تأیید بافت‌شناسی قرار گرفت. درجه‌بندی تومور به‌صورت ۱ تا ۴ درجه‌بندی شد. درجه ۴ بالاترین درجه آسیب و درجه ۱ کم‌ترین میزان آسیب بافتی می‌باشد [۳۰].

تهیه مکمل نانوکور کومین

برای آماده‌سازی نانوکور کومین از ۵۰۰ میلی‌گرم کیتوزان، ۵۰ میلی‌لیتر محلول اسید استیک ۲ درصد، کور کومین، اتانول (۱ میلی‌لیتر / میلی‌گرم) و ۱۵ میلی‌لیتر ۱ درصد وزنی حجمی از محلول TPP استفاده شد. محلول تهیه شده به مدت ۱ ساعت هم زده شد. در ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه سانتریفیوژ شد و نانوذرات کیتوزان محصور در کور کومین به‌دست آمد. از نانوکور کومین تجاری ساخته شده اکسیر نانو سینا (تهران، ایران) به‌عنوان نمونه مقایسه‌ای کیفیت محصول استفاده شد. در نهایت پس از تهیه محصول برای هر حیوان ۸۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد [۲۸].

روش آماری

تمامی داده‌ها به‌صورت میانگین و انحراف استاندارد توصیف شده‌اند. به‌منظور تعیین طبیعی بودن داده‌ها از آزمون کولموگروف سمیرنوف استفاده شد. همچنین همگنی واریانس‌ها با آزمون لون سنجیده شد. به‌منظور تعیین معنادار بودن تفاوت بین متغیرها در گروه‌ها از آزمون آماری آنووا یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۴ در سطح معناداری $P \leq 0.05$ و نرم‌افزار گراف پد پریسم انجام شد.

۸ میکرولیتر استفاده شد. برای بیازن به روش RT-PCR q استفاده از محلول کیزول، اسید ریبونوکلئیک کل سلول‌ها طبق پروتکل سیناژن استخراج شد. کیفیت اسید ریبونوکلئیک‌های استخراج شده با دستگاه اسپکتروفتومتری مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت تهیه مکمل دزوکسی ریبونوکلئیک اسید تک‌ رشته‌ای از پرایمر Oligo dt و آنزیم نسخه‌برداری معکوس براساس پروتکل مربوطه انجام شد. هر واکنش PCR در دستگاه ABI Step One طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. چرخه‌های واکنشی Real-Time PCR برای ژن STAT3 با سه دمای ۹۴، ۶۰ و ۷۲ درجه سانتی‌گراد انجام شد. نمودار ذوب (ملتینگ) جهت بررسی صحت واکنش‌های PCR انجام شد. از $2^{-\Delta\Delta CT}$ به‌عنوان ژن مرجع STAT3 استفاده شد. میزان بیان ژن‌های کنترل و تجربی به‌صورت توأمان با هم اندازه‌گیری شد. پرایمرهای مورد استفاده در جدول شماره ۲ آمده است.

تزریق سلول‌های سرطانی و ایجاد تومور مغزی

قبل از شروع مطالعه، لازم بود موش‌ها سرطانی شوند. بر همین اساس سلول‌های کشت داده شده گیلوما بلاستوما C6 پس از بیهوش کردن موش‌ها با استفاده از کتامین (۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زیلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) با ایجاد برش پوستی در ناحیه پشتی جمجمه و برداشتن پریوستوم براساس دستورالعمل سوانسون با استفاده از پمپ انفوزیون و دستگاه استریوتاکسی در ناحیه قشر پیشانی راست با عمق ۲/۵ میلی‌متر، مغز موش‌ها به حجم ۱۰ میکرولیتر با غلظت با غلظت ۱۰۵ در ۵ سلول / ۳۰ میکرولیتر تزریق شد. سایز تومور پس از قربانی کردن حیوانات توسط کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری شد. پس از پردازش

20. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

جدول ۳. توصیف شاخص‌ها در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	متغیر	میانگین ± انحراف معیار
کنترل سالم پایه (BC)	-	۱ ± ۰/۴۷۵۰
کنترل سالم ۴ هفته (4WC)	۰/۵۷۷۴ ± ۰/۳۳۳۳	۱/۱۵۲ ± ۰/۱۶۵۵
کنترل سرطان پایه (BT)	-	۸/۹۳۹۵ ± ۱/۹۹۶۰
کنترل سرطان ۴ هفته (4WT)	۲/۶۶۷ ± ۰/۵۷۷۴	۹/۶۱۰۶ ± ۱/۶۱۲۵
سرطان تمرین (TE)	۳/۳۳۳ ± ۰/۵۷۷۴	۴/۷۱۴ ± ۲/۶۰۱۲
سرطان + نانوکور کومین (TN)	۲/۶۶۷ ± ۰/۵۷۷۴	۴/۸۲۱۳ ± ۲/۰۱۸۴
سرطان + تمرین + نانوکور کومین (TEN)	۱/۶۶۷ ± ۰/۵۷۷۴	۲/۹۱۷۸ ± ۰/۵۱۷۵

جدول ۴. نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه برای حجم تومور

منبع تغییرات	میانگین مربعات	درجه آزادی	مجموع مربعات	F	ارزش P
بین گروهی	۵/۵۰۰۰	۴	۲۲/۰۰	۱۶/۵۰	۰/۰۰۱*
درون گروهی	۰/۳۳۳۳	۱۰	۳/۳۳۳		
کل		۱۴	۲۵/۳۳		

سطح معناداری $P \leq 0.05$ مجله علمی پزشکی
جنیدی شاپور

جدول ۵. نتایج آزمون تعقیبی توکی برای حجم تومور

گروه ها	میانگین \pm انحراف معیار	P
4WT	۱۰/۰۰ \pm ۳/۳۳۳	۰/۰۰۱*
TE	۹/۰۰۰ \pm ۳/۰۰۰	۰/۰۰۱*
TN	۷/۰۰۰ \pm ۲/۳۳۳	۰/۰۰۱*
TEN	۴/۰۰۰ \pm ۱/۳۳۳	ns
TE	۰/۳۳۳ \pm ۱/۰۰۰	ns
TN	۳/۰۰۰ \pm ۱/۰۰۰	ns
TEN	۶/۰۰۰ \pm ۲/۰۰۰	۰/۰۱*
TE	۲/۰۰۰ \pm ۰/۶۶۶	ns
TEN	۳/۰۰۰ \pm ۱/۰۰۰	ns
TEN	۵/۰۰۰ \pm ۱/۶۶۷	۰/۰۰۱*

سطح معناداری $P \leq 0.05$ مجله علمی پزشکی
جنیدی شاپور

جدول ۶. نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه برای بیان ژن STAT3

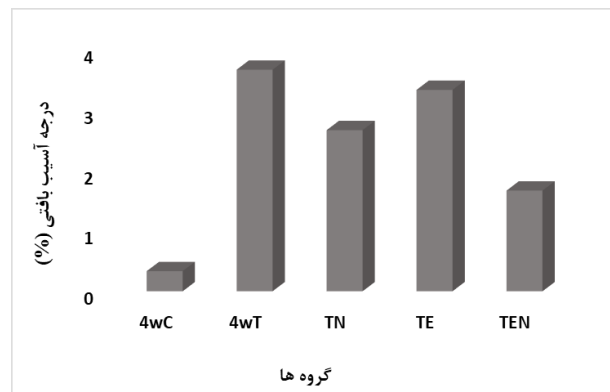
منبع تغییرات	میانگین مربعات	درجه آزادی	مجموع مربعات	F	ارزش P
بین گروهی	۵۹/۵۵۳	۶	۳۵۷/۳۲۰	۲۳/۲۲۹	۰/۰۰۱*
درون گروهی	۲/۵۶۴	۲۸	۷۱/۵۶۴		
کل		۳۴	۴۲۹/۱۰۴		

