

مقاله اصلی

تأثیر ۶ هفته تمرین بر روی نوار گردان به همراه مصرف جنیستین بر بیان ژن iNOS و Cdc2 در موش های بلب سی مبتلا به سرطان پستان

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۱۰ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۸/۱۰

خلاصه

مقدمه: هدف پژوهش بررسی تأثیر ۶ هفته تمرین بر روی نوار گردان به همراه مصرف جنیستین بر بیان ژن iNOS و Cdc2 در موش های بلب سی مبتلا به سرطان پستان بود. **روش کار:** در این مطالعه بنیادی، تجربی که روی ۴۰ سر موش ماده Balb/C انجام شد، بعد از القاء سرطان پستان، موش ها به صورت تصادفی به ۴ گروه ۱۰ تایی موش های سرطانی، موش های سرطانی به همراه یک دوره تمرین روی نوار گردان، موش های سرطانی به همراه مصرف مکمل جنیستین و موش های سرطانی به همراه یک دوره تمرین روی نوار گردان و مصرف مکمل جنیستین تقسیم شدند. گاوژ مکمل خوراکی جنیستین بین ۱۰۰ الی ۱۵۰ میکرولیتر، روزانه ۵ روز در هفته، به مدت شش هفته اجراء گردید. تمرین روی نوار گردان با سرعت ۲۰ متر در دقیقه، شیب صفر درصد به مدت ۳۰ دقیقه در روز، ۵ بار در هفته به مدت ۶ هفته اجراء گردید. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه گیری های مکرر استفاده شد.

نتایج: نتایج نشان داد اثر اصلی تمرین روی نوار گردان و اثر اصلی مصرف مکمل جنیستین بر بیان ژن ها در موش های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان، از نظر آماری معنی دار می باشد ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: فعالیت ورزشی و مصرف جنیستین از طریق کاهش بیان ژن iNOS و CDC-2 در موش های بلب سی القا شده با سرطان پستان، عملاً از پیشرفت سرطان جلوگیری می کند.

کلمات کلیدی: تمرین هوازی، مکمل جنیستین، iNOS، Cdc2، موش های alb/c سرطان پستان

سیده زهرا حاجی آقایی^۱

ساناز میرزایان شانجانی^{۲*}

زهرا افشارمند^۳

یاسر کاظم زاده^۳

^۱گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

^۲گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران (نویسنده مسئول)

^۳گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

Email: Sanaz.Mirzayan@iau.ac.ir

مقدمه

سرطان به عنوان عامل اصلی مرگ و مانع مهمی برای افزایش امید به زندگی در هر کشوری از جهان شناخته می‌گردد (۱). بر اساس برآورد سازمان بهداشت جهانی (WHO) در سال ۲۰۱۹، سرطان به عنوان اولین یا دومین عامل مرگ تا قبل از ۷۰ سالگی در ۱۱۲ از ۱۸۳ کشور جهان است و در ۲۳ کشور دیگر رتبه سوم یا چهارم را به خود اختصاص داده است (۲). سرطان پستان به علت تکثیر غیر طبیعی سلول‌های بافت پستان، که عمدتاً در مجاری انتقال دهنده شیر و غدد سازنده شیر رخ می‌دهد، ایجاد می‌شود (۳) و دومین علت شایع مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان در این گروه سنی (سالانه ۴۴۸۰۰ مورد مرگ) در سراسر جهان است (۴). در این سرطان، رشد کنترل نشده سلول‌های غیر طبیعی، در بافت‌های مختلف قفسه سینه و بافت‌های غیر غده‌ای مشاهده می‌شود (۵). یک برنامه تمرینی مناسب با ساختارهای فردی افراد مبتلا به سرطان، یک استراتژی خوب برای جلوگیری از تشدید علائم سرطان و بهبود کیفیت زندگی است، و از این طریق به بیماران در طول درمان کمک می‌کند. بنابراین شواهد متقاعد کننده و قابل پذیرشی وجود دارد که تمرین ورزشی یک استراتژی قابل اعتماد برای افزایش بهبود شرایط فیزیکی و روانی افراد مبتلا به سرطان پستان است (۶). تمرینات ورزشی همچنین یک مداخله ثابت برای این بیماران، به جهت بهبود نتایج فیزیولوژیکی و عملکردی همراه با بهبود کیفیت زندگی و کاهش سمیت‌های درمانی در طول و پس از درمان است (۷). و می‌تواند انگیزه بیماران سرطانی را برای تغییر سبک زندگی، بهبود آمادگی هوازی و عملکرد بدنی، کنترل خستگی و بهبود کیفیت زندگی، افزایش دهد. مطالعات نشان داده است که تمرین هوازی در هر دو وضعیت پیش و پس از تشخیص

سرطان، به کاهش پیشرفت آن و یا به تاخیر انداختن سرطان منجر می‌شود. چندین عامل بیولوژیکی با اثرات مثبت تمرینات هوازی بر رشد، پیشرفت و کاهش عوارض سرطان مرتبط می‌باشند (۸). به دلیل پیچیدگی سرطان پستان و عوارض جانبی آن اعم از فیزیولوژیکی و روانی، یک رویکرد منفرد برای درمان کافی نیست. بنابراین روش‌های درمانی گسترده‌ای مورد بررسی هستند، که می‌توان به چند مورد اشاره کرد، از جمله طب سوزنی، ماساژ درمانی، فیزیوتراپی، استفاده از مکمل‌های درمانی و ... که معمولاً با یا بدون انجام فعالیت‌های ورزشی اجرا می‌شوند (۹).

در سال‌های اخیر توجه زیادی به نقش سویا و ایزوفلاون‌های آن و اثرات آن در کاهش خطر ابتلا به سرطان‌ها به‌ویژه سرطان پستان شده است. ایزوفلاون‌های سویا دارای خواص شبه استروژنیک می‌باشد که توانایی اتصال به گیرنده‌های استروژن را دارد. عمده‌ترین ایزوفلاون‌های سویا عبارتند از جنیستین، دیادزئین و گلیستین، که به ترتیب حدود ۵۰ تا ۵۵ درصد، ۴۰ تا ۴۵ درصد و ۵ تا ۱۰ درصد از ایزوفلاون‌های سویا را تشکیل می‌دهند. میزان شیوع پایین سرطان پستان در کشورهای شرق آسیا از جمله ژاپن سبب ایجاد علاقه برای تحقیق در این کشورها، در مورد نقش احتمالی سویا در کاهش شیوع سرطان پستان شد (۱۰).

