

**Research Paper**



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

Saeedeh Hajinajaf<sup>1</sup> , Hossein Shirvani<sup>2</sup> , Mehdi Roozbehani<sup>3</sup> , Alireza Khademi<sup>4</sup>

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 Nanocurcumin Supplementation on Stat3 Gene Expression in Mice With Glioblastoma Multiforme Brain Tumor (Persian)]. *Jundishapur Journal of Medical Sciences*. 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+nano-curcumin (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](mailto:shirvani.h2006@gmail.com)

## Extended Abstract

### Introduction

**G**lioblastoma 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 VO<sub>2max</sub> 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 nanocurcumin 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 هم زمان تمرینات تداومی باشدت متوسط و مکمل نانوکورکومین بر بیان ژن STAT3 در موش های مبتلا به تومور مغزی گلیوما بلاستومامولتی فرم

سعیده حاجی نجف<sup>۱</sup>، حسین شیروانی<sup>۲\*</sup>، مهدی روزبهانی<sup>۳</sup>، علیرضا خادمی<sup>۴</sup>

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران.
۲. مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (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.



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

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



## چیکیده

زمینه و هدف: تمرینات تداومی باشدت متوسط و استفاده از مکمل نانوکورکومین، پتانسیلی در جهت کنترل و کاهش تومورهای سیستم عصبی مرکزی، از جمله گلیومابلاستوما دارد. هدف پژوهش حاضر اثر هم زمان تمرینات تداومی باشدت متوسط و مکمل نانوکورکومین بر بیان ژن STAT3 در موش های مبتلا به تومور مغزی گلیومابلاستوما مولتی فرم است.

(وش برسی) در این پژوهش، ۳۵ سر موش نر نژاد ویستان بطور تصادفی به ۷ گروه ۵ تایی، کنترل پایه (BC) کنترل ۴ هفته (4WC)، کنترل سرطان پایه (BT)، کنترل سرطان ۴ هفته (4WT)، سرطان+تmerin (TE)، سرطان+نانوکورکومین (TN)، سرطان+تمرین+نانوکورکومین (TEN) تقسیم شدند. پس از تزریق سلول های سرطانی در قشر پیشانی حیوانات، با گاواز مکمل نانوکورکومین به میزان ۸۰ میلی گرم / کیلوگرم به مدت ۲۸ روز، ۵ روز در هفته، وارد برنامه اصلی تمرین تداومی باشدت متوسط بر روی نوار گردان به مدت ۴ هفته، ۳ روز در هفته با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه، ۲۵ تا ۴ دقیقه شدند. در پایان تومورها قربانی و داده ها جمع آوری شد.

(بافت ها) تمرینات تداومی باشدت متوسط به همراه مکمل نانوکورکومین به صورت معناداری باعث کاهش حجم تومور و بیان ژن STAT3 در گروه TEN شد ( $P < 0.05$ ). اما این کاهش در گروه های TE و TN معنادار نبود.

(نتیجه گیری) به نظر میرسد با کاهش بیان ژن STAT3 و اندازه تومور مغزی، ترکیب فعالیت تداومی شدت متوسط و مکمل نانوکورکومین در روند تومور بد خیم گلیومابلاستومای مولتی فرم نقش کمک درمانی داشته باشد.

(کلیدواژه ها) تمرینات تداومی شدت متوسط، مکمل نانوکورکومین، ژن STAT3، گلیومابلاستوما مولتی فرم

تاریخ دریافت: ۱۶ اسفند ۱۴۰۰

تاریخ پذیرش: ۳۱ اردیبهشت ۱۴۰۱

تاریخ انتشار: ۱۰ مرداد ۱۴۰۱

\* نویسنده مسئول:

حسین شیروانی

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

تلفن: +۹۸ ۰۲۶۵۵ ۴۸۰ ۷۳۵۵

ایمیل: shirvani.h2006@gmail.com

سینه مؤثر باشد.

القای آپوپتوز<sup>۷</sup>، مهار تکثیر چرخه سلولی، مکانیسم اصلی کورکومین در مرگ سلول‌های سرطانی است کورکومین با مکانیسم عمل خود در مهار رگزایی و متاباستاز و همچنین به عنوان یک ترکیب آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهاپی قوی، اثرات درمانی خود را در مهار سرطان اعمال می‌کند [۱۵]. بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که کورکومین مولکولی پلیوتربوپیک<sup>۸</sup> 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 راستافونگ و همکاران سلول‌های گلیومای 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 اتوفاژی<sup>۹</sup> مهار می‌کند [۱۹].