سطح معناداری $P \leq 0.05$ مجله علمی پزشکی
جنیدی شاپور

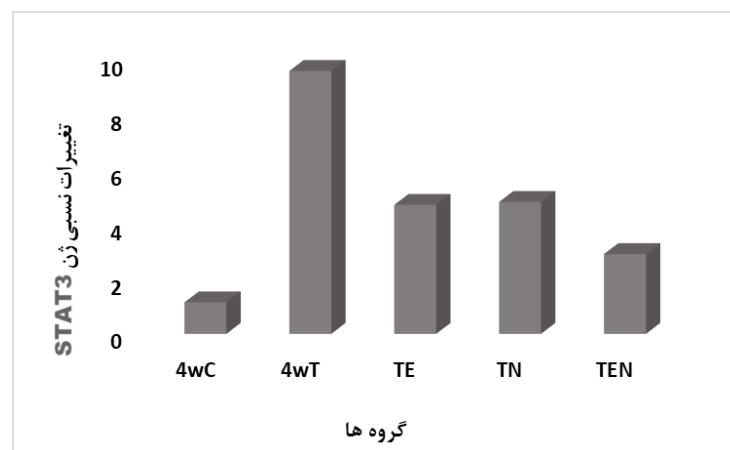
یافته‌ها

تحلیل واریانس یکطرفه برای حجم تومور در گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معناداری را نشان داد ($P=0.001$) (جدول شماره ۴). باتوجه به تصویر شماره ۱ اندازه تومور در گروه TE، TN در مقایسه با گروه 4WT کاهش یافته اما در گروه TEN در مقایسه با سایر گروه‌ها کاهش چشمگیر داشت ($P=0.001$) (جدول شماره ۵). در بررسی نتایج بین گروهی برای تغییرات بیان ژن STAT3 تفاوت معناداری مشاهده شد. ($P=0.001$) (جدول شماره ۶).

در جدول شماره ۳ یافته‌های توصیفی تحقیق ارائه شده است. جدول شماره ۴ نشان می‌دهد که بین میانگین حجم تومور در گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنادار وجود دارد ($P=0.001$). براساس نتایج حاصل از گروه‌ها نشان داد که حجم تومور در گروه 4WT نسبت به سایر گروه‌ها بیشتر بود. همچنین نتایج آزمون



تصویر ۱. میانگین اندازه تومور در گروه‌های مورد

مجله علمی پزشکی
جندی شاپور

تصویر ۲. مقایسه بیان ژن STAT3 در گروه‌های مورد مطالعه با گروه کنترل

مجله علمی پزشکی
جندی شاپور

جدول ۷. نتایج آزمون تعقیبی برای بیان ژن STAT3

گروه‌ها	میانگین \pm انحراف معیار	P
4wT	$0.7239 \pm 0.4586/18$	0.006^*
TE	1.1656 ± 3.5620	0.551
TN	0.9057 ± 3.6693	0.273
TEN	0.2430 ± 1.7657	0.019^*
TE	4.1895 ± 1.3686	0.186
TN	4.7892 ± 1.1553	0.073
TEN	6.6928 ± 0.7573	0.003^*
TN	1.4774 ± 0.1703	$1/000$
TEN	1.7962 ± 1.8609	0.996
TEN	1.9035 ± 0.9391	0.506

سطح معناداری $P \leq 0.05$ مجله علمی پزشکی
جندی شاپور

را به‌عنوان یکی از ژن‌های کلیدی در رشد و تکامل، تکثیر و بقای سلول‌های توموری می‌دانند [۳۵]. در پاسخ به سایتوکاین‌های التهابی نظیر STAT3 و اینترلوکین-۶ فسفوریله می‌شود. لئو و همکاران نیز نشان داده‌اند که اینترلوکین-۶ به‌طور مستقیم سبب فعالیت مبدل سیگنالینگ و فاکتورهای فعال‌کننده رونویسی STAT3 می‌شود که می‌تواند سبب نفوپلازی^{۳۳} و تشکیل تومور شود [۳۴]. در مورد سازوکار اثر عامل التهابی اینترلوکین ۶ در مسیرهای التهابی، لیپولوز و همکاران در تحقیقی بیان کردند که 6IL- از طریق گیرنده‌های خود در سطح سلول، سبب فعال شدن انکوژن STAT3 می‌شود و مهار STAT3، تغییرات مورفولوژیک و کاهش شکل‌گیری تومور را به همراه دارد بنابراین فعالیت STAT3 در تغییر شکل سلولی مهم و حیاتی است [۳۶]. اگرچه اندازه‌گیری سایتوکاین پیش‌التهابی 6IL- به‌عنوان محدودیت‌های اصلی این تحقیق محسوب می‌شود، اما به استناد یافته‌های فوق می‌توان گفت فعالیت STAT3 می‌تواند از طریق افزایش عامل پیش‌التهابی 6IL- باشد. براساس یافته‌های حاصل از تحقیق حاضر تمرینات تداومی با شدت متوسط باعث مهار فعالیت STAT3 و کاهش حجم تومور در گروه TE شد. فعالیت‌های ورزشی می‌تواند از طریق تعدیل سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، اثر ضدالتهابی داشته باشد [۳۷].