ژن‌های متعددی در روند پیشرفت سرطان دخیل هستند. $iNOS$ یکی از آن ژن‌های مربوطه می‌باشد. نیتریک اکسید یک مولکول زیستی فعال با عمر کوتاه است که بر بسیاری از عملکردهای حیاتی بدن تاثیر می‌گذارد. این ماده بسیار ناپایدار و دارای نیمه عمر بین ۱ تا ۵ ثانیه در انسان است (۱۱). در بافت‌های مختلف این گاز رادیکال آزاد به طور درون‌زا از

ال آرژنین و اکسیژن، توسط خانواده‌ای از آنزیم‌ها به نام NOS تولید می‌شود (۱۲). اگرچه نیتریک اکساید به هموستاز مرتبط است، اما ممکن است بر تکثیر سلولی، متاستاز، نگهداری و تجدید سلول‌های بنیادی سرطانی، مقاومت در برابر شیمی درمانی، ریز محیط تومور و رگ‌زایی، با توجه به غلظت و زمان آن تاثیر بگذارد. در مطالعات قبلی گزارش‌های متناقضی هست که هم اثرات مثبت و هم اثرات منفی تولید نیتریک اکساید را در سرطان‌زایی توصیف کرده است به طوری که برخی گزارش‌ها نقش سایتوکسیک نیتریک اکساید را نشان دادند و برخی نقش محافظتی آن را گزارش کردند (۱۳).

نیتریک اکساید نقش چند جانبه‌ای را در سلول‌های سرطانی و تومورها، با اثرات جانبی و ضد توموری وابسته به غلظت ایفا می‌کند. نشان داده شده است که بسته به غلظت تومور مورد نظر، اثرات موافق و مخالفی با تومور را دارد به طوری که سطح پایین نیتریک اکساید مستعد رشد سلولی و پاسخ-های ضد آپوپتوزی است، در حالی که سطح بالای NO احتمالا باعث توقف چرخه سلولی و آپوپتوز می‌شود (۱۴).

انجام فعالیت‌های ورزشی در پیشگیری از ابتلا به سرطان پستان موثر است. دستورالعمل‌های کنونی کالج پزشکی ورزشی، حداقل ۳ بار در هفته به مدت ۳۰ دقیقه انجام تمرینات هوازی با شدت متوسط و ۲ جلسه در هفته انجام تمرینات مقاومتی را با ۸ تا ۱۵ تکرار با ۶۰ درصد ۱ تکرار بیشینه برای مبتلایان به سرطان پیشنهاد می‌کند (۱۵). مشاهده کردند که تمرین ورزشی به طور معنی‌داری غلظت آنزیم iNOS را کاهش می‌دهد و منجر به کاهش تولید نیتریک اکساید می‌شود (۱۶).

جنیستین اثرات پلی‌تروپیک از جمله مهار چرخه سلولی، القای آپوپتوز سلولی، سرکوب متاستاز، رگ‌زایی و تعدیل استرس اکسیداتیو را در مدل‌های سرطان پستان دارد (۱۷). ایزوفلاون‌های جنیستین و دایدزین بیان iNOS و تولید نیتریک اکساید، را البته بسته به دوز مورد استفاده مهار می‌کنند، ایزوفلاون‌ها همچنین از فعال شدن فاکتورهای مثل STAT و NF-kb که فاکتورهای رونویسی مهمی برای تولید نیتریک اکساید سنتز القایی می‌باشند، جلوگیری می‌کنند (۱۸).

پروتئین کنترل تقسیم سلولی ۲ (Cdc-2) در تنظیم چرخه سلولی پستانداران، نقش اصلی ایفا می‌کند. محصولات ژن Cdc-2 در سلول‌های پستانداران یک پروتئین کیناز است که با خانواده‌ای از پروتئین‌های سلولی به نام سیکلین تعامل دارد. پروتئین Cdc-2 با سیکلین‌ها در مرحله G، تعامل دارد که به عنوان یک سیگنال شروع برای توسعه رویدادهایی است که به تکثیر DNA منتهی می‌شود (۱۹). سرطان تقسیم سلولی کنترل نشده است. در یک ارگانیزم بزرگ و چند سلولی تقسیم سلولی کنترل نشده به زودی منجر به توده‌های بزرگی از سلول‌ها، با رشد سریع می‌شود که باعث آسیب رساندن قابل توجهی به بافت‌های اطراف می‌شود. بنابراین CDK2 نقش کلیدی در چرخه سلولی، همانندسازی DNA و حتی آسیب به آن دارد و نشانگرهای زیستی متعدد می‌توانند نشان دهنده افزایش فعالیت CDK2 باشند در برخی از سرطان‌ها حساسیت خاصی برای مهار این فاکتور وجود دارد (۲۰). تغییرات در فعالیت CDK2 ممکن است منجر به تکثیر کنترل نشده سلول‌های تومور شود که مشخصه تومورهای بدخیم است (۲۱). کینازهای شبه CDC-2 یعنی CLK 1-4 در

تنظیم انواع ژن‌ها نقش دارند. فعالیت آنها به فرآیندهای سلولی مهم مانند تکثیر، تمایز، آپوپتوز، مهاجرت و تنظیم چرخه سلولی کمک می‌کند بیان غیر طبیعی CLK ها می-تواند منجر به سرطان شود. بنابراین مهار این فاکتورها ممکن است یک استراتژی درمانی مفید باشد (۲۲).