از مزایای دیگر استفاده از کورکومین، علاوه‌بر نداشتن اثر سمتی در دوزهای بالا برای سلول‌های سالم، می‌تواند با کاهش بیان پروتئین‌های دخیل در مقاومت دارویی چندگانه، نقش تعديل‌کننده 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<sup>۱۰</sup> ضعیف آن محدود است. امروزه کاربرد نانوذرات<sup>۱۱</sup> در زمینه رسانش داروهای مختلف به سبب افزایش زیست ماندگاری دارو و هدفمند کردن آن، مورد توجه محققین قرار گرفته است. این ذرات می‌توانند اتحال آبی داروهای با خاصیت آب‌گریزی نظری کورکومین را افزایش دهد. بنابراین انتقال دارویی بر پایه نانوذرات، ارائه بهتر مواد با خاصیت آب‌گریزی مانند کورکومین و رفع مشکل حلایت کم آن را در پی خواهد داشت [۲۱]. استفاده از نانوذرات حاوی کورکومین امکان به کارگیری مفیدتر این ترکیب در افزایش دارویانی 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 به ویژه گلیومابلاستوما باشد [۲۲].

برکات و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که نانوکورکومین<sup>۱۲</sup> می‌تواند مؤثرتر از کورکومین آزاد در سرکوب رده‌های سلولی

## مقدمه

سرطان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر در جهان است. برخی از سرطان‌ها از جمله گلیوبلاستوما مولتی فرم<sup>۱</sup> بدخیم‌ترین تومور اولیه مغزی در بزرگسالان است که سیستم عصبی مرکزی یعنی نخاع یا مغز را درگیر می‌کند [۱]. گلیوبلاستوما مولتی فرم با پیش‌آگهی ناخوشایند و داشتن پتانسیل بالا برای رشد، تهاجم، ناهمگونی ژنتیکی، محافظت از سد خونی مغزی و مقاومت در برابر درمان‌های استاندارد مانند جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی، دارای توانایی عود مجدد و مرگ‌ومیر بالایی است؛ بهطوری که بقای کلی بیماران بیش از ۱۵ ماه نیست [۲، ۳]. گلیوبلاستوما مولتی فرم‌ها از سلول‌هایی که بیانگر اصل و نسب آستروسیتی، عصبی یا هر دو آستروسیتی و عصبی هستند، تشکیل شده‌اند. گلیوبلاستوما می‌تواند از نو یا از آستروسیتومای درجه پایین نیز ایجاد شود [۴].

STAT3<sup>۵</sup> عضوی از خانواده فاکتورهای رونویسی (مبدل سیگنال و فعال کننده رونویسی) و یک تنظیم‌کننده رونویسی مهم در گلیوبلاستوما و تومورزایی است؛ بهطوری که مهار STAT3 با خاموش گرهای بیان ژنی shRNA<sup>۶</sup>‌های خاص باعث توقف تکثیر و بقای سلول‌های بنیادی گلیوبلاستوما GSC<sup>۷</sup>‌های می‌شود [۴، ۵]. 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 علاوه‌بر 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 به عنوان یک واسطه چند منظوره مهم، بسیاری از جنبه‌های آنژیوژن در سطح نسخه‌برداری را تنظیم می‌کند [۹]. بهطوری که بیان STAT3 و پیامرسانی مداوم آن در بیشتر موارد منجر به تنظیم افزایشی سیگنال‌های بیش آنژیوژنیک و رشد تومور می‌شود [۱۰]. یونگ و همکاران، واینبرگر و همکاران نشان دادند که بیماران مبتلا به گلیوبلاستومای 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 با توجه به نقش STAT3 در تکثیر و بقای سلولی، هدف‌گیری در درمان بیماران مبتلا به گلیوبلاستومای مقاوم می‌تواند مفید باشد [۱۳].