کاهش در بیان انکوژن STAT3 از طریق تمرینات ورزشی استقامتی، به‌عنوان یکی از سازوکارهای مؤثر تمرینات ورزشی هوازی به‌شمار می‌رود. لوز و همکاران در بررسی خود نشان دادند که تمرینات استقامتی تا حدودی می‌تواند سبب تغییر برخی از عوامل انکوژنی و مسیرهای پیام‌دهی شود [۳۸]. اگرچه در زمینه انجام تمرینات تداومی در زمینه مهار تومورهای مغزی یافته‌ها اندک است ولی نشان داده شده که تمرینات استقامتی می‌تواند سبب کاهش مهار فعالیت STAT3 و کاهش حجم تومور موش‌های مبتلا به سرطان سینه شود [۳۹، ۳۱]. درخصوص حفاظتی تمرین در مقابل تومورهای مغزی می‌توان به دو عامل و یا سازکار احتمالی تأثیر فعالیت بدنی به‌خصوص تمرینات استقامتی با شدت متوسط یعنی کاهش التهاب و بهبود سیستم ایمنی اشاره کرد [۴۰]. اما سازوکار کاهش حجم تومور به‌طور دقیق مشخص نشد و مسیر پیشنهاد شده در این پژوهش یک سازوکار احتمالی است.

نتایج پژوهش حاضر به‌طور کلی حاکی از اثرات مفید ورزش در پیشگیری و کاهش سرعت رشد تومور در موش‌های مبتلا به مغزی است. در این مطالعه، کاهش بیان ژن STAT3 و رشد تومور را ناشی از تأثیر گواژ نانو کورکومین به تنهایی و همراه با فعالیت ورزشی در گروه TEN، TN تأکیدی بر نقش ضدسرطانی کورکومین و تمرین تداومی با شدت متوسط در کندشدن رشد سرطان می‌باشند. احتمالاً ترکیب این دو مداخله با هم، اثر

همچنین نتایج حاصل از آزمون تعقیبی در جدول شماره ۷ نشان داد که گروه TEN با گروه 4WC و 4WT تفاوت معنادار است اما در گروه‌های TE، TN، تفاوت معناداری وجود ندارد ($P < 0/05$). گروه TE در مقایسه با دو گروه TN ($P = 1/000$) و TEN ($P = 0/996$) اختلاف معناداری مشاهده نشد (جدول شماره ۷). مقایسه بین دو گروه TEN و TN نیز نشان داد که بین این دو گروه نیز تفاوت معنادار وجود ندارد ($P = 0/506$). درحالی‌که میزان بیان ژن STAT3 در گروه TEN با گروه 4WC ($P = 0/019$) و گروه 4WT ($P = 0/002$) کاهش معناداری مشاهده شده است (جدول شماره ۷ و تصویر شماره ۲).

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۴ هفته تمرین تداومی با شدت متوسط به همراه مکمل نانوکورکومین موجب کاهش حجم تومور و مهار ژن STAT3 در گروه‌های TE، TN و TEN در بافت تومور موش‌های نر مبتلا به سرطان مغز شد. مقایسه بیان ژن STAT3 در گروه TEN که تمرینات هوازی و مکمل نانو کورکومین را به‌طور هم‌زمان مصرف می‌کردند کاهش معناداری نسبت به دو گروه TE و TN با گروه 4WT نشان داد؛ درحالی‌که هیچ تفاوت معناداری بین گروه‌های تمرین، گروه نانوکورکومین و گروه تمرین+نانوکورکومین مشاهده نشد (جدول شماره ۷). این نتایج حاکی از اثرات مثبت تمرینات هوازی و مکمل نانو کورکومین در سطح بافت تومور است [۳۱]. با توجه به افزایش بیان ژن STAT3 در گروه ۴ هفته تومور (4WT) نسبت سایر گروه‌های مورد مطالعه می‌توان ادعا کرد که مکمل نانوکورکومین و تمرین هوازی در مهار انکوژن STAT3 مؤثر بوده است.