۲. روش یافته ها

در این مطالعه بنیادی، تجربی که روی ۴۰ سر موش ماده Balb/C انجام شد، بعد از القاء سرطان پستان، موش‌ها به صورت تصادفی به ۴ گروه ۱۰ تایی شامل: موش‌های سرطانی (Model)، موش‌های سرطانی به همراه یک دوره تمرین روی نوارگردان (Model + Treadmill)، موش‌های سرطانی به همراه مصرف مکمل جنیستئین (Model + Genistein) و موش‌های سرطانی به همراه یک دوره تمرین روی نوارگردان و مصرف مکمل جنیستئین (Model + Treadmill + Genistein) تقسیم شدند. موش‌ها در دمای محیط 23 ± 3 و رطوبت محیط 50 ± 10 نگهداری می‌شدند. غذای حیوانات شامل آب و غذای مخصوص موش‌ها به شکل آزاد بوده است که تا پایان کار در دسترس آنها قرار گرفت. مدت زمان خواب و بیداری موش‌ها به صورت ۱۲ ساعت در محیط تاریک و ۱۲ ساعت در روشایی بوده است. گاوآژ مکمل خوراکی جنیستئین بین ۱۰۰ الی ۱۵۰ میکرولیتر، روزانه ۵ روز در هفته، به مدت شش هفته اجراء گردید. تمرین روی نوارگردان روی تردمیل جوندگان موتوردار با سرعت ۲۰ متر در دقیقه، شیب ۰ درصد به مدت ۳۰ دقیقه در روز، ۵ بار در هفته به مدت ۶ هفته اجراء گردید. در پایان مطالعه، خون‌گیری از قلب موش‌ها انجام شد و هم‌چنین از بافت تومور پستان نیز برای بررسی میزان بیان ژن‌های iNOS, cdc2 استفاده شد. میزان بیان ژن‌های مورد بررسی

نیز با روش Real-time PCR ارزیابی شد. جهت بررسی تغییرات بیان ژن‌های مورد بررسی موش‌ها در طول دوره مطالعه و در گروه‌های مورد بررسی از آنالیز واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد.

روش ایجاد مدل

تعداد ۴۰ موش با میانگین وزنی (۳۰-۱۶) گرم از مرکز حیوانات آزمایشگاهی موسسه پاستور خریداری شد. ایجاد القای مدل با رده سلولی T4 بر روی موش‌های بальسی صورت گرفت بدین صورت که تعداد $5 \times 1,000,000$ سلول به صورت زیر جلدی در ناحیه پشت تزریق شد پروتکل تمرینی تردمیل: پس از یک هفته سازگاری، موش‌ها به تدریج با پروتکل تمرین آشنا شدند. حیوانات آموزش دیده با تردمیل روی تردمیل جوندگان موتوردار (تجهیز گستر امید ایرانیان) با سرعت ۲۰ متر در دقیقه، شیب ۰ درصد به مدت ۳۰ دقیقه در روز، ۵ بار در هفته به مدت ۶ هفته قرار گرفتند. موش‌های گروه کنترل برای مدت کوتاهی (۵ دقیقه) دو بار در هفته روی تردمیل ثابت قرار گرفتند تا اثرات غیرورزشی پروتکل تمرین (مانند دست زدن، استرس، تجهیزات جدید) کنترل شود.

روش تهیه مکمل

معمولاً عصاره‌هایی که تهیه می‌گردد یا به صورت هیدروالکل می‌باشد یا بسته به آن ماده موثره که کدامیک از حالت‌های آبی یا هیدروالکلی است، عصاره‌گیری می‌شود. ماده موثره (از گیاهی برداشت نشده و بصورت مستقیم تهیه می‌شود) در این پژوهش جنیستئین می‌باشد که از شرکت سیگما انگلستان UK تهیه شده است و از طریق گاوآژ به موش‌ها که از گونه بальسی هستند داده می‌شود. جنیستئین که ماده موثره در این کار پژوهشی می‌باشد براساس شماره کُدی که بر روی پک‌ها

آن نوشته شده با ماده‌ی مربوط به خودش رقیق می‌گردد که معمولاً آن ماده DMSO نام دارد، که همانند ضد یخ می‌باشد، که منجر به تبدیل به ماده‌ی غلیظی می‌شود که به آن در اصطلاح استوک می‌گویند. استوک غلیظ‌تر از آن است که بتوان بصورت مستقیم به موش‌ها داده شود، بنابراین برای هر بار مصرف بایستی میزان دوز مشخصی که برای آن وعده مصرف می‌شود، آماده گردد.

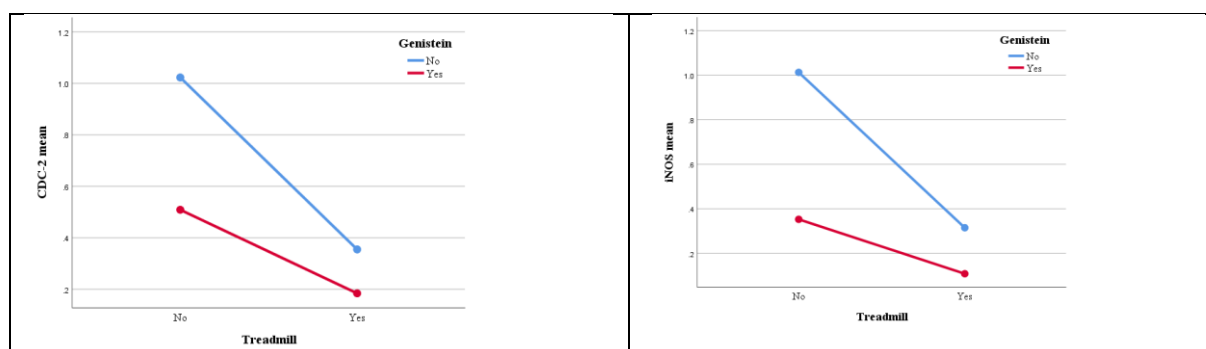
۳. یافته‌ها

نتایج نشان داد میانگین وزن بدن موش‌های گروه Model در طول دور مطالعه، روند کاهشی داشته در حالی که میانگین

وزن بدن موش‌های گروه Model + Treadmill + Genistein روند صعودی داشته است. همچنین، مقادیر چولگی (کجی) و کشیدگی وزن بدن موش‌ها در تمام گروه-ها و در تمام مراحل اندازه‌گیری، در محدوده ۲- تا ۲+ قرار دارد که نشان دهنده نرمال بودن توزیع وزن موش‌های مورد مطالعه می‌باشد. مقدار P آزمون شاپیرو-ویلک در تمام گروه‌ها و در تمام مراحل اندازه‌گیری بیش از ۰/۰۵ می‌باشد و لذا بیان ژن‌های مورد مطالعه در موش‌های مورد مطالعه دارای توزیع نرمال می‌باشد ($P > 0.05$).