کورکومین<sup>۹</sup> ماده مؤثره زردچوبه و یک ترکیب پلی‌فنولی با حلایت آبی کم است [۱۴]. مطالعات نشان داده‌اند که کورکومین می‌تواند بر طیف وسیعی از سرطان‌ها مانند سرطان خون، مغز و

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

7. Apoptosis

8. Polytropic

9. Autophagy

10. Bioavailability

11. Nano Particles

12. Nano-Curcumin

سرطان انسانی باشد [۲۳].

سایر مطالعات نشان می‌دهد که نانوکورکومین می‌تواند باعث کاهش جمعیت سلول‌های سرطانی بینیادی 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 کارسینوژن‌ها بیشتر مطالعات بهصورت همه‌گیرشناسی انجام‌شده در این راسته مطالعات ورزشی و سرطان نشان می‌دهند که تمرينات ورزشی منظم می‌تواند سبب افزایش طول عمر بیماران سرطانی و کاهش مرگ‌ومیر ناشی از سرطان‌ها شود [۲۴]. تمرينات ورزشی هوازی یک ابزار غیردارویی مهم است که اثر ضدتوموری دارد و می‌تواند رشد تومور را کاهش دهد، به عنوان 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 باشدت متوسط و القای تومور مغزی بر بیان ژن STAT3 مطالعه‌ای انجام نشده اما نتایج پژوهش بتوف و همکاران در موش‌های مبتلا به سرطان پستان نشان دادند، تمرين هوازی به عنوان یک روش درمانی مناسب، می‌تواند رشد تومور را در گروه‌هایی که تمرين 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 [۲۸]. 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 تعديل خطر بروز و عود تومورهای سرطانی به‌ویژه گلیوبلاستوما را بررسی کرده باشند، محدود است. لذا این پرسش مطرح است که آیا اثر هم‌زمان تمرينات تداومی باشدت متوسط و مکمل نانوکورکومین می‌تواند باعث مهار آنکوئن STAT3 شود یا خیر؟

## روش بررسی

پژوهش حاضر از نوع تحریبی بوده و به شیوه میدانی و آزمایشگاهی انجام شده است. تعداد ۳۵ سرموش نرسالم نژاد ویستار ۸ هفتاهی با میانگین وزنی  $۲۲۳ \pm ۱۶/۹۹$  گرم از آنیستیتو پاستور خردباری و به اتفاق حیوانات دانشگاه منتقل شد. به صورت جداگانه در قفسه‌های پلی‌کربنات شفاف (هر ۵ رت در یک قفس) تحت شرایط آزمایشگاهی  $۲۲ \pm ۲$  درجه سانتیگراد و رطوبت نسبی ۵۵ درصد و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته قرار گرفتند. غذای استاندارد پلت و آب به صورت آزاد در اختیار رتها قرار داشت. پس از یک هفته آشناسازی با محیط آزمایشگاه و تمرين بر روی نوار گردان، موش‌ها به صورت 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+تمرين (TE)، گروه سرطان+نانوکورکومین (TN)، گروه سرطان+تمرين+نانوکورکومین (TEN) تقسیم شدند.

سلول‌های سرطانی C6 در گروه‌ها TE، TN، BT و 4WT 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 هر کدام شامل ۵ سرموش بودند. هیچ‌گونه فعالیتی تا زمان قربانی کردن حیوانات انجام نمی‌دادند. پس از گذشت یک هفته از القاء و تأیید سرطان در حیوانات، مکمل نانوکورکومین طبق مطالعه ویجایاکوروب و همکاران آماده‌سازی شد [۲۸]، که برای مدت ۲۸ روز، به مدت ۵ روز در هفته، با دز ۸۰ میلی‌گرم اکلیوگرم مکمل نانوکورکومین برای گروه‌های TEN و TN گلاؤز شد. همزمان پروتکل تمرينی 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 تمرينات هوازی تداومی را به مدت ۴ هفته، ۳ روز در هفته و با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه بر روی ترمیل انجام می‌دادند. مدت زمان تمرين 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 تمرين، پس از بی‌هوش شدن با محلول زایلزین و کتابیون قربانی شدند. بافت مغز آن‌ها بلافصله در ازت مایع فریز شد و در دمای -۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای انجام ادامه مراحل استخراج اسید ریبونوکلئیک<sup>۱۳</sup> به آزمایشگاه فرستاده شد. ژن STAT3 پس از استخراج اسید ریبونوکلئیک و ساخت مکمل دزوکسی ریبونوکلئیک اسید<sup>۱۴</sup> با استفاده از روش Real-time PCR اندازه‌گیری شد.