در تحقیق کنونی، STAT3 در توالی‌های مختلف سیگنالینگ درگیر در تومور مغزی دخیل بوده که با افزایش بیان آن سلول را به سمت سرطانی شدن پیش می‌برد. فعالیت آن پس از مصرف نانوکورکومین و تمرین ورزشی حجم تومور و ژن مورد بررسی کاهش یافته و سرطان مهار شده است. مطالعات مختلف نشان می‌دهد که کورکومین با سرکوب پروتئین کیناز^{۲۱} (B K) و STAT3 از طریق سیگنال‌دهی پروتئین کیناز N ترمینال و مهار مسیر STAT3// JAK-6^{۲۲} موجب اتوفاژی، توقف تکثیر و بقای سلول‌های گلیوما بلاستوما و کاهش تهاجم می‌شود [۳۲-۳۴]. به‌عنوان میانجی پیامدهای مهمی در بیماری‌های بدخیم بوده که در ۷۰ درصد از انواع سرطان‌ها از جمله گلیوبلاستوما به‌طور ناخواسته افزایش یافته و به‌عنوان یک آنکو پروتئین عمل می‌کند. پیام‌رسانی مداوم آن در بیشتر موارد منجر به تنظیم پیش آنژیوژنیک و التهاب‌آور شده که در نهایت منجر به رشد تومور می‌شود [۳]. در تحقیق موراکامی و همکاران ژن STAT3

21. ATK

22. Signal transducer and activator of transcription 3/Janus kinase/interleukin-6)

23. NeoPlasia

این مقاله برگرفته از پایان نامه دکتری تخصصی خانم سعیده حاجی نجف در رشته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد با شماره 1124846797621871400162373688 است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی، روش‌شناسی، تحقیق و بررسی: سعیده حاجی نجف، حسین شیروانی، مهدی روزبهانی؛ ویراستاری و نهایی‌سازی: همه نویسندگان.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از کلیه افرادی که در پژوهشکده و آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) با این طرح همکاری کردند، قدردانی می‌شود.

مهاریشان در رشد تومور مغزی را چشمگیرتر می‌کند و می‌تواند یک پتانسیل مؤثرتر برای مهار عوامل و مکانیزم‌های التهابی از جمله مسیر STAT3/JAK/IL-6 باشد که با مهار بیان ژن‌های تومور از جمله STAT3 سبب کاهش تکثیر سلولی، متاستاز و حجم تومور شود [۴۱، ۶]. سنفت و همکاران رده‌های سلولی از گلیوبلاستوما مولتی‌فرم اولیه و عودکننده انسان را مورد مطالعه قرار داده و نشان دادند که کورکومین با مهار مسیر JAK/STAT3 باعث کاهش رشد سلولی، مهار مهاجرت و کاهش تهاجمی سلول‌های گلیوبلاستوما می‌شود [۴۲]. مشابه با تحقیق حاضر، زانوتو فیله و همکاران نشان دادند که کاشت C6 در مدل گلیومای موش، کورکومین باعث کاهش حجم تومور مغزی می‌شود [۴۳]. مشابه آن لیم و همکاران نیز نشان دادند که نانوکورکومین می‌تواند رشد تومور بدخیم گلیوبلاستوما را تا حدودی به دلیل کاهش فعالیت STAT3 مهار کند [۱۷]. دلفان و رمزی گزارش کردند که اثر هم‌افزایی ترکیب تمرین استقامتی و مکمل یاری کورکومین از طریق مهار مسیرهای التهابی منجر به کاهش رشد سلول‌های سرطانی پستان در موش‌های بال‌بسی می‌شود [۴۴]. به‌طور کلی، نتایج پژوهش حاضر، مزایای استفاده از تمرین هوازی تداومی به همراه مکمل یاری نانوکورکومین در نقش کمکی در درمان و کاهش سرعت رشد تومورهای مغزی بدخیم در مطالعات حیوانی را نشان می‌دهد؛ هرچند تا قطعی شدن این نتایج، انجام مطالعات آینده ضروری می‌باشد.

نتیجه‌گیری

باتوجه به محدودیت انجام تحقیق در نمونه‌های انسانی و انجام تحقیق در حوزه مطالعات حیوانی، به‌نظر می‌رسد تمرین تداومی با شدت متوسط، نانوکورکومین و همچنین ترکیبی از این دو مداخله می‌تواند نقش مؤثری در کاهش رشد تومور مغزی از طریق مهار و کاهش بیان ژن STAT3 در موش‌های مبتلا به گلیوبلاستوما مولتی‌فرم داشته باشد. و احتمالاً می‌تواند در افزایش چشمگیرتر تأثیرات مهارتی در کندشدن و مهار رشد سرطان نقش داشته باشد. یافته‌های این تحقیق می‌تواند تا حدودی جهت کمک به افراد مبتلا به گلیوبلاستوما که به‌طور هم‌زمان از ترکیب این دو مداخله استفاده می‌کنند به‌عنوان یک راهکار کمکی در کنار سایر روش‌های درمانی تأثیرگذار بر سرکوب ژن STAT3 قابل استفاده باشد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

در پژوهش حاضر کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد با کد IR.IAU.B.REC.1400.031 بررسی و تأیید شد.