جدول ۱. اثرات اصلی و متقابل تمرین روی نوارگردان و مکمل جنیستین بر بیان ژن‌های مورد بررسی در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان

ژن	اثر	اثر	اثر متقابل
	تمرین روی نوارگردان	مکمل جنیستین	تمرین روی نوارگردان و مکمل جنیستین
CDC-2	$F = 26/127$	$F = 12/430$	$F = 3/126$
	$df = 1$	$df = 1$	$df = 1$
	$P = 0/001^*$	$P = 0/008^*$	$P = 0/115$
	$\eta^2 = 0/766$	$\eta^2 = 0/608$	$\eta^2 = 0/281$
iNOS	$F = 56/921$	$F = 48/161$	$F = 3/192$
	$df = 1$	$df = 1$	$df = 1$
	$P < 0/001^*$	$P < 0/001^*$	$P = 0/117$
	$\eta^2 = 0/877$	$\eta^2 = 0/858$	$\eta^2 = 0/262$



نمودار ۱. اثر تمرین روی نوار گردان و مکمل جنیستین بر بیان ژنهای مورد بررسی در موش های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان

منجر به کاهش میانگین CDC-2، iNOS شده است. تمرین ورزشی منجر به کاهش بیان iNOS در موش های بالبی بعد از القاء سرطان پستان شد. نتیجه به دست آمده با نتایج بسیاری از مقالات در دسترس در این حوزه همسو و با تعدادی نا همسو می باشد. مطالعات متعددی، تاثیر انواع مختلف تمرینات ورزشی را بر تولید نیتریک اکساید و نیتریک اکساید سنتاز بررسی کرده اند، به طوری که تئوری این مکانیسم به خوبی شناخته شده است، اما ارتباط میان فعالیت های ورزشی با شدت و مدت های متفاوت و تولید نیتریک اکساید در افراد کمتر بررسی شده و موضوعی بحث برانگیز است. سمرارو و همکاران ۲۰۲۲ نشان دادند که فعالیت ورزشی منظم تعادل بین ترکیبات اکسیداتیو و آنتی اکسیدانی را تغییر می دهد و سایتوکین های پیش التهابی را کاهش می دهد از طرفی دیگر فعال شدن سیستم ایمنی به واسطه سایتوکین های پیش التهابی با بیان NOS2 (نیتریک اکساید سنتاز القایی) و تولید نیتریک اکساید بیشتر همراه است (۲۳). در حالی که، برخی از مطالعات اثرات مثبت نیتریک اکساید را نشان می دهند، برخی دیگر بیان نیتریک اکساید سنتاز القایی (iNOS) را با پیشرفت تومور، در طیفی از تومورهای مختلف از جمله کولون، پستان، تخمدان،

نتایج نشان داد اثر اصلی تمرین روی نوار گردان بر بیان ژن ها در موش های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان، از نظر آماری معنی دار می باشد ($P < 0.05$). به عبارت دیگر، صرف نظر از مصرف مکمل جنیستین، تمرین روی نوار گردان به تنهایی منجر به کاهش میانگین CDC-2، iNOS شده است. به عنوان مثال، مجذور اتا نشان داد که اثر تمرین روی نوار گردان حدود ۷۷ درصد از تغییرات CDC-2 را تبیین می نماید. از طرف دیگر، اثر اصلی مصرف مکمل جنیستین بر بیان ژن ها در موش های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان، از نظر آماری معنی دار می باشد ($P < 0.05$). به عبارت دیگر، صرف نظر از اثر تمرین روی نوار گردان، مصرف مکمل جنیستین به تنهایی منجر به کاهش میانگین CDC-2، iNOS شده است. به عنوان مثال، مجذور اتا نشان داد که اثر مصرف مکمل جنیستین حدود ۶۱ درصد از تغییرات CDC-2 را تبیین می نماید.

بحث

اثر اصلی تمرین روی نوار گردان بر بیان ژن ها در موش های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان، از نظر آماری معنی دار می باشد ($P < 0.05$). به عبارت دیگر، صرف نظر از مصرف مکمل جنیستین، تمرین روی نوار گردان به تنهایی

پروستات و پانکراس مرتبط دانستند (۲۴). همسو با نتایج به دست آمده، آویی^۱ و همکارانش در سال ۲۰۱۰ گزارش کردند که اگرچه تمرین ورزشی بر بیان آنزیم‌های آنتی اکسیدانی و پروتئین چاپرون در روده بزرگ تاثیری نداشته است، اما نتایج نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی منظم حداقل تا حدی از طریق سرکوب بیان NOS القایی مرتبط با اثرات ضد التهابی، از تومورزایی بیشتر در بیماران مبتلا به سرطان روده جلوگیری می‌کند. ناهمسو با نتایج کسب شده، تسوکیاما و همکارانش در سال ۲۰۱۷ نشان دادند که تمرینات هوازی باعث افزایش تولید نیتریک اکساید و کاهش فشار خون و القای آنزیم‌های آنتی اکسیدانی از طریق SIRT3 می‌شود و این امر حاکی از این مورد است که تمرین ورزشی ممکن است عامل مهمی برای پیشگیری از بیماری با القای آنزیم‌های نیتریک اکساید و آنتی اکسیدانی ذاتی باشد. زیرا تمرینات هوازی باعث کاهش ال آرژنین و فشار خون دیاستولیک و افزایش نیتریک اکساید سنتاز و اوره شده است. افزایش نیتریک اکساید در طول فعالیت ورزشی خبر از تنظیم بالای NOS1, NOS3 در عضلات اسکلتی می‌دهد (۲۵). از سویی دیگر تمرینات ورزشی باعث کاهش فشار خون و بهبود عملکرد اندوتلیال در بیماران مبتلا به فشار خون بالا و همچنین در افراد سالم می‌شود، مکانیسم بهبود عملکرد اندوتلیال در طول فعالیت ورزشی به طور کامل مشخص نشده است، اما تصور می‌شود که فعالیت ورزشی هوازی گونه‌های فعال اکسیژن را کاهش می‌دهد و فراهمی زیستی نیتریک اکساید را افزایش می‌دهد (۲۶). مطالعه دیگری نشان داد که انجام تمرینات ورزشی هوازی به بهبود اختلال عملکرد وابسته به اندوتلیوم عروقی از طریق مسیر سیگنال‌دهی نیتریک

اکساید سنتاز که به تولید نیتریک اکساید منجر می‌شود، کمک می‌کند. اختلال عملکرد اندوتلیال به عنوان یک گام اولیه در بروز انواع اختلالات قلبی عروقی شناخته می‌شود که در آن کاهش تولید نیتریک اکساید، اساس بیماری‌زایی و اختلال است. هدف رویکردهای درمانی مختلف افزایش تولید نیتریک اکساید با افزایش برخی از فاکتورهای پایین دست آن است. تمرین ورزشی تعدیل کننده موثر در سنتز نیتریک اکساید است. کاهش فراهمی زیستی نیتریک اکساید و افزایش استرس اکسیداتیو و سایتوکین‌های پیش التهابی ممکن است باعث اختلال در عملکرد عروقی ناشی از شیمی درمانی و پرتو درمانی شود به نظر می‌رسد انجام فعالیت ورزشی یک استراتژی امیدوار کننده برای این خطر باشد، با این حال نیاز به مطالعات گسترده‌تر برای ارزیابی سمیت عروقی در سرطان پستان به ویژه در بیماران میانسال و مسن وجود دارد که آیا فعالیت ورزشی مفید هست یا خیر (۲۷).