13. RiboNucleic Acid (RNA)

14. Complementary DeoxyriboNucleic Acid (cDNA)

# جندی شاپور

مجله علمی پژوهشی

جدول ۱. پروتکل تمرین هوازی تداومی بر روی نوار گردان

دوره تمرین	مرحله آشناسازی	ساعت (متر بر دقیقه)	مدت زمان (دقیقه در روز)	تکرار (روز در هفته)
۱۰ تا ۱۵	۳	۱۰ تا ۱۵	۳	
تزریق سلول سرطانی C6				
۱۸	اول	۲۵	۳	۳
۱۸	دوم	۳۰	۳	۳
۱۸	سوم	۳۵	۳	۳
۱۸	چهارم	۴۰		

مجله علمی پژوهشی  
جندی شاپور

شد. به منظور برداشتن اجزای پروتئینی محصول حاصل در ۴°C، ۱۰ دقیقه با دور ۱۲۰۰۰ سانتریفیوژ شد. سوپرنا坦ت برداشت و با نسبت ۱ به ۵ درصد با ایزول اولیه با کلروفورم مخلوط شد. محصول در ۴°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 ایزوبروپانول مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق رها و سپس در ۴°C، ۱۰ دقیقه با دور ۱۰۰۰۰ سانتریفیوژ شد. پلیت حاوی اسید ریبونوکلئیک در ۲۰۰۰۰ آب Free-RNAs حل شد. غلاظت اسید ریبونوکلئیک با استفاده از دستگاه نانو در اپ سنجیده و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ به ۱/۸ تا ۲ به عنوان تخلیص مطلوب تعریف شد. پس از استخراج اسید ریبونوکلئیک با خلوص و غلاظت 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 پرایمرهای بررسی بیان ژن STAT3 با RTq-PCR

برای آماده‌سازی پرایمرهای از آب م قطره حاوی پرایم ریوفیلیزه ۱۰ میکرولیتر، پرایمر جلویی<sup>۱۷</sup> و پرایمر معکوس<sup>۱۸</sup> ۰/۵ میکرولیتر، مکمل دزوکسی ریبونوکلئیک اسید ۱ و آب دپس<sup>۱۹</sup>

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

## کشت سلول‌های گلیوما

سلول‌های گلیوبلاستومای موشی رده C6 (مرکز ملی ذخایر ژنتیکی) تهیه شد. سلول‌های C6 در فلاسک در محیط ۳۰۰ میلی گرم/میلی لیتر استریتمایسین (داروسازی جابرین حیان) و ۲ میلی گرم/میلی لیتر تریپسین (داروسازی جابرین حیان) و ۲ گرم در لیتر سدیم بی‌کربنات ۱۰ درصد کشت داده شد. محیط کشت سلولی به حجم نهایی ۱۰۰۰ میلی لیتر، pH آن بر روی ۷/۱ تنظیم شد. مایع روبی پس از شستشو با بافر نمکی فسفات<sup>۱۶</sup> و محلول تریپسین-۲۵ EDTA-۱۰ FBS درصد و با محیط ۱۰ FBS درصد خنثی‌سازی شد. سپس محلول با ۱۲۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ و سلول‌ها جدا سازی شد. تراکم اولیه برای کشت سلول ۱۰۰۰۰۰ سلول/سانتی‌متر مربع در نظر گرفته شد. درنهایت برای شمارش و بقای سلولی از ۱۰ میکرولیتر رنگ تریپان بلو (۰/۴۰) درصد وزنی حجمی) و ۹۰ میکرولیتر از سوسپانسیون سلولی و لام نغوار 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 (کیاشن، آلمان) هموژن

- 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 PCR

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

مجله علمی پژوهشی  
جندی شاپور

GAPDH: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

بافتی و رنگآمیزی با هماتوکسیلین و اوزین مورد بررسی و تأیید بافت‌شناسی قرار گرفت. درجه‌بندی تومور به صورت ۱ تا ۴ درجه‌بندی شد. درجه ۴ بالاترین درجه آسیب و درجه ۱ کمترین میزان آسیب بافتی می‌باشد.<sup>[۳۰]</sup>