حامی مالی

References

- [1] Polivka Jr J, Polivka J, Holubec L, Kubikova T, Priban V, Hes O, et al. Advances in experimental targeted therapy and immunotherapy for patients with glioblastoma multiforme. *Anticancer Res.* 2017; 37(1):21-33. [DOI:10.21873/anticancer.11285] [PMID]
- [2] Wu W, Klockow JL, Zhang M, Lafortune F, Chang E, Jin L, et al. Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance. *Pharmacol Res.* 2021; 171:105780. [DOI:10.1016/j.phrs.2021.105780] [PMID] [PMCID]
- [3] Sherry MM, Reeves A, Wu JK, Cochran BH. STAT3 is required for proliferation and maintenance of multipotency in glioblastoma stem cells. *Stem Cells.* 2009; 27(10):2383-92. [DOI:10.1002/stem.185] [PMID] [PMCID]
- [4] Cao Y, Lathia JD, Eyler CE, Wu Q, Li Z, Wang H, et al. Erythropoietin receptor signaling through STAT3 is required for glioma stem cell maintenance. *Genes Cancer.* 2010; 1(1):50-61. [DOI:10.1177/1947601909356352] [PMID] [PMCID]
- [5] Wei W, Tweardy DJ, Zhang M, Zhang X, Landua J, Petrovic I, et al. STAT3 signaling is activated preferentially in tumor-initiating cells in claudin-low models of human breast cancer. *Stem Cells.* 2014; 32(10):2571-82. [DOI:10.1002/stem.1752] [PMID]
- [6] Zhang LJ, Liu W, Gao YM, Qin YJ, Wu RD. The expression of IL-6 and STAT3 might predict progression and unfavorable prognosis in Wilms' tumor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 435(3):408-13. [DOI:10.1016/j.bbrc.2013.04.102] [PMID]
- [7] Kiuchi N, Nakajima K, Ichiba M, Fukada T, Narimatsu M, Mizuno K, et al. STAT3 is required for the gp130-mediated full activation of the C-myc gene. *J Exp Med.* 1999; 189(1):63-73. [DOI:10.1084/jem.189.1.63] [PMID] [PMCID]
- [8] Hirano T, Ishihara K, Hibi M. Roles of STAT3 in mediating the cell growth, differentiation and survival signals relayed through the IL-6 family of cytokine receptors. *Oncogene.* 2000; 19(21):2548-56. [DOI:10.1038/sj.onc.1203551] [PMID]
- [9] Chen Z, Han ZC. STAT3: A critical transcription activator in angiogenesis. *Med Res Rev.* 2008; 28(2):185-200. [DOI:10.1002/med.20101] [PMID]
- [10] Staton CA, Hoh L, Baldwin A, Shaw L, Globe J, Cross SS, et al. Angiopoietins 1 and 2 and Tie-2 receptor expression in human ductal breast disease. *Histopathology.* 2011; 59(2):256-63. [DOI:10.1111/j.1365-2559.2011.03920.x] [PMID]
- [11] Yeung YT, McDonald KL, Grewal T, Munoz L. Interleukins in glioblastoma pathophysiology: Implications for therapy. *Br J Pharmacol.* 2013; 168(3):591-606. [DOI:10.1111/bph.12008] [PMID] [PMCID]
- [12] Weissenberger J, Loeffler S, Kappeler A, Kopf M, Lukes A, Afanasieva TA, et al. IL-6 is required for glioma development in a mouse model. *Oncogene.* 2004; 23(19):3308-16. [DOI:10.1038/sj.onc.1207455] [PMID]
- [13] Yousef P, Rostami SH, Alizadeh Ghandfurosh N, Mohammadi S, Nikbakht M, Ghadyaninejad L, et al. [Study of STAT3 expression in different phases of patients with chronic myeloid leukemia (Persian)]. *Payavard Salamat.* 2019; 13(2):101-9. [Link]
