

اثر شش هفته تمرین مقاومتی بر عملکرد پروتئازوم و روند اتوفارزی عضلانی موش‌های مبتلا به کاشکسی ناشی از سرطان

مهدى صمدى^۱، زهرا مجتهدى^۲، فرهاد دريانوش^{*۳}، جواد نعمتى^۴

مقاله پژوهشی

مقدمه: ضعف عضلانی که ناشی از بیماری سرطان باشد کاشکسی نامیده می‌شود. علت ایجاد کاشکسی، تغییر در تجزیه پروتئین می‌باشد و سیستم‌های پروتئازوم-بوبیکوتین و اتوفارزی-لیزوزم مهم‌ترین سیستم‌های تجزیه پروتئین می‌باشند. تمرین مقاومتی، یکی از بهترین حرکت‌ها جهت هایپرتروفی می‌باشد. بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر یک دوره تمرین مقاومتی بر عملکرد پروتئازوم عضلانی موش‌های مبتلا به کاشکسی ناشی از سرطان بوده است.

روش بررسی: این مطالعه روی ۱۲ سر موش BALB/c (سن ۶ هفته) انجام شد و تومور CT-26 به این موش‌ها پیوند زده شد. سپس آزمودنی‌ها به طور تصادفی به دو گروه تمرینات مقاومتی و گروه کنترل تقسیم شدند. گروه تمرین مقاومتی ۶ هفته تمرینات فزاینده مقاومتی انجام دادند و گروه کنترل بدون مداخله‌ای در قفس‌ها نگهداری شدند. عملکرد پروتئازوم به روش سوبسترای فلوروژنیک و پروتئین‌های LC3B و P62 به وسترن بلات ارزیابی شد. داده‌ها با استفاده از t-test مستقل ($p=0.05$) و توسط نرم‌افزار Prism(7) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج: در میزان عملکرد پروتئازوم ($p=0.13$), LC3BII/LC3BI ($p=0.63$), وزن عضله دوقلو ($p=0.24$) و حجم تومور CT-26 ($p=0.013$) در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد اما میزان p62 در گروه تمرین مقاومتی کاهش معنی‌دار داشته است ($p=0.032$).

نتیجه‌گیری: هرچند روند اتوفارزی توسط تمرین مقاومتی در بخش تخریب محموله بهبود یافت اما احتمالاً حضور تومور مانع از پاسخ عضله اسکلتی نسبت به تمرین مقاومتی شده است و یا این نوع تمرین مقاومتی مداخله مناسبی جهت درمان عضلات کاشکسی شده، نمی‌باشد. جهت درمان کاشکسی از طریق تمرین مقاومتی احتمالاً باید با مداخلات دیگر ترکیب شود و یا از روش‌ها دیگر تمرین مقاومتی بهره جست.

واژه‌های کلیدی: کاشکسی، سرطان، تمرین مقاومتی، عملکرد پروتئازوم، روند اتوفارزی

ارجاع: صمدی مهدی، مجتهدى زهرا، دريانوش فرهاد، نعمتی جواد. اثر شش هفته تمرین مقاومتی بر عملکرد پروتئازوم و روند اتوفارزی عضلانی موش‌های مبتلا به کاشکسی ناشی از سرطان. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۸؛ ۲۷ (۳): ۲۶-۱۳۱۲.

۱- دانشجو دکتری، بخش علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۳- دانشیار، بخش علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۴- استادیار، بخش علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

*نویسنده مسئول؛ تلفن: ۰۹۱۷۳۰۱۴۰۳۲، پست الکترونیکی: daryanoosh@shirazu.ac.ir، کد پستی: ۷۱۸۴۹۵۷۴۳۵

مقدمه

تومورهای بد خیم همان سرطان‌ها هستند که آن‌ها را بیشتر با نام نئوپلاسم می‌شناسند و می‌توانند به قسمت‌های مجاور بدن حمله کنند و مانع فعالیت سلول‌های سالم آن منطقه شوند (۱). علاوه بر حمله فیزیکی، سرطان دارای سندرم پارانئوپلاستیک می‌باشد. سندرم پارانئوپلاستیک به اختلالات بالینی گفته می‌شود که همراه و موازی با یک بیماری نئوپلاستیک بد خیم نمود یافته ولی این اختلالات ناشی و بی‌آمدی از حضور فیزیکی مستقیم تومور و یا فرایند متاستاز نمی‌باشد. این سندرم، ممکن است ناشی از آزاد شدن یک یا چند ماده از تومور و یا واکنش بدن مبتلا به تومور باشد (۲). پیدایش این سندرم ممکن است موازی و همزمان با بیماری سرطان باشد. یک نوع از سندرم پارانئوپلاستیک، سندرم کاشکسی است (۳). اگرچه یک توافق عمومی برای تعریف کاشکسی وجود ندارد، اخیراً اکثر محققان کاشکسی را یک کمپلکس سندرم متابولیک مرتبط با بیماری می‌دانند که مشخصه آن کاهش توده عضلانی می‌باشد (۴). بهطور کلی حدود یک سوم مرگ ناشی از سرطان بهدلیل وجود کاشکسی بوده است (۵). کاشکسی به علت‌های متفاوتی ایجاد می‌شود که می‌تواند شامل افزایش فاکتورهای پیش التهابی و افزایش فشار اکسایشی باشد اما این عوامل در نهایت منجر به کاهش سنتز پروتئین و افزایش تجزیه پروتئین بافت سلول عضلانی می‌شود (۶).

در این میان به چند دلیل تجزیه پروتئین از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است که از جمله می‌توان به این موارد اشاره کرد: در موش‌ها و افراد بالغ مهار سنتز پروتئین برای ایجاد تحلیل عضلات کافی نیست. مطالعات نشان داده‌اند موش‌هایی که ریپامایسین، مهار کننده سنتز پروتئین وابسته به mTORC1 و یا سیکلوهگزآمید، مهار کننده کامل ترجمه، دریافت کرده‌اند، دچار آتروفی نشده‌اند (۷،۸). به‌طور مشابه، گزارش شده است بیماران پیوند اعضا که مدت زیادی با ریپامایسین درمان شده‌اند، آتروفی رخ نداده است. از سوی دیگر پروتئین‌های سارکومریک در جوندگان با نیمه‌عمری بیش از دو هفته پایدار هستند

(شرکت بایوسرا؛ کشور فرانسه) با سرم جنین گاو Fetal bovine serum (FBS) (شرکت جی بو؛ کشور انگلستان) ۰۱ درصد کشت داده شد سپس جهت تزریق برای هر موش ۳ میلیون سلوول را در ۱۰۰ ماکرولیتر بافر فسفات نمکی phosphate buffered saline (PBS) حل کرده و در پهلوی چپ چند عدد موش تزریق شد بعد از گذشته ۴ هفته تومور یکی از این موش‌ها به تمام موش‌ها پیوند زده شد (۲۴). جهت پیوند موهای پهلوی سمت چپ موش‌ها تراشیده شد سپس ۱/۵ میلی‌متر مربع از تومور جدا کرده و درون برشی که بر روی پوست موش ایجاد شده، قرار داده و سپس محل برش داده شده بخیه گردید. بعد از گذشته ۱۰ روز موش‌ها به طور تصادفی به دو گروه تمرین (مداخله) و کنترل تقسیم شدند. گروه کنترل بدون هیچ مداخله در فقط در قفس‌ها نگهداری شدند. تمرین مقاومتی شامل بالا رفتن از نرده‌بانی به طول ۱ متر بود که ارتفاع بین پله‌های آن حدود ۲ سانتی‌متر بود. پروتکل تمرین شامل سه جلسه تمرین در هفته به مدت ۶ هفته بود که پس از دو هفته آشناسازی با تمرین آغاز شد.

موش‌ها ابتدایی هر جلسه جهت گرم کردن، یک بار بدون وزنه از نرده‌بان بالا می‌رفتند. در اول هر هفته حداکثر وزنهای که موش می‌توانست حمل کند اندازه‌گیری می‌گردید سپس تکرار اول را بدون وزنه انجام داده، تکرار دو تا پنجم را با ۵۰ درصد حداکثر توان و تکرار ششم تا دهم را با ۷۰ درصد حداکثر توان را محاسبه و به دم آن‌ها متصل شده و هر جلسه تمرین شامل ۱۰ تکرار با دو دقیقه استراحت بین هر تکرار انجام می‌شد (۲۵، ۱۹). نمونه‌گیری از موش‌ها ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی با رعایت اصول اخلاقی و از طریق تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتابخانه Boxtel؛ کشور هلند) و زایلازین (Alfasan؛ شرکت باکسل) ۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدنه؛ کشور هلند) که بی‌هوش می‌شدنده، انجام می‌گرفت (۲۱). عضله دوقلو پای چپ آن‌ها برای انجام آزمایش‌های بعدی مورد استفاده قرار گرفت. برای بررسی عملکرد کل پروتئازوم از روش سوبستراتی فلوروژنیک استفاده شد. ابتدا عضله را توسط

همکاران (۲۰۱۷) نشان داد تمرینات مقاومتی باعث کاهش تحلیل عضلانی ناشی از تومور Walker-256 شده است (۲۰) اما در مقابل، نتایج مطالعه کامویا و همکاران (۲۰۱۶) بیان می‌کند تمرینات مقاومتی اثرات مثبتی در سیر درمان کاشکسی ندارد (۲۱). اکثر مقالاتی که از تمرینات مقاومتی استفاده کردند، پروتکل حذف عضلات کمکی و یا تحریک الکتریکی را به کار برده‌اند که هیچ کدام شبیه تمرین مقاومتی در انسان نیست. از سوی دیگر تمرین مقاومتی مداخله‌ای مناسب جهت تعديل فعالیت پروتئازوم و اصلاح روند اتوفاژی می‌باشد. برای مثال اوتیس و همکاران (۲۰۰۷) با استفاده از پروتکل حذف عضلات کمکی افزایش در عملکرد پروتئازوم عضلانی موش‌های سرطانی را گزارش می‌کند (۲۲) اما نواس و همکاران (۲۰۱۶) با استفاده از تمرینات شبه اسکات تفاوتی در عملکرد پروتئازوم و روند اتوفاژی عضلانی موش‌های سرطانی مشاهده نمی‌کند (۲۳). با توجه به وجود تنافض در نتایج تحقیقات گذشته و یافت نشدن مطالعه‌ای که اثر تمرینات مقاومتی بر روی نرده‌بان را بر عملکرد پروتئازوم و روند اتوفاژی عضلانی موش‌های سرطانی را مورد بررسی قرار دهد، به‌نظر می‌رسد انجام تحقیق حاضر ضروری می‌باشد. این سوال مطرح می‌شود آیا هشت هفته تمرین مقاومتی بر عملکرد پروتئازوم و روند اتوفاژی عضلانی موش‌های مبتلا به کاشکسی ناشی از سرطان مؤثر می‌باشد؟

روش بررسی

در این مطالعه تجربی، ۱۲ سر موش سوری نژاد بال سی (BALB/c) هم‌خون مورد مطالعه قرار گرفتند. موش‌ها به‌طور تصادفی به دو گروه مداخله با وزن $19/4 \pm 1/2$ گرم و کنترل با وزن $19 \pm 1/5$ تقسیم شدند. این حیوانات از انسیتیو پاستور خریداری شدند. آزمودنی‌ها در قفس‌های پلی‌کربنات (هر قفسه ۴ سر) و در شرایط کنترل شده محیطی با میانگین دمای $12:12 \pm 2$ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی-تاریکی ساعت (با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه حیوانات آزمایشگاهی) نگهداری شدند. برای ایجاد تومور رده سلوالی-CT ۲۶ از انسیتیو پاستور خریداری شد. در محیط موسسه یادبود (RPMI) Roswell Park Memorial Institute پارک راسول

میلی‌آمپر ثابت ۸ جریان الکتریکی ادامه داشت بعد از این مرحله ژل به مدت ۲ تا ۱۵ دقیقه در محلول انتقال دهنده شامل گلایسین ۲/۸۸، تریس ۰/۶ و متانول ۴۰ ml بود که و در آخر حجم محلول توسط آب دیونیزه به ۲۰۰ ml رسیده می‌شد قرار داده سپس توسط روش نیمه‌خشک به غشا پلی‌وینیلیدین فلوراپید (Polyvinylidene fluoride) (PVDF) منتقل شده زمان انتقال ۳۰ دقیقه و لتاژ دستگاه منبع الکتریکی ۱۵ ولتاژ بود سپس غشاء درون محلول مسدود‌کننده شامل ۵ g شیر خشک بدون چربی و ۱۵۰ ml توبین ۲۰ (Tween20) و ۱۰۰۰ ml PBS به مدت ۲ ساعت به ارمی شیک شده در ادامه ۶ بار به مدت ۵ دقیقه در محلول PBS و Tween20 شیک شده و سپس آنتی‌بادی اختصاصی LC3B (شرکت سل سیگالیینگ Cell signaling) به نسبت ۱ به ۲۰۰۰ P62 به نسبت ۱ به ۱۰۰۰ و β -Actin به نسبت ۱ به ۲۰۰۰ (شرکت سانتاکروز Santa Cruz) در محلول مسدود‌کننده رقیق کرده و غشاء در طول شب درون PBS این محلول قرار گرفت سپس مانند بالا غشاء در محلول Tween20 شسته و سپس آنتی‌بادی ثانویه به دست آمده از خرگوش (شرکت سانتاکروز) به نسبت ۱ به ۲۰۰۰ مانند آنتی‌بادی اولیه رقیق کرده و غشاء به مدت ۲ ساعت و بر روی شیکر در این محلول قرار داده در ادامه مانند قبل غشاء را شسته و به توسط محلول لومیناس (جی هلساکیر GE healthcare) که شامل محلول A و B بود به نسبت مساوی به غشاء اضافه کرده و باندهای پروتئین‌های توسط دستگاه کم داک (شرکت بایوراد Biorad) ظاهر و توسط نرم‌افزار ایمیج لب image lab چگالی سنجی شدند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

به‌منظور بررسی طبیعی بودن داده‌ها، از آزمون شاپیروویلک و همگنی واریانس‌ها توسط آزمون براون فورسیت مورد بررسی قرار گرفت سپس برای مقایسه داده‌ها از آزمون t-test مستقل استفاده شد. سطح معناداری در آزمون‌های آماری $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد. کلیه محاسبات آماری و رسم نمودار با استفاده از نرم‌افزار Prism نسخه ۷/۴ انجام شد.

نیتروژن مایع و هاونگ هموژنايز شد و سپس بخشی از آن به نسبت ۱ به ۱۰ (وزنی / حجمی) در محلول شامل ۲۰ میلی‌مولار تریس با PH ۷/۵، ۱ میلی‌مولار دی‌کلرو دی‌فنیل تری‌کلرواتان، ۲ میلی‌مولار کلرید منیزیم بافت هموژنايز شده حل شد و بر روی یخ برای ۱ ساعت نگهداری شد در هر ۱۰ دقیقه این محلول ورتکس می‌شد. در مرحله بعد این محلول را با سرعت $13000 \times g$ به مدت ۵ دقیقه با دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شده و محلول شفاف روی جدا شد. سپس در این مرحله جهت بررسی عملکرد شبه کموتریپسینی وابسته به ATP پروتئازوم، به لایزیت هر عضله آدنوزین‌تری‌فسفات ۱ میلی‌مولار و Suc-LLVY-AMC (سوبرسترای فلوروزنیک) ۳۰ میکرومولار اضافه شده و ۲۰ دقیقه در دمای محیط و در تاریکی نگه داشته شد و در آخر توسط دستگاه فلورومتر (اجیلت ساخت آمریکا) در ۳۵۰ نانومتر تحریک و در ۴۶۰ نانومتر نشر آن خوانده شد. در ضمن غلظت پروتئین توسط روش برد فرد محاسبه و واحد (RFU) Relative fluorescence units فلوروسنس نسبی خوانده شده بر اساس آن نرمالایز شد (۲۶). حجم تومور انتهایی هر هفته به‌وسیله کولیس دیجیتال اندازه‌گیری شد و توسط فرمول $(\pi/4)(D^2 \times H)$ طول \times عرض \times میزان محاسبه شد (۲۷). جهت تست وسترن‌بلاط به‌طور خلاصه بخشی دیگر از عضله هاونگ شده در بافر لایزکننده رادیوایمونوپریپتیشن اسی مهارکننده پروتئازها (10x)، لایز شد. در مرحله بعد این محلول را با سرعت $13000 \times g$ به مدت ۵ دقیقه با دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شده و سوپرینیتان جدا شد. سپس به ژل سدیم دودسیل سلفات Sodium dodecyl sulfate (SDS) دو بخشی شامل ژل متراکم کننده ۴ درصدی و ژل جدا کننده ۱۲/۵ درصدی منتقل شده هر ژل دارای ۱۱ چاهک بود. در ضمن رانیگ بافر شامل تریس ۱/۵۱ g، گلایسین glycine ۷/۲ g و SDS ۰/۵ g بود که در ۵۰۰ ml آب م قطر حل می‌گردید سپس تانک به منبع الکتریکی متصل شده و تا خارج شدن رنگ بورم و فنول لو دینگ بافر با

تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ($p=0.63$) (شکل-۲) و جدول ۱) اما چگالی باند p62 نسبت به β -Actin بین گروه تمرین مقاومتی و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($p=0.32$) (شکل-۳ و جدول-۱). وزن عضله دوقلو در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ($p=0.24$) (شکل-۴ و جدول-۱). علاوه بر موارد فوق تمرین مقاومتی تغییر معنی‌داری در حجم تومور نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرده است ($p\geq0.05$) (شکل-۵ و جدول-۱).

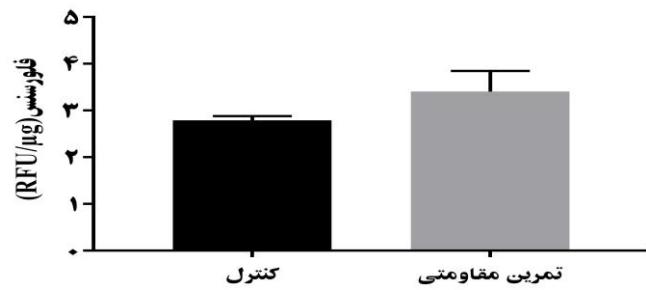
ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی شیراز تایید شده است (کد اخلاق IR.SUMS.REC.1395.S1072).

نتایج

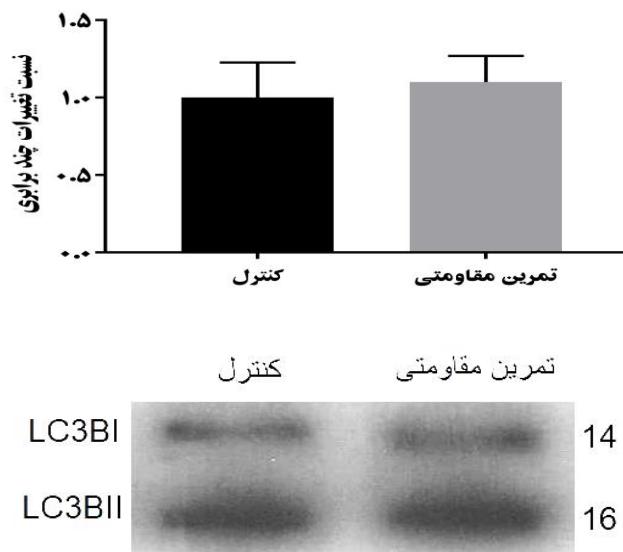
نتایج مطالعه حاضر نشان داد عملکرد شبکه کموتریپسینی پروتئازوم بین گروه تمرین مقاومتی و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ($p=0.13$) (شکل-۱ و جدول-۱). آزمایش وسترن‌بلاط نشان داد که چگالی باند LC3BII نسبت به LC3BI بین گروه تمرین مقاومتی و گروه کنترل

عملکرد شبکه کموتریپسینی پروتیازوم



شکل ۱: مقایسه عملکرد پروتئازوم در گروه کنترل سرطانی نسبت به گروه سرطانی که تمرین مقاومتی انجام داده است.

LC3BII/CL3BI



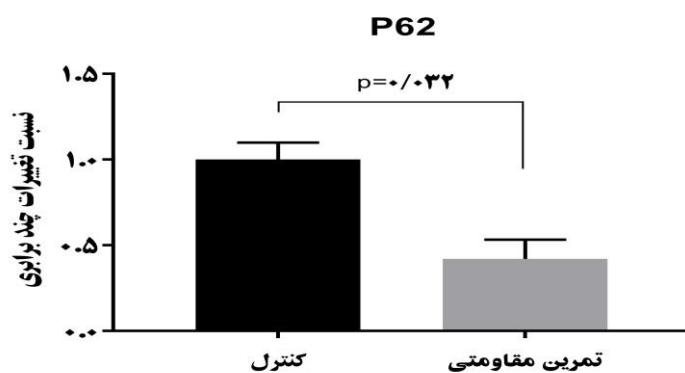
الف

ب

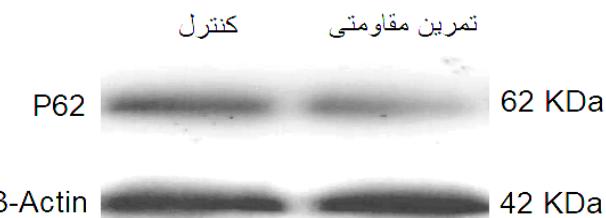
شکل ۲: (الف) مقایسه LC3B در گروه کنترل سرطانی نسبت به گروه سرطانی که تمرین مقاومتی انجام داده است.

(ب) نمونه باندهای به دست آمده در روش وسترن‌بلاط

الف



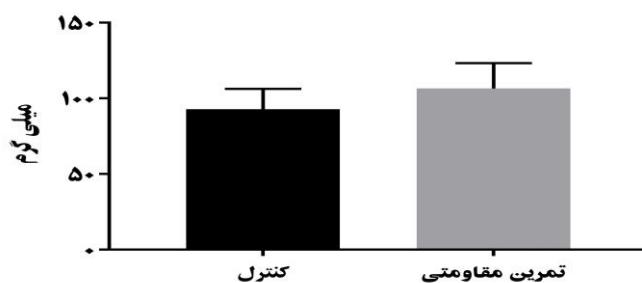
ب



شکل ۳: (الف) مقایسه p62 در گروه کنترل سرطانی نسبت به گروه سرطانی که تمرین مقاومتی انجام داده است.

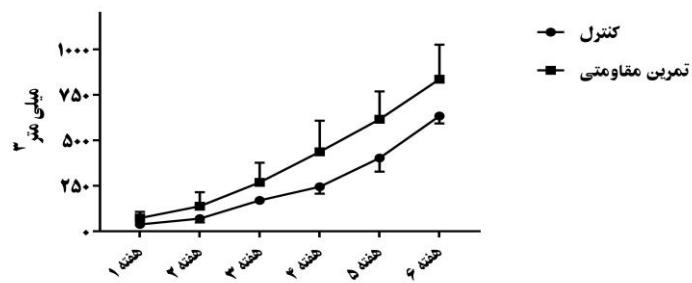
(ب) نمونه باندهای به دست آمده در روش وسترن بلات.

وزن عضله دوقلو



شکل ۴: مقایسه وزن عضله دوقلو در گروه کنترل سرطانی نسبت به گروه سرطانی که تمرین مقاومتی انجام داده است.

حجم تومور CT-26



شکل ۵: مقایسه حجم تومور در گروه کنترل سرطانی نسبت به گروه سرطانی که تمرین مقاومتی انجام داده است طی هفته‌های مختلف.

جدول ۱: اطلاعات توصیفی و استنباطی عملکرد پروتئازوم، LC3BII، وزن عضله دوقلو و حجم تومور در هفتاهای مختلف

| p-value | میانگین \pm انحراف استاندارد | گروه | متغیر مستقل |
|---------|--------------------------------|---------------|---------------------------------|
| 0.13 | ۳/۴۰ \pm ۰/۴۴ | تمرین مقاومتی | عملکرد پروتئازوم (RFU/ μ g) |
| | ۲/۷۸ \pm ۰/۰۹ | کنترل | |
| 0.63 | ۱/۱ \pm ۰/۱۶ | تمرین مقاومتی | LC3BII |
| | ۱ \pm ۰/۲۲ | کنترل | (نسبت تغییرات) |
| 0.03 | ۰/۴۲ \pm ۰/۱۱ | تمرین مقاومتی | p62 |
| | ۱ \pm ۰/۰۹ | کنترل | (نسبت تغییرات) |
| 0.24 | ۱۰/۶۵ \pm ۱۶/۸۲ | تمرین مقاومتی | وزن عضله دوقلو (میلی گرم) |
| | ۱۹/۷۵ \pm ۱۳/۵ | کنترل | |
| 0.12 | ۷۳/۲۴ \pm ۳۴/۲۳ | تمرین مقاومتی | حجم تومور هفته ۱ (میلی گرم) |
| | ۳۸/۲۱ \pm ۲/۵۶ | کنترل | |
| 0.10 | ۱۳۸/۷۵ \pm ۷۶/۸۴ | تمرین مقاومتی | حجم تومور هفته ۲ (میلی گرم) |
| | ۷۰/۳۴ \pm ۲۱/۱۲ | کنترل | |
| 0.09 | ۲۶۹/۸۷ \pm ۱۰/۷/۶۶ | تمرین مقاومتی | حجم تومور هفته ۳ (میلی گرم) |
| | ۱۷۰/۶۶ \pm ۰/۴۴ | کنترل | |
| 0.08 | ۴۳۷/۸۴ \pm ۱۷۰/۶۷ | تمرین مقاومتی | حجم تومور هفته ۴ (میلی گرم) |
| | ۲۴۵/۵۸ \pm ۳۸/۴۴ | کنترل | |
| 0.06 | ۶۱۶/۴۰ \pm ۱۵۳/۳۸ | تمرین مقاومتی | حجم تومور هفته ۵ (میلی گرم) |
| | ۴۰۳/۸۷ \pm ۷۵/۳۳ | کنترل | |
| 0.07 | ۸۳۶/۴۳ \pm ۱۹۰/۵۴ | تمرین مقاومتی | حجم تومور هفته ۶ (میلی گرم) |
| | ۶۳۴/۹۲ \pm ۴۱/۱۲ | کنترل | |

Independent sample t test

مبلا به سلطان معده، فعالیت شبیه کموتریپسینی پروتئازوم در کاشکسی عضلانی چندین برابر نسبت به دیگر فعالیت‌های پروتئازوم افزایش دارد (۲۹) اما در مطالعه حاضر، تمرین مقاومتی به عنوان یک مداخله مطرح جهت مقابله با کاشکسی، تغییر معنی‌داری در فعالیت شبیه کموتریپسینی پروتئازوم ایجاد نکرده است. این نتایج همسو با نتایج نوس همکاران (۲۰۱۶) است (۲۳). در این مطالعه از تمرینات شباهاسکات استفاده شده که اضافه‌بار توسط پوشاندن یک لباس و وزنهای که به پشت آن متصل اعمال می‌شود، در تقسیم‌بندی ایجاد هایپرتروفی توسط تمرینات مقاومتی این روش تمرینی همانند تمرین بر روی نردهان در قسمت تمرین با حیوان هوشیار جایی دارد (۳۰) و شاید از دلایل همسوی با مطالعه حاضر، استفاده از تمرینات مقاومتی با حیوان هوشیار باشد. نتایج مطالعه حاضر برخلاف

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، یک دوره تمرینات مقاومتی هرچند قسمت تخریب محموله روند اتوفاژی را بهبود بخشید اثر معنی‌داری بر عملکرد پروتئازوم، وزن عضله دوقلو و حجم تومور CT-26 نداشته است. پروتئازوم مهم‌ترین اندامک سلول عضلانی جهت تجزیه پروتئین می‌باشد هرچند سیستم‌های دیگری برای تجزیه پروتئین در عضله وجود دارد اما این اندامک چندین برابر آن‌ها در تجزیه پروتئین عضلانی سهم دارد. پروتئازوم از قسمت‌های مختلف با عملکردهای مختلفی تشکیل شده است که از آن جمله می‌توان به قسمت $\beta 1$ با خاصیت شبیه کاسپازی، $\beta 2$ با خاصیت شبیه تریپسینی و قسمت $\beta 5$ این اندامک با خاصیت شبیه کموتریپسینی اشاره کرد (۲۸). نتایج مطالعه بوسولا و همکاران (۲۰۰۳) نشان داد که در افراد

(۱۹). یکی از واسطه‌هایی که به وسیله آن تمرین مقاومتی در شرایط طبیعی باعث کاهش اتوفازی می‌شود، افزایش فعالیت mTOR می‌باشد اما در موش‌های مبتلا به کاشکسی تمرین مقاومتی نتوانسته میزان فعالیت mTOR را تغییر دهد و کاهش پاسخ‌های مسیر پیامرسانی mTOR به تمرین مقاومتی در موش‌های مبتلا به کاشکسی باعث عدم تغییر در موضوع اتوفاغوزوم می‌باشد (۲۱). دیگر نتیجه مطالعه حاضر در موضوع روند اتوفازی، کاهش میزان P62 نسبت به گروه کنترل بود. برخی از مطالعات گذشته، افزایش P62 را عضلات کاشکسی شده گزارش کرده‌اند که بیانگر اختلال در روند اتوفازی و کاهش تخریب اتوفاغوزوم و تجمع سوبسترای لیزوژومی می‌باشد (۳۷). نتایج مطالعه حاضر ناهمسو با مطالعات ناواس و همکاران (۲۰۱۶) و تباشی و همکاران (۲۰۱۸) است (۲۳،۳۶). در چرایی این عدم هم‌سویی می‌توان بهشت تمرینات مقاومتی اشاره کرد. مطالعه حاضر از تمرینات زیر بیشینه استفاده شده است اما در مطالعات بیان شده، شدت تمرینات مقاومتی بیشینه می‌باشد و تمرینات با شدت بالا محرك ترشح IL-6 می‌باشد (۳۸) و این سیتوکالین از برجسته‌ترین فاکتورهای ایجاد‌کننده اختلال در روند اتوفازی و القا کاشکسی می‌باشد (۳۹). بر این اساس شاید تمرین مقاومتی از طریق کاهش IL-6 توanstه باعث افزایش تخریب اتوفاغوزوم شده. مقالات دیگر افزایش p62 در موش‌های مبتلا به کاشکسی ناشی از سرطان مرتبط به کاهش آنزیم‌های کاتپسین موجود در لیزوژوم دانسته‌اند (۴۰) و از سوی دیگر تمرینات مقاومتی در موش‌های سالم باعث افزایش کاتپسین‌ها شده است (۴۱) و در مطالعه حاضر نیز ممکن است تمرینات مقاومتی به واسطه افزایش کاتپسین توanstه است p62 را کاهش دهد و احتمالاً نقص اتوفازیایی را کاهش داده است.

عدم تغییر وزن عضله دوقلو در مطالعه حاضر شاید بیان کننده مقاومت عضله افراد سرطانی به تغییرپذیری در برابر تمرینات مقاومتی می‌باشد. برای این موضوع چند دلیل می‌توان بیان کرد که از جمله می‌توان گفت اختلالات میتوکندری در عضله مبتلابه کاشکسی اشاره کرد که این امر، مستقل از غذای

نتایج اوتیس و همکاران (۲۰۰۷) می‌باشد (۲۲). در چرایی این ناهم‌سویی می‌توان به نوع اضافه بار اشاره کرد که در مطالعه اوتیس و همکاران از حذف عضله کمکی به عنوان تمرین مقاومتی استفاده کردند که کاملاً با پروتکل مطالعه حاضر متفاوت می‌باشد. از دیگر دلایل می‌توان به نوع موش‌ها و تومورها اشاره کرد، در مطالعه اوتیس و همکاران از موش‌های ماده صحرایی نژاد بوفالو و تومور MH7777 کبدی را مورد استفاده قرار داده‌اند که در ضمن این نوع توموری برای ایجاد کاشکسی رایج نمی‌باشد. مطالعه باهر و همکاران (۲۰۱۴) از طریق افزایش بار عضلانی، مسیرهای تجزیه پروتئین را در موش‌های سالم، مورد بررسی قرار دادند (۱۸). در این مطالعه اشاره شده است عملکرد پروتئازوم ۷ روز بعد از شروع تمرینات به اوج خود می‌رسد و بعد از آن یک سیر نزولی را طی می‌کند و از آنجایی که زمان انجام مطالعه حاضر ۶ هفته بوده است احتمالاً باعث بازگشت عملکرد پروتئازوم گروه تمرین به سطح گروه کنترل شده است و به همین دلیل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

در شرایط طبیعی، سیستم اتوفازی-لیزوژومی نسبت به سیستم یوبیکیوتئین-پروتئازوم در تخریب پروتئین‌های عضلانی نقش کمتری دارد اما اختلال در روند اتوفازی باعث تغییر متابولیسم طبیعی عضلانی شده که این پدیده در شرایط مختلف مانند گرسنگی (۳۱) سالم‌مندی (۳۲) قطع عصب حرکتی (۳۳) بی‌حرکتی (۳۴) مشاهده شده است و برخی مطالعات اختلال در روند اتوفازی را نسبت به دیگر فرآیندهای تخریب پروتئین برجسته‌تر دانسته‌اند (۳۵). در مطالعه حاضر تمرین مقاومتی نتوanstه است میزان LC3BI/LC3BII را به طور معنی‌داری تغییر دهد که این نتایج همسو با مطالعه ناواس و همکاران (۲۰۱۶) و تباشی و همکاران (۲۰۱۸) که از تمرینات مقاومتی متفاوتی استفاده کردند و شاید این یافته بیانگر این موضوع باشد که روش‌های مختلف تمرین مقاومتی نمی‌توانند میزان تشکیل اتوفاغوزم را در عضلات کاشکسی شده تغییر دهند (۳۶، ۳۶). هرچند تمرینات مقاومتی طولانی مدت در موش‌های سالم باعث کاهش تشکیل اتوفاغوزم شده است

مقاومتی مداخله مناسبی جهت درمان مستقیم تومور نمی‌باشد هرچند مایوکاین‌های مؤثر در پیشگیری و درمان تومور بر اثر تمرينات مقاومتی ترشح می‌شود (۴۶) اما در مقابل فاكتورهای رشدی زیادی نیز ترشح می‌شود که برای درمان تومور مناسب نمی‌باشدند (۴۷).

طول عمر کوتاه موش‌های سلطانی یکی از محدودیتهای ما در انجام این مطالعه بود و اگر امکان داشت، تمرين مقاومتی را در هفته‌های بیشتری ادامه داد، احتمالاً هایپرتروفی عضلانی را مشاهده می‌کردیم، زیرا بیان شده است که زمان تمرين یکی از فاكتورهای مهم جهت ایجاد هایپرتروفی عضلانی می‌باشد (۳۰).

نتیجه گیری

با توجه به نتایج حاضر می‌توان گفت احتمالاً تمرين مقاومتی بر روی نرdban اگرچه قسمت تخریب محموله روند اتوفاژی را بهبود می‌بخشد اما به تنها یی محرك مناسبی جهت درمان کاشکسی عضلانی ناشی از سلطان و تغییر عملکرد پروتئازوم نیست و شاید تغییرات ریز محیط عضلانی که ناشی از حضور تومور است یک مقاومت آنابولیکی ایجاد کرده است که عضله برخلاف معمول پاسخ‌های هایپرتروفی به تمرينات مقاومتی نمی‌دهد. پیشنهاد می‌شود برای بهبود اثرات تمرينات مقاومتی با مداخلاتی ترکیب شود که بتواند عوامل مقاومت به آنابولیک را کاهش دهد و یا از روش‌های دیگر تمرين مقاومتی استفاده شود که محرك قوی‌تری برای ایجاد هایپرتروفی عضلانی باشد.

سپاس‌گزاری

این مطالعه بخشی از طرح مرکز تحقیقات سلطان دانشگاه علوم پزشکی شیراز بود که در تاریخ ۱۶/۱/۹۵ بررسی شد و منابع مالی این مطالعه نیز توسط همین مرکز تامین گردیده است. از تمامی اساتید، کارمندان و دانشجویانی که طی انجام مطالعه همکاری کردند، تقدیر و تشکر فراوان می‌شود. تعارض در منافع: وجود ندارد.

مصرفی می‌تواند شارژ انژی سلول را کاهش دهد و فاكتورهای مؤثر در پاسخ به تمرين مقاومتی را غیرفعال کند (۴۲). از سوی دیگر افزایش فشار اکسایشی در افراد سلطانی می‌تواند باعث افزایش تجمع پروتئین‌های آسیب‌دیده و با تاخوردگی اشتباه شود و درنتیجه، استرس شبکه آندوبلاسمی و پاسخ پروتئین آشکار (UPR) را افزایش دهد (۴۳). این عوامل ریز محیط عضلانی را در زمان ابتلا به سلطان دچار تغییر زیادی می‌کنند که در نتایج بهدست آمده نقش بسزایی در مقاومت آنابولیکی به تمرينات مقاومتی دارد (۴۳). عدم تغییر وزن عضله دوقلو به تمرين مقاومتی، همسو با نتایج مطالعه نوس و همکاران (۲۰۱۶) و کامویا و همکاران (۲۰۱۶) است که هر دو از تمرينات با حیوان هوشیار استفاده کردند (۲۱، ۲۳) و برخلاف نتایج آل-مجید و همکاران (۲۰۰۱) است که در مطالعه اخیر از تحریک الکتریکی به عنوان تمرين مقاومتی استفاده شده است (۴۴). نتایج مطالعات بیان می‌کنند این نوع تمرينات، الگوی فراخوانی تارهای عضلانی متفاوتی با تمرين مقاومتی دارند و زمان ایجاد هایپرتروفی بسیار کمتر می‌باشد. نتایج مطالعه تاتبایاشی و همکاران (۲۰۱۸) نیز برخلاف مطالعه حاضر است (۳۶) که در مطالعه تاتبایاشی و همکاران از انقباض‌های اکسنتریک استفاده کرده است این در حالی است که فاز اکسنتریک در تمرين مقاومتی بر روی نرdban بدون مقاومت می‌باشد و تحریک فیزیولوژیکی قوی اعمال نمی‌کند و تمرينات اکسنتریک نسبت به کاسنتریک و ایزومتریک، محرك بهتری برای ایجاد هایپرتروفی عضلانی می‌باشد (۴۵) و شاید نوع انقباض یکی از دلایل نتایج ناهمسو باشد. اگرچه حجم تومور در گروه تمرينات مقاومتی کمی افزایش دارد اما این افزایش معنی‌دار نیست و همسو با مطالعات نوس و همکاران (۲۰۱۶) (۲۰)، پادیلها و همکاران (۲۰۱۷) (۲۳) و تاتبایاشی و همکاران (۲۰۱۸) (۳۶) می‌باشد که این مطالعات هر کدام از روش‌های مختلف تمرين مقاومتی استفاده کردن و هیچ‌گدام نتایج مثبتی بر حجم تومور مشاهده نکردند. شاید بتوان گفت تمرينات

References:

- 1- Gao Q, Tsoi KK, Hirai HW, Wong MC, Chan FK, Wu JC, et al. *Serrated Polyps And The Risk Of Synchronous Colorectal Advanced Neoplasia: A Systematic Review And Meta-Analysis.* Am J Gastroenterol 2015; 110(4): 501-9.
- 2- Viau M, Renaud MC, Grégoire J, Sebastianelli A, Plante M. *Paraneoplastic Syndromes Associated With Gynecological Cancers: A Systematic Review.* Gynecol Oncol 2017; 146(3): 661-71.
- 3- Mondello P, Mian M, Aloisi C, Famà F, Mondello S, Pitini V. *Cancer Cachexia Syndrome: Pathogenesis, Diagnosis, And New Therapeutic Options.* Nutr Cancer 2015; 67(1):12-26.
- 4- Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. *Cancer Cachexia, Mechanism And Treatment.* World J Gastrointestinal Oncol 2015; 7(4): 17-29.
- 5- Von Haehling S, Anker SD. *Cachexia As A Major Underestimated And Unmet Medical Need: Facts And Numbers.* J Cachexia, Sarcopenia Muscle 2010; 1(1):1-5.
- 6- Petruzzelli M, Wagner EF. *Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia.* Genes & development 2016; 30(5):489-501.
- 7- Pallafacchina G, Calabria E, Serrano AL, Kalhovde JM, Schiaffino S. *A Protein Kinase B-Dependent And Rapamycin-Sensitive Pathway Controls Skeletal Muscle Growth But Not Fiber Type Specification.* Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99(14): 9213-8.
- 8- Raffaello A, Milan G, Masiero E, Carnio S, Lee D, Lanfranchi G, et al. *Junb Transcription Factor Maintains Skeletal Muscle Mass And Promotes Hypertrophy.* J Cell Biology 2010; 191(1): 101-13.
- 9- Papageorgopoulos C, Caldwell K, Schweingrubber H, Neese RA, Shackleton CH, Hellerstein M. *Measuring Synthesis Rates Of Muscle Creatine Kinase And Myosin With Stable Isotopes And Mass Spectrometry.* Analytical Biochem 2002; 309(1): 1-10.
- 10- Drexler HC, Ruhs A, Konzer A, Mendler L, Bruckskotten M, Looso M, et al. *On Marathons and Sprints: an Integrated Quantitative Proteomics And Transcriptomics Analysis Of Differences Between Slow And Fast Muscle Fibers.* Mol Cell Proteomics 2012; 11(6): M111-010801.
- 11- Sandri M. *Protein breakdown in cancer cachexia.* InSeminars in cell & developmental biology 2016 (Vol. 54, pp. 11-19). Academic Press.
- 12- Hershko A, Ciechanover A. *Mechanisms Of Intracellular Protein Breakdown.* Annual Review Of Biochemistry 1982; 51: 335-64.
- 13- Milan G, Romanello V, Pescatore F, Armani A, Paik JH, Frasson L, Seydel A, Zhao J, Abraham R, Goldberg AL, Blaauw B. *Regulation Of Autophagy And The Ubiquitin-Proteasome System By The Foxo Transcriptional Network Duringmuscle Atrophy.* Nat Commun 2015; 6: 6670.

- 14- Heinemeyer W, Ramos PC, Dohmen Rj. *Ubiquitin-Proteasome System. Cellular and Molecular Life Sci CMSL* 2004; 61(13): 1562-78.
- 15- Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, Abedin MJ, Abeliovich H, Acevedo Arozena A, et al. *Guidelines For The Use And Interpretation Of Assays For Monitoring Autophagy*. *Autophagy* 2016; 12(1): 1-222.
- 16- Ratamess N, Alvar B, Evetoch T, Housh T, Kibler W, Kraemer W. *Progression models in resistance training for healthy adults [ACSM position stand]*. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41(3): 687-708.
- 17- West DW, Baehr LM, Marcotte GR, Chason CM, Tolento L, Gomes AV, et al. *Acute Resistance Exercise Activates Rapamycin-Sensitive And -Insensitive Mechanisms That Control Translational Activity And Capacity In Skeletal Muscle*. *J Physiol* 2016; 594(2): 453-68.
- 18- Baehr LM, Tunzi M, Bodine SC. *Muscle Hypertrophy Is Associated With Increases In Proteasome Activity That Is Independent Of Murf1 And Mafbx Expression*. *Front Physiol* 2014; 5: 69.
- 19- Kwon I, Jang Y, Cho JY, Jang YC, Lee Y. *Long-Term Resistance Exercise-Induced Muscular Hypertrophy Is Associated With Autophagy Modulation In Rats*. *J Physiol Sci* 2018; 68(3): 269-80.
- 20- Padilha CS, Borges FH, Costa Mendes da Silva LE, Frajacomo FT, Jordao AA, Duarte JA, et al. *Resistance Exercise Attenuates Skeletal Muscle Oxidative Stress, Systemic Pro-Inflammatory State, And Cachexia In Walker-256 Tumor-Bearing Rats*. *Appl Physiol Nutr Metab* 2017; 42(9): 916-23.
- 21- Khamoui AV, Park BS, Kim DH, Yeh MC, Oh SL, Elam ML, et al. *Aerobic And Resistance Training Dependent Skeletal Muscle Plasticity In The Colon-26 Murine Model Of Cancer Cachexia*. *Metabolism* 2016; 65(5): 685-98.
- 22- Otis JS, Lees SJ, Williams JH. *Functional Overload Attenuates Plantaris Atrophy in Tumor-Bearing Rats*. *BMC cancer* 2007; 7: 146.
- 23- Das Neves W, Alves CR, de Almeida NR, Guimarães FL, Ramires PR, Brum PC, et al. *Loss Of Strength Capacity Is Associated With Mortality, But Resistance Exercise Training Promotes Only Modest Effects During Cachexia Progression*. *Life Sci* 2016; 163: 11-22.
- 24- Wagner M, Roh V, Strehlen M, Laemmle A, Stroka D, Egger B, et al. *Effective Treatment Of Advanced Colorectal