#### تهیه مکمل نانوکور کومین

برای آماده‌سازی نانوکور کومین از ۵۰۰ میلی‌گرم کیتوزان، ۵۰ میلی‌لیتر محلول اسید استیک ۲ درصد، کورکومین، اتانول (۱ میلی‌لیتر / میلی‌گرم) و ۱۵ میلی‌لیتر ۱ درصد وزنی سجومی 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 کورکومین به دست آمد. از نانوکور کومین تجاری ساخته شده اکسیر نانو سینا (تهران، ایران) به عنوان نمونه مقایسه‌ای کیفیت محصول استفاده شد. درنهایت پس از تهیه محصول برای هر حیوان ۸۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد.<sup>[۲۸]</sup>

#### روش آماری

تمامی داده‌ها به صورت میانگین و انحراف استاندارد توصیف شده‌اند. به منظور تعیین طبیعی بودن داده‌ها از آزمون کولموگروف سمیرنوف استفاده شد. همچنین همگنی واریانس‌ها با آزمون لون سنجیده شد. به منظور تعیین معنادار بودن تفاوت بین متغیرها در گروه‌ها از آزمون آماری آنوا 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 بیاژن به روش RT-PCR q با استفاده از محلول کیازول، اسید ریبونوکلئیک کل سلول‌ها طبق پروتکل سیناژن استخراج شد. کیفیت اسید ریبونوکلئیک‌های استخراج شده با دستگاه اسپکتروفوتometri مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت تهیه مکمل دزوکسی ریبونوکلئیک اسید تکرشته‌ای از پرایمر Oligo dt و آنزیم نسخه‌برداری معکوس پراسس پروتکل ABI Step One PCR در دستگاه PCR انجام شد. هر واکنش مربوطه انجام شد. هر واکنش سازنده انجام گرفت. چرخه‌های واکنشی طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. درجه سانتی گراد انجام شد. نمودار ذوب (ملتینگ) جهت بررسی درجه سانتی گراد انجام شد. از GAPDH<sup>[۲۰]</sup> به عنوان ژن مرجع STAT3 استفاده شد. میزان بیان ژن‌های کنترل و تجربی به صحت واکنش‌های PCR انجام شد. از ۰.۶۰ و ۰.۹۴ به عنوان ژن مرجع STAT3 ارجمند شد. میزان بیان ژن‌های کنترل و تجربی به صحت تأمین با هم اندازه گیری 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 گیلومابلاستوما C6 پس از بیهوده کردن موش‌ها با استفاده از کاتامین (۸۰ میلی‌گرم / کیلوگرم) وزیلزین (۱۰ میلی‌گرم / کیلوگرم) با ایجاد برش پوستی در ناحیه پشتی جمجمه و برداشتن پریوستوم براساس دستورالعمل سوانسون با استفاده از پمپ انفوژیون 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 دیجیتال اندازه گیری شد. پس از پردازش

#### 20. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

جدول ۳. توصیف شاخص‌ها در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	متغیر	میانگین ± انحراف معیار	
		زن STAT3	حجم تومور (میلی‌متر مکعب)
کنترل سالم پایه (BC)	-	۱±۰/۳۷۵۰	-
کنترل سالم ۴ هفته (4WC)	-	۱/۱۵۲۰±۰/۱۶۵۵	۰/۵۷۷۹±۰/۳۳۳۳
کنترل سرطان پایه (BT)	-	۸/۹۲۹۵±۱/۹۹۶۰	-
کنترل سرطان ۴ هفته (4WT)	-	۹/۶۱۰۶±۱/۶۱۲۵	۳/۶۶۷۹±۰/۵۷۷۹
سرطان تمرين (TE)	-	۴/۷۱۴۰±۲/۶۰۱۲	۴/۷۳۳۲±۰/۵۷۷۹
سرطان+نانوکور کومین (TN)	-	۴/۸۲۱۳±۲/۰۱۸۴	۴/۶۶۷۹±۰/۵۷۷۹
سرطان+تمرين+نانوکور کومین (TEN)	-	۲/۹۱۷۸±۰/۵۱۷۵	۱/۶۶۷۹±۰/۵۷۷۹

مجله علمی پژوهشی  
جندی شاپور

جدول ۴. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه 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	۰/۲۳۳۳	۱۰	۲۷/۳۳		
کل	۲۵/۳۳	۱۴			