- [14] Sun M, Su X, Ding B, He X, Liu X, Yu A, et al. Advances in nanotechnology-based delivery systems for Curcumin. *Nanomedicine.* 2012; 7(7):1085-100. [DOI:10.2217/nnm.12.80] [PMID]
- [15] Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin and cancer: An "old-age" disease with an "age-old" solution. *Cancer Lett.* 2008; 267(1):133-64. [DOI:10.1016/j.canlet.2008.03.025] [PMID]
- [16] Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of Curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009; 41(1):40-59. [DOI:10.1016/j.biocel.2008.06.010] [PMID] [PMCID]
- [17] Lim KJ, Maitra A, Bisht S, Eberhart C, Bar E. Using nanocurcumin to treat medulloblastoma and glioblastoma. *Cancer Res.* 2010; 70 Suppl(8):4440. [DOI:10.1158/1538-7445.AM10-4440]
- [18] Fong D, Yeh A, Naftalovich R, Choi TH, Chan MM. Curcumin inhibits the side population (SP) phenotype of the rat C6 glioma cell line: Towards targeting of cancer stem cells with phytochemicals. *Cancer Lett.* 2010; 293(1):65-72. [DOI:10.1016/j.canlet.2009.12.018] [PMID] [PMCID]
- [19] Zhuang W, Long L, Zheng B, Ji W, Yang N, Zhang Q, et al. Curcumin promotes differentiation of glioma-initiating cells by inducing autophagy. *Cancer Sci.* 2012; 103(4):684-90. [DOI:10.1111/j.1349-7006.2011.02198.x] [PMID] [PMCID]
- [20] Naksuriya O, Okonogi S, Schiffelers RM, Hennink WE. Curcumin nanoformulations: A review of pharmaceutical properties and preclinical studies and clinical data related to cancer treatment. *Biomaterials.* 2014; 35(10):3365-83. [DOI:10.1016/j.biomaterials.2013.12.090] [PMID]
- [21] Bisht S, Feldmann G, Soni S, Ravi R, Karikar C, Maitra A, et al. Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): A novel strategy for human cancer therapy. *J Nanobiotechnology.* 2007; 5:3. [DOI:10.1186/1477-3155-5-3] [PMID] [PMCID]
- [22] Lei C, Davoodi P, Zhan W, Chow PK, Wang CH. Development of nanoparticles for drug delivery to brain tumor: The effect of surface materials on penetration into brain tissue. *J Pharm Sci.* 2019; 108(5):1736-45. [DOI:10.1016/j.xphs.2018.12.002] [PMID]
- [23] Barakat LAA. In vitro and in vivo studies on the anticancer potential of Curcumin and Nanocurcumin. *Biochem Lett.* 2020; 16(1):79-89. [DOI:10.21608/blj.2020.146592]
- [24] Kruijsen-Jaarsma M, Révész D, Bierings MB, Buffart LM, Takken T. Effects of exercise on immune function in patients with cancer: A systematic review. *Exerc Immunol Rev.* 2013; 19:120-43. [Link]
- [25] Jia N, Zhou Y, Dong X, Ding M. The antitumor mechanisms of aerobic exercise: A review of recent preclinical studies. *Cancer Med.* 2021; 10(18):6365-73. [DOI:10.1002/cam4.4169] [PMID] [PMCID]
- [26] Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Effects and potential mechanisms of exercise training on cancer progression: A translational perspective. *Brain Behav Immun.* 2013; 30