تمرین ورزشی منجر به کاهش بیان CDC-2 در موش‌های بالبسی بعد از القا سرطان پستان شد. کینازهای شبه CDC-2 یعنی CLK 1-4 در تنظیم انواع ژن‌ها نقش دارند. فعالیت آنها به فرآیندهای سلولی مهم مانند تکثیر، تمایز، آپوپتوز، مهاجرت و تنظیم چرخه سلولی کمک می‌کند بیان غیر طبیعی CLK ها می‌تواند منجر به سرطان شود. بنابراین مهار این فاکتورها ممکن است یک استراتژی درمانی مفید باشد (۲۲). چرخه سلولی تا حد زیادی توسط کینازهای وابسته به سیکلین مانند cdk2 تنظیم می‌شود، که به نوبه خود توسط مهار کننده‌های cdk مانند P21 و P27 مهار می‌شود. مهار کننده P21 از پیشرفت چرخه سلولی جلوگیری می‌کند و به

¹ - Aoi

نوعی به شروع فرآیند تمایز کمک می‌کند (۲۸). (مالامبرس^۱ و همکاران ۲۰۰۵) هالمی و همکارانش در سال ۲۰۰۸ نشان دادند که سطوح RNA پیامبر P21 پس از یک جلسه انجام فعالیت مقاومتی افزایش پیدا کرده است و پاسخ cdk2 به یک جلسه تمرین مقاومتی در گروهی که پروتئین وی مصرف کرده بودند در مقایسه با گروه دارونما به مراتب بیشتر بوده است. همین نتیجه پیش از این نیز توسط بیکل و همکارانش در سال ۲۰۰۳ دیده شده بود به طوری که در نمونه‌های انسانی ۲۴ ساعت پس از دو جلسه فعالیت مقاومتی این فاکتور افزایش یافت.

جنیستتین یک فیتواستروژن به دست آمده از سویا است که به طور منظم توسط جمعیت‌های آسیایی مصرف می‌شود، این فیتواستروژن ممکن است یکی از ترکیبات پیشرو در درمان سرطان باشد، زیرا فعالیت‌های ضد سرطانی آن قبلاً در چندین آزمایشگاه دیده و ثابت شده است. چندین مطالعه نشان داده است که جنیستتین اثرات پلیوتروپیک از جمله مهار چرخه سلولی، القای آپوپتوز سلولی، سرکوب متاستاز، رگ زایی و تعدیل استرس اکسیداتیو را در مدل‌های سرطان پستان دارد. جنیستتین، ساختاری مشابه با استروژن دارد. جالب اینجاست که هم اثرات استروژنی تقلیدی و هم تناقضی دارد، ثابت شده است که به طور همزمان از تکثیر سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند (۱۷). در سطح سلولی جنیستتین چرخه سلولی را تعدیل می‌کند و در نتیجه از تکثیر سلولی جلوگیری می‌کند و باعث القای آپوپتوز می‌شود، که برای درمان سرطان مناسب است. در واقع گیرنده استروژن در سلول‌های سرطان پستان به شدت بیان می‌شود و بنابراین به یک هدف اصلی برای درمان این بیماری تبدیل شده است. جنیستتین می‌تواند

اثرات استروژن را هم تقلید کند و هم مشابه یک آنتاگونیست در مقابل استروژن باشد، اگرچه در غلظت‌های بالا، همچنین می‌تواند به هر دو نوع گیرنده استروژن آلفا و بتا متصل شود و از تکثیر سلول‌های سرطان پستان جلوگیری کند و در نتیجه فعالیت ضد سرطانی را نشان دهد. بنابراین اثرات جنیستتین به غلظت استفاده شده از آن نیز بستگی دارد (۲۹). در پژوهش حاضر تأثیرات جنیستتین را بر بیان ژن iNOS و CDC2 بررسی شده و نتایج به دست آمده، که این نتایج با یافته‌های سایر محققان مقایسه شده است.

اثر اصلی مصرف مکمل جنیستتین بر بیان ژن‌ها در موش‌های ماده Balb/C بعد از القاء سرطان پستان، از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.05$). به عبارت دیگر، صرف نظر از اثر تمرین روی نوارگردان، مصرف مکمل جنیستتین به تنهایی منجر به کاهش میانگین iNOS، CDC-2، COX-2 و SPLa-2 شده است.

مکمل جنیستتین منجر به کاهش بیان iNOS در موش‌های بالب‌سی بعد از القاء سرطان پستان شد. قبل از بررسی مقالات موافق و مخالف با نتیجه به دست آمده، لازم است گفته شود که در التهاب محصولات باکتریایی و سایتوکین‌های پیش التهابی، باعث ایجاد مقادیر زیادی نیتریک اکساید توسط نیتریک اکساید سنتاز می‌گردد و ترکیباتی که تولید نیتریک اکساید را مهار کنند، دارای اثرات ضد التهابی هستند. ایزوفلاون‌های جنیستتین و دایدزین بیان iNOS و تولید نیتریک اکساید، را البته بسته به دوز مورد استفاده مهار می‌کنند، در حالی که جنیستتین کمتر موثر بوده است. جئو و همکارانش نیز گزارش دادند که ایزوفلاون‌ها همچنین از فعال شدن فاکتورهای مثل STAT و NF-kb که فاکتورهای

¹ - Malumbres

رونویسی مهمی برای تولید نیتریک اکساید سنتاز القایی می- باشند، جلوگیری می کنند. ناهمسو با نتیجه به دست آمده جلیلی و همکارانش در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که مصرف جنیستین در موش های صحرایی، با افزایش در تولید نیتریک اکساید همراه بوده است جنیستین از طریق مسیرهای c AMP و PKA سبب افزایش تولید نیتریک اکساید و نیتریک اکساید سنتاز از مسیرهای غیر ژنومی می شود. c AMP مولکول مرکزی بسیاری از مسیرهای پیام رسانی است و نقش مهمی در نگهداری عملکرد عروق دارد. فعالیت مسیر یاد شده منجر به فسفریلاسیون نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی می شود، که به تولید بیشتر نیتریک اکساید منتهی می گردد.

مکمل جنیستین منجر به کاهش بیان CDC-2 در موش های بальسی بعد از القا سرطان پستان شد. مطالعات آزمایشگاهی نشان دادند که جنیستین دارای عملکردهای بیولوژیکی و بیوشیمیایی متعددی است که ممکن است با فعالیت های ضد سرطانی آن مرتبط باشد. این عملکردها شامل مهار مسیرهای انتقال سیگنال گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی و القای توقف چرخه سلولی از G2 به میتوز و مهار فعالیت CDC-2 است (۳۰). همسو با نتیجه به دست آمده گزارش شده است که پروتئین طبیعی مهار کننده تیروزین کیناز جنیستین باعث توقف انتقال از مرحله G2 به میتوز می شود، که تاثیر ضد سرطانی دارد (۳۱). همچنین گفته شده است که جنیستین بر پیشرفت چرخه سلولی در رده های سلولی سرطان پروستات تاثیر دارد، به طوری که سیکل سلولی را در فازهای G2/ M به دلیل کاهش بیان سیکلین B متوقف می کند و می توان نتیجه گرفت که جنیستین می تواند یک تنظیم کننده قوی

سیکلین B با کاربردهای باقوه درمانی در پیشگیری از ابتلا به سرطان محسوب شود (۳۲). علاوه بر اینها دیده شده است که جنیستین اثراتی از جمله مهار چرخه سلولی را در بیماران مبتلا به سرطان پستان دارد (۳۳). لازم به ذکر است که جنیستین چندین فعالیت هم افزایی نیز دارد، زیرا می تواند اثر بخشی داروهای معمولی را در برابر سرطان پستان افزایش دهد و مقاومت دارویی در برابر شیمی درمانی را کاهش دهد (۳۴). پاکلیتاکسل^۱ و وین کریستین^۲ هر دو داروی های شیمی درمانی هستند، که اگر همزمان با مصرف جنیستین استفاده شوند، می توانند رشد سلولی و زنده ماندن سلول را با مهار cdc2 و سیکلین B1 کیناز و مهار پلیمریزاسیون میکروتوبول ها در رده های سلولی مرتبط با سرطان پستان سرکوب کنند (۳۵). درمان با جنیستین باعث توقف چرخه سلولی و بهبود عملکرد میتوکندری در سلول های سرطانی با نسبت ERα/ERβ پایین، می شود (۳۶). همچنین این فیتوستروژن ضد سرطانی، می تواند باعث توقف چرخه سلولی شود، در ضمن اینکه ضد متاستاتیک هم هست. در نهایت با مکانیسم های متعدد بر رشد سلول های سرطان پستان تاثیر بگذارد، اثرات ضد تکثیری یا ضد رشدی با واسطه جنیستین معمولاً در غلظت های بالای مصرف، مشاهده می شود (۳۷). ساه و همکارانش در سال ۲۰۰۶ نشان دادند که درمان با اوکتافلاون که از خانواده فلائونوئیدها است، در سلول های عضله صاف آئورت انسان، سنتز DNA مهار شده و سیکلین ها و کینازهای وابسته به سیکلین را کاهش داده، بنابراین منجر به توقف چرخه سلولی در فاز G2 شده است. در مقاله ای دیگر گفته شده که جنیستین با القای توقف چرخه سلولی در انتقال از G2 به میتوز از رشد سلولی

² - vincristine

¹ - Paclitaxel

تعارض منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

سهم نویسندگان

پژوهش حاضر با هزینه شخصی نویسندگان انجام شده است. امور مربوط به اجرای پژوهش، گردآوری داده‌ها، تجزیه و تحلیل داده‌ها، نگارش مقاله بر عهده زهرا حاجی آقایی و دکتر میرزایان بوده است. نظارت و مشاوره امور پژوهش را خانم دکتر افشارمند و دکتر کاظم زاده بر عهده داشتند.

تقدیر و تشکر

لازم میدانم از شرکت کننده در طرح و همچنین از زحمات مسئولین و اساتید دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر بابت فراهم نمودن شرایط لازم کمال تشکر و قدردانی را داشته باشم.

جلوگیری می‌کند و به طور قابل توجهی بیان سیکلین B1 و cdk-1 تنظیم کننده چرخه سلولی را کاهش می‌دهد (۳۸) و از این طریق به جلوگیری از پیشرفت سرطان مثانه کمک می‌کند.

نتیجه گیری

از یافته‌های پژوهش حاضر می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که فعالیت ورزشی و مصرف جنیستتین از طریق کاهش بیان ژن iNOS و CDC-2 در موش‌های بальسی القا شده با سرطان پستان، عملاً از پیشرفت سرطان جلوگیری می‌کند بدیهی است تعمیم نتایج به جوامع انسانی نیاز به مطالعات گسترده‌تری در این زمینه دارد. همچنین در پایان دوره مطالعه (هفته ششم)، میانگین وزن موش‌های دریافت کننده توأم تمرین روی نوارگردان و مصرف مکمل جنیستتین، نسبت به سایر گروه‌ها بیشترین مقدار، در حالی که میانگین وزن موش‌های بدون دریافت مداخله کمترین مقدار بود.

References

- Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. 2021 Aug 15;127(16):3029-3030. doi: 10.1002/cnrc.33587. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34086348.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- Motovali-Bashi M, Amirmahani F, Ghatre Samani Z. Association between miR-152/148a polymorphisms and age of onset and progression of breast cancer in Isfahan population. *Research in Medicine* 2017; 40 (4) :187-191
- Daly AA, Rolph R, Cutress RI, Copson ER. A Review of Modifiable Risk Factors in Young Women for the Prevention of Breast Cancer. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2021 Apr 13;13:241-257. doi: 10.2147/BCTT.S268401. PMID: 33883932; PMCID: PMC8053601.
- Shirali S, Barari A, Hosseini SA, Khodadi E. Effects of Six Weeks Endurance Training and Aloe Vera Supplementation on COX-2 and VEGF Levels in Mice with Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 Jan 1;18(1):31-36. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.31. PMID: 28240006; PMCID: PMC5563116.
- Ficarra S, Thomas E, Bianco A, Gentile A, Thaller P, Grassadonio F, Papakonstantinou S, Schulz T, Olson N, Martin A, Wagner C, Nordström A, Hofmann H. Impact of exercise interventions on physical fitness in breast cancer patients and survivors: a systematic review. *Breast Cancer*. 2022 May;29(3):402-418. doi: 10.1007/s12282-022-01347-z. Epub 2022 Mar 12. PMID: 35278203; PMCID: PMC9021138.
- Ahmadabadi, F., Saghebjo, M. The role of moderate and high-intensity exercise training in prevention and treatment of breast cancer: A systematic review. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*, 2022; 9(2): 149-172. doi: 10.22049/jahssp.2022.27939.1488

8. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Sigal RJ, Kenny GP, Prud'Homme DG, Malone SC, Wells GA, Scott CG, Slovinec D'Angelo ME. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 20;27(3):344-51. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4963. Epub 2008 Dec 8. PMID: 19064985.
9. Palesh O, Scheiber C, Kesler S, Mustian K, Koopman C, Schapira L. Management of side effects during and post-treatment in breast cancer survivors. *Breast J*. 2018 Mar;24(2):167-175. doi: 10.1111/tbj.12862. Epub 2017 Aug 27. PMID: 28845551; PMCID: PMC12875397.
10. Murphy PA, Song T, Buseman G, Barua K, Beecher GR, Trainer D, Holden J. Isoflavones in retail and institutional soy foods. *J Agric Food Chem*. 1999 Jul;47(7):2697-704. doi: 10.1021/jf981144o. PMID: 10552547.
11. Gladwin MT, Lancaster JR Jr, Freeman BA, Schechter AN. Nitric oxide's reactions with hemoglobin: a view through the SNO-storm. *Nat Med*. 2003 May;9(5):496-500. doi: 10.1038/nm0503-496. PMID: 12724752.
12. Wang H, Wang L, Xie Z, Zhou S, Li Y, Zhou Y, Sun M. Nitric Oxide (NO) and NO Synthases (NOS)-Based Targeted Therapy for Colon Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Jul 13;12(7):1881. doi: 10.3390/cancers12071881. PMID: 32668616; PMCID: PMC7408898.
13. Choudhari SK, Chaudhary M, Bagde S, Gadail AR, Joshi V. Nitric oxide and cancer: a review. *World J Surg Oncol*. 2013 May 30;11:118. doi: 10.1186/1477-7819-11-118. PMID: 23718886; PMCID: PMC3669621.
14. Szabo C. Gasotransmitters in cancer: from pathophysiology to experimental therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 Mar;15(3):185-203. doi: 10.1038/nrd.2015.1. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26678620; PMCID: PMC5319818.
15. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, Zucker DS, Matthews CE, Ligibel JA, Gerber LH, Morris GS, Patel AV, Hue TF, Perna FM, Schmitz KH. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Nov;51(11):2375-2390. doi: 10.1249/MSS.0000000000002116. PMID: 31626055; PMCID: PMC8576825.
16. Song W, Kwak HB, Kim JH, Lawler JM. Exercise training modulates the nitric oxide synthase profile in skeletal muscle from old rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 May;64(5):540-9. doi: 10.1093/gerona/glp021. Epub 2009 Mar 20. PMID: 19304939; PMCID: PMC2800810.
17. Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids*. 2014 Nov;90:13-29. doi: 10.1016/j.steroids.2014.06.012. Epub 2014 Jun 24. PMID: 24971815; PMCID: PMC4192010.
18. Gao J, Morrison DC, Parmely TJ, Russell SW, Murphy WJ. An interferon-gamma-activated site (GAS) is necessary for full expression of the mouse iNOS gene in response to interferon-gamma and lipopolysaccharide. *J Biol Chem*. 1997 Jan 10;272(2):1226-30. doi: 10.1074/jbc.272.2.1226. PMID: 8995425.
19. Perry JA, Kornbluth S. Cdc25 and Wee1: analogous opposites? *Cell Div*. 2007 May 4;2:12. doi: 10.1186/1747-1028-2-12. PMID: 17480229; PMCID: PMC1868713.
20. Tadesse S, Anshabo AT, Portman N, Lim E, Tilley W, Caldon CE, Wang S. Targeting CDK2 in cancer: challenges and opportunities for therapy. *Drug Discov Today*. 2020 Feb;25(2):406-413. doi: 10.1016/j.drudis.2019.12.001. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31839441.
21. Kim SJ, Nakayama S, Miyoshi Y, Taguchi T, Tamaki Y, Matsushima T, Torikoshi Y, Tanaka S, Yoshida T, Ishihara H, Noguchi S. Determination of the specific activity of CDK1 and CDK2 as a novel prognostic indicator for early breast cancer. *Ann Oncol*. 2008 Jan;19(1):68-72. doi: 10.1093/annonc/mdm358. Epub 2007 Oct 22. PMID: 17956886.
22. Semeraro MD, Almer G, Kaiser M, Zelzer S, Meinitzer A, Scharnagl H, Sedej S, Gruber HJ, Herrmann M. The effects of long-term moderate exercise and Western-type diet on oxidative/nitrosative stress, serum lipids and cytokines in female Sprague Dawley rats. *Eur J Nutr*. 2022 Feb;61(1):255-268. doi: 10.1007/s00394-021-02639-4. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34319428; PMCID: PMC8783884.
23. Cheng RY, Ridnour LA, Wink AL, Gonzalez AL, Femino EL, Rittscher H, Somasundaram V, Heinz WF, Coutinho L, Cristina Rangel M, Edmondson EF, Butcher D, Kinders RJ, Li X, Wong STC, McVicar DW, Anderson SK, Pore M, Hewitt SM, Billiar TR, Glynn S, Chang JC, Lockett SJ, Ambs S, Wink DA. Interferon-gamma is Quintessential for NOS2 and COX2 Expression in ER - Breast Tumors that Lead to Poor Outcome. *bioRxiv (Preprint)*. 2023 Apr 6:2023.04.06.535916. doi: 10.1101/2023.04.06.535916. Update in: *Cell Death Dis*. 2023 May 11;14(5):319. doi: 10.1038/s41419-023-05834-9. PMID: 37066331; PMCID: PMC10104135.
24. Lira VA, Soltow QA, Long JH, Betters JL, Sellman JE, Criswell DS. Nitric oxide increases GLUT4 expression and regulates AMPK signaling in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Oct;293(4):E1062-8. doi: 10.1152/ajpendo.00045.2007. Epub 2007 Jul 31. PMID: 17666490.

25. Durand MJ, Gutterman DD. Exercise and vascular function: how much is too much? *Can J Physiol Pharmacol.* 2014 Jul;92(7):551-7. doi: 10.1139/cjpp-2013-0486. Epub 2014 Apr 19. PMID: 24873760; PMCID: PMC4398063.
26. Pera MLD, Speretta GF. Effects of Exercise on Vascular Toxicity Associated with Breast Cancer Treatment: A Narrative Review. *Curr Vasc Pharmacol.* 2023;21(1):42-50. doi: 10.2174/1570161121666221228141150. PMID: 36579386.
27. Malumbres M, Barbacid M. Mammalian cyclin-dependent kinases. *Trends Biochem Sci.* 2005 Nov;30(11):630-41. doi: 10.1016/j.tibs.2005.09.005. Epub 2005 Oct 19. PMID: 16236519.
28. Mas-Bargues C, Borrás C, Viña J. The multimodal action of genistein in Alzheimer's and other age-related diseases. *Free Radic Biol Med.* 2022 Apr;183:127-137. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.021. Epub 2022 Mar 26. PMID: 35346775.
29. Su SJ, Yeh TM, Lei HY, Chow NH. The potential of soybean foods as a chemoprevention approach for human urinary tract cancer. *Clin Cancer Res.* 2000 Jan;6(1):230-6. PMID: 10656454.
30. Yan GR, Xiao CL, He GW, Yin XF, Chen NP, Cao Y, He QY. Global phosphoproteomic effects of natural tyrosine kinase inhibitor, genistein, on signaling pathways. *Proteomics.* 2010 Mar;10(5):976-86. doi: 10.1002/pmic.200900662. PMID: 20049867.
31. Kobayashi T, Nakata T, Kuzumaki T. Effect of flavonoids on cell cycle progression in prostate cancer cells. *Cancer Lett.* 2002 Feb 8;176(1):17-23. doi: 10.1016/s0304-3835(01)00738-8. PMID: 11790449.
32. Li Z, Li J, Mo B, Hu C, Liu H, Qi H, Wang X, Xu J. Genistein induces cell apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells via the mitogen-activated protein kinase pathway. *Toxicol In Vitro.* 2008 Oct;22(7):1749-53. doi: 10.1016/j.tiv.2008.08.001. Epub 2008 Aug 12. PMID: 18761399.
33. Naik AV, Sellappan K. Assessment of Genotoxic potential of Annonacin and Annona muricata L. extracts on human breast cancer (MCF-7) cells. *Advances in Traditional Medicine.* 2021 Dec;21(4):779-89.
34. Sohel M, Biswas P, Al Amin M, Hossain MA, Sultana H, Dey D, Aktar S, Setu A, Khan MS, Paul P, Islam MN. Genistein, a potential phytochemical against breast cancer treatment-insight into the molecular mechanisms. *Processes.* 2022 Feb 21;10(2):415.
35. Pons DG, Nadal-Serrano M, Blanquer-Rossello MM, Sastre-Serra J, Oliver J, Roca P. Genistein modulates proliferation and mitochondrial functionality in breast cancer cells depending on ERalpha/ERbeta ratio. *Journal of cellular biochemistry.* 2014 May;115(5):949-58.
36. Mukund V. Genistein: Its Role in Breast Cancer Growth and Metastasis. *Curr Drug Metab.* 2020;21(1):6-10. doi: 10.2174/1389200221666200120121919. PMID: 31987018.
37. Singh AV, Franke AA, Blackburn GL, Zhou JR. Soy phytochemicals prevent orthotopic growth and metastasis of bladder cancer in mice by alterations of cancer cell proliferation and apoptosis and tumor angiogenesis. *Cancer Res.* 2006 Feb 1;66(3):1851-8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1332. PMID: 16452247; PMCID: PMC2683370.

Original Article

The effect of 6 weeks of treadmill training combined with genistein consumption on iNOS and Cdc2 gene expression in BalbC mice with breast cancer

Received: 2026/07/01 - Accepted: 2026/11/1

Seyadeh Zahra Hajiaghaei¹
Sanaz Mirzayan Shanjani^{*2}
Zohreh Afsharmand³
Yaser Kazemzadeh³

¹ Department of Exercise Physiology,
Isl.C., Islamic Azad University,
Islamshahr, Iran

² Department of Exercise Physiology,
Isl.C., Islamic Azad University,
Islamshahr, Iran (Corresponding Author)

³ Department of Exercise Physiology,
Isl.C., Islamic Azad University,
Islamshahr, Iran

Email: Sanaz.Mirzayan@iau.ac.ir

Abstract

Introduction: The aim of the study was to investigate the effect of 6 weeks of treadmill exercise combined with genistein on iNOS and Cdc2 gene expression in Balb/C mice with breast cancer.

Methods: In this basic, experimental study, which was conducted on 40 female Balb/C mice, after induction of breast cancer, the mice were randomly divided into 4 groups of 10: cancer mice, cancer mice with a treadmill exercise period, cancer mice with genistein supplementation, and cancer mice with a treadmill exercise period and genistein supplementation. Oral gavage of genistein supplement between 100 and 150 microliters was performed, 5 days a week, for six weeks. Treadmill exercise was performed at a speed of 20 meters per minute, 0% incline for 30 minutes per day, 5 times a week for 6 weeks. Two-way analysis of variance with repeated measures was used to analyze the data.

Results: The results showed that the main effect of treadmill exercise and the main effect of genistein supplementation on gene expression in female Balb/C mice after induction of breast cancer were statistically significant ($P < 0.05$).

Conclusion: Exercise and genistein intake effectively prevent cancer progression by reducing iNOS and CDC-2 gene expression in Balb/C mice induced with breast cancer.

Keywords: Aerobic training, genistein supplementation, iNOS, Cdc2, Balb/c mice, breast cancer