\*سطح معناداری  $P \leq 0.05$ 

مجله علمی پژوهشی  
جندی شاپور

جدول ۵. نتایج آزمون تعقیبی توکی برای حجم تومور

گروه ها	میانگین ± انحراف معيار	P
4WT	۱۰/۰۰ ± ۳/۲۳۳	.۰/۰۰۱*
TE	۹/۰۰ ± ۳/۰۰۰	.۰/۰۰۱*
TN	۷/۰۰ ± ۲/۳۳۳	.۰/۰۰۱*
TEN	۴/۰۰ ± ۱/۳۳۳	ns
TE	۰/۳۳۳ ± ۱/۰۰۰	ns
TN	۳/۰۰ ± ۱/۰۰۰	ns
TEN	۶/۰۰ ± ۲/۰۰۰	.۰/۰۱*
TE	۲/۰۰ ± ۰/۶۶۶	ns
TEN	۳/۰۰ ± ۱/۰۰۰	ns
TEN	۵/۰۰ ± ۱/۶۶۷	.۰/۰۰۱*

\*سطح معناداری  $P \leq 0.05$ 

مجله علمی پژوهشی  
جندی شاپور

جدول ۶. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه 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		

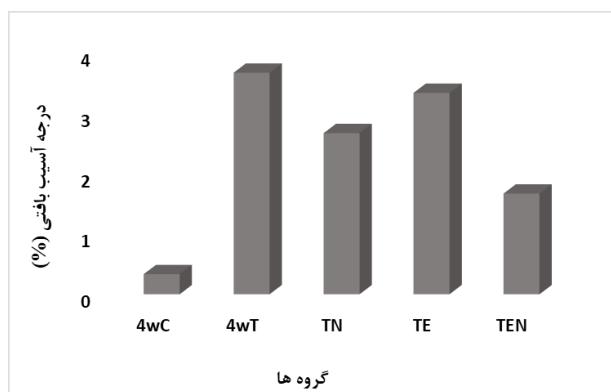
\*سطح معناداری  $P \leq 0.05$ 

مجله علمی پژوهشی  
جندی شاپور

تحلیل واریانس یک طرفه برای حجم تومور در گروههای مورد مطالعه تفاوت معناداری را نشان داد ( $P=0.001$ ) (جدول شماره ۴). با توجه 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 ( $P=0.01$ ) (جدول شماره ۵). در بررسی نتایج بین گروهی برای تغییرات بیان ژن STAT3 تفاوت معناداری مشاهده شد. ( $P=0.001$ ) (جدول شماره ۶).

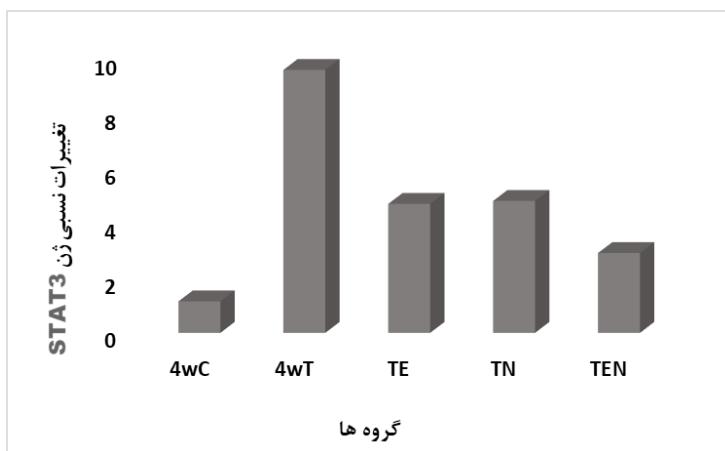
### یافته ها

در جدول شماره ۳ یافته های توصیفی تحقیق ارائه شده است. جدول شماره ۴ نشان می دهد که بین میانگین حجم تومور در گروههای مورد مطالعه تفاوت معنادار وجود دارد ( $P=0.01$ ). براساس نتایج حاصل از گروهها نشان داد که حجم تومور در گروه 4WT نسبت به سایر گروهها بیشتر بود. همچنین نتایج آزمون