- Suppl(0):S75-87. [DOI:10.1016/j.bbi.2012.05.001] [PMID] [PMCID]
- [27] Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *J Appl Physiol*. 2004; 96(6):2249-56. [DOI:10.1152/jappphysiol.01210.2003] [PMID] [PMCID]
- [28] Vijayakurup V, Thulasidasan AT, Shankar G M, Retnakumari AP, Nandan CD, Somaraj J, et al. Chitosan encapsulation enhances the bioavailability and tissue retention of Curcumin and improves its efficacy in preventing B[a]P-induced lung carcinogenesis. *Cancer Prev Res*. 2019; 12(4):225-36. [DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-18-0437] [PMID]
- [29] Al-Jarrah M, Matalka I, Al Aser H, Mohtaseb A, Smirnova IV, Novikova L, et al. Exercise training prevents endometrial hyperplasia and biomarkers for endometrial cancer in rat model of type1 diabetes. *J Clin Med Res*. 2010; 2(5):207-14. [DOI:10.4021/jocmr444e]
- [30] Swanson LW. Brain maps 4.0-Structure of the rat brain: An open access atlas with global nervous system nomenclature ontology and flatmaps. *J Comp Neurol*. 2018; 526(6):935-43. [DOI:10.1002/cne.24381] [PMID] [PMCID]
- [31] Gustafsson T, Rundqvist H, Norrbom J, Rullman E, Jansson E, Sundberg CJ. The influence of physical training on the angiopoietin and VEGF-A systems in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2007; 103(3):1012-20. [DOI:10.1152/jappphysiol.01103.2006] [PMID]
- [32] Forouzes F, Agharezaee N. [Review on the molecular signaling pathways involved in controlling cancer stem cells and treatment (Persian)]. *J Inflamm Dis*. 2018; 22(3):77-92. [DOI:10.29252/qums.22.3.77]
- [33] Sordillo LA, Sordillo PP, Helson L. Curcumin for the treatment of glioblastoma. *Anticancer Res*. 2015; 35(12):6373-8. [Link]
- [34] Leu CM, Wong FH, Chang C, Huang SF, Hu CP. Interleukin-6 acts as an antiapoptotic factor in human esophageal carcinoma cells through the activation of both STAT3 and mitogen-activated protein kinase pathways. *Oncogene*. 2003; 22(49):7809-18. [DOI:10.1038/sj.onc.1207084] [PMID]
- [35] Murakami T, Takigawa N, Ninomiya T, Ochi N, Yasugi M, Honda Y, et al. Effect of AZD1480 in an epidermal growth factor receptor-driven lung cancer model. *Lung Cancer*. 2014; 83(1):30-6. [DOI:10.1016/j.lungcan.2013.10.011] [PMID]
- [36] Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. An epigenetic switch involving NF-kappaB, Lin28, Let-7 MicroRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation. *Cell*. 2009; 139(4):693-706. [DOI:10.1016/j.cell.2009.10.014] [PMID] [PMCID]
- [37] Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: What is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev*. 2006; 12:6-33. [PMID]
- [38] Lunz W, Peluzio MC, Dias CM, Moreira AP, Natali AJ. Long-term aerobic swimming training by rats reduces the number of aberrant crypt foci in 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer. *Braz J Med Biol Res*. 2008; 41(11):1000-4. [DOI:10.1590/S0100-879X2008001100009] [PMID]
- [39] KazemiA, Agha-Alinejad H, Alizadeh SH, Shahbazi S, Amani-Shalamzari S. [The effect of endurance training on MiR-155 expression, STAT3 gene expression, and interleukin 6 protein in mice with breast cancer (Persian)]. *J Kerman Univ Med Sci* 2014; 21(1): 42-52. [Link]
- [40] Jensen W, Oechsle K, Baumann HJ, Mehnert A, Klose H, Bloch W, et al. Effects of exercise training programs on physical performance and quality of life in patients with metastatic lung cancer undergoing palliative chemotherapy--a study protocol. *Contemp Clin Trials*. 2014; 37(1):120-8. [DOI:10.1016/j.cct.2013.11.013] [PMID]
- [41] May P, Schniertshauer U, Gerhartz C, Horn F, Heinrich PC. Signal transducer and activator of transcription STAT3 plays a major role in gp130-mediated acute phase protein gene activation. *Acta Biochim Pol*. 2003; 50(3):595-601. [DOI:10.18388/abp.2003_3653] [PMID]
- [42] Senft C, Polacin M, Priester M, Seifert V, Kögel D, Weissenberger J. The nontoxic natural compound Curcumin exerts anti-proliferative, anti-migratory, and anti-invasive properties against malignant gliomas. *BMC Cancer*. 2010; 10:491. [DOI:10.1186/1471-2407-10-491] [PMID] [PMCID]
- [43] Zanutto-Filho A, Braganhol E, Edelweiss MI, Behr GA, Zanin R, Schröder R, et al. The curry spice curcumin selectively inhibits cancer cells growth in vitro and in preclinical model of glioblastoma. *J Nutr Biochem*. 2012; 23(6):591-601. [DOI:10.1016/j.jnutbio.2011.02.015] [PMID]
- [44] Delfan M, Ramzi F. [Efficient synergistic combination effect of endurance exercise with Curcumin on breast cancer progression through inflammatory pathway inhibition in BALB/C mice (Persian)]. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci*. 2021; 29(4):3648-57. [DOI:10.18502/ssu.v29i4.6497]