محله علمی پژوهشی  
جندی شاپور

تصویر ۱. میانگین اندازه تومور در گروههای مورد



محله علمی پژوهشی  
جندی شاپور

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

جدول ۷. نتایج آزمون تعقیبی برای بیان زن STAT3

P	میانگین ± انحراف معیار	گروهها
.+/+.+	.+/7339±458/8	4wT
.+/+.+	.+/1656±3/5620	TE
.+/+.+	.+/90.57±3/6693	TN
.+/+.+	.+/2430±1/7657	TEN
.+/+.+	.+/8965±1/3686	TE
.+/+.+	.+/7892±1/1553	TN
.+/+.+	.+/6928±0/7573	TEN
+/000	.+/9724±0/1703	TN
.+/96	.+/7962±1/8609	TEN
.+/506	.+/9.35±0/9391	TEN

محله علمی پژوهشی  
جندی شاپور

سطح معناداری P≤0.05

را به عنوان یکی از زن‌های کلیدی در رشد و تکامل، تکثیر و بقای سلول‌های توموری می‌دانند [۳۵]. در پاسخ به سایتوکاین‌های التهابی نظریه STAT3 و اینترلوکین-۶ فسفوریله می‌شود. لتو و همکاران نیز نشان داده‌اند که اینترلوکین-۶ به طور مستقیم سبب فعالیت مبدل سیگنالینگ و فاکتورهای فعال‌کننده رونویسی STAT3 می‌شود که می‌تواند سبب نتیجه‌گذاری [۳۶] و تشکیل تومور شود [۳۷]. در مورد سازوکار اثر عامل التهابی اینترلوکین-۶ در مسیرهای التهابی، لپوپلوز و همکاران در تحقیقی بیان کردند که ۶IL-۶ از طریق گیرندهای 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 [۳۸]. اگرچه اندازه‌گیری سایتوکاین پیش‌التهابی ۶IL-۶ به عنوان محدودیت‌های اصلی این تحقیق محسوب می‌شود، اما با استناد یافته‌های فوق می‌توان گفت فعالیت STAT3 می‌تواند از طریق افزایش عامل پیش‌التهابی ۶IL-۶ 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 ضدالالتهابی داشته باشد [۳۹].

کاهش در بیان انکوژن STAT3 از طریق تمرینات ورزشی استقامتی، به عنوان یکی از سازوکارهای مؤثر تمرینات ورزشی هوایی به شمار می‌رود. لتو و همکاران در بررسی خود نشان دادند که تمرینات استقامتی تا حدودی می‌تواند سبب تغییر پرخی از عوامل انکوژنی و مسیرهای پیامدهای 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 [۳۱، ۳۹]. درخصوص حفاظتی تمرین در مقابل تومورهای مغزی می‌توان به دو عامل و یا سازکار احتمالی تأثیر فعالیت بدنی به خصوص تمرینات استقامتی با شدت متوسط یعنی کاهش التهاب و بهبود سیستم ایمنی اشاره کرد [۴۰]. اما سازوکار کاهش حجم تومور به طور دقیق مشخص نشد و مسیر پیشنهاد شده در این پژوهش یک سازوکار احتمالی است.

نتایج پژوهش حاضر 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 تأثیرگذار نانوکورکومین به تهابی و همراه با فعالیت ورزشی در گروه TEN، TN تأکیدی بر نقش پدرسربطی 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 ۴WC و ۴WT تفاوت معنادار است اما در گروه‌های TE، TN تفاوت معناداری وجود ندارد ( $P=0.05$ ). گروه TE در مقایسه با دو گروه TN ( $P=0.000$ ) و TEN ( $P=0.996$ ) اختلاف معناداری مشاهده نشد (جدول شماره ۷). مقایسه بین دو گروه TN نیز نشان داد که بین این دو گروه نیز تفاوت معنادار وجود ندارد ( $P=0.506$ ). در حالی که میزان بیان ژن STAT3 در گروه TEN با گروه ۴WC ( $P=0.019$ ) و گروه ۴WT ( $P=0.002$ ) کاهش معناداری مشاهده شده است (جدول شماره ۷ و تصویر شماره ۲).

## بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۴ هفته تمرین تداومی باشد متوسط به همراه مکمل نانوکورکومین موجب کاهش حجم تومور و مهار ژن STAT3 در گروه‌های TE، TN و در TEN بافت تومور موش‌های نرم مبتلا به سرطان مغز شد. مقایسه بیان ژن STAT3 در گروه TEN که تمرینات هوایی و مکمل نانوکورکومین را به طور همزمان مصرف می‌کردند کاهش معناداری نسبت به دو گروه TE و TN با گروه ۴WT نشان داد؛ در حالی که هیچ تفاوت معناداری بین گروه‌های تمرین، گروه نانوکورکومین و گروه تمرین+نانوکورکومین مشاهده نشد (جدول شماره ۷). این نتایج حاکی از اثرات مثبت تمرینات هوایی و مکمل نانوکورکومین 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 هوایی در مهار انکوژن STAT3 مؤثر بوده است.

در تحقیق کنونی، STAT3 در توالی‌های مختلف سیگنالینگ در گیر 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 B K و STAT3 از طریق سیگنال‌دهی پروتئین کیناز N ترمینال و مهار مسیر IL-6 JAK//STAT3 موجب اتوفازی، توقف تکثیر و بقای سلول‌های گلیومابلاستوما و کاهش تهاجم می‌شود [۳۲-۳۴].

STAT3 به عنوان میانجی پیامدهای مهمی در بیماری‌های بدخیم بوده که در ۷۰ درصد از انواع سرطان‌ها از جمله گلیومابلاستوما به طور ناخواسته افزایش یافته و به عنوان یک آنکوپروتئین عمل می‌کند. پیامرسانی مدوام آن در بیشتر موارد منجر به تنظیم پیش آنژیوژنیک و التهاب‌آور شده که درنهایت منجر به رشد تومور می‌شود [۳۵]. در تحقیق موراکامی و همکاران ژن STAT3

### 2.1. ATK

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

این مقاله برگرفته از پایان نامه دکتری تخصصی خانم سعیده حاجی نجف در رشته فیزیولوژی ورزشی **دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد** با شماره ۱۱۲۴۸۴۶۷۹۷۶۲۱۸۷۱۴۰۰۱۶۲۳۷۳۶۸۸ است.

### مشارکت نویسندها

مفهوم سازی، روش‌شناسی، تحقیق و بررسی: سعیده حاجی نجف، حسین شیروانی، مهدی روزبه‌نی؛ ویراستاری و نهایی سازی: همه نویسندها.

### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندها، این مقاله تعارض منافع ندارد.

### تشکر و قدردانی

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

مهرایشان 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]. سنت و همکاران رده‌های سلولی از گلیوبلاستوما مولتی فرم اولیه و عود کننده 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، زانتو فیله و همکاران نشان دادند که کاشت C6 در مدل گلیومی 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 تمرين استقامتی و مکمل یاری کورکومین از طریق مهار مسیرهای التهابی منجر به کاهش رشد سلول‌های سرطانی پستان در موش‌های بالبسی می‌شود [۴۴]. به طور کلی، نتایج پژوهش حاضر، مزایای استفاده از تمرين 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 تمرين تداومی باشد 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 گلیوبلاستومای مولتی فرم داشته باشد. و احتمالاً می‌تواند در افزایش چشمگیرتر تأثیرات مهاری در کنده‌شدن و مهار رشد سرطان نقش داشته باشد. یافته‌های این تحقیق می‌تواند تا حدودی جهت کمک به افراد مبتلا به گلیوبلاستوما که به طور هم‌zman از ترکیب این دو مداخله استفاده می‌کنند به عنوان 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. [\[DOI:10.21873/anticanres.11285\]](#) [\[PMID\]](#)
- [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, Twardy 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, Agarwal 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 in 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](https://doi.org/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/japplphysiol.01210.2003](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.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](https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-18-0437)] [PMID]
- [29] Al-Jarra 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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/japplphysiol.01103.2006](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01103.2006)] [PMID]
- [32] Forouzesh F, Aghazaei 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](https://doi.org/10.29252/qums.22.3.77)]
- [33] Sordillo LA, Sordillo PP, Nelson 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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.10.011)] [PMID]
- [36] Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. An epigenetic switch involving NF- $\kappa$ B, 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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1590/S0100-879X2008001100009)] [PMID]
- [39] Kazemi A, 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](https://doi.org/10.1016/j.cct.2013.11.013)] [PMID]
- [41] May P, Schniertshauer U, Gerhardt 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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-491)] [PMID] [PMCID]
- [43] Zanotto-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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.18502/ssu.v29i4.6497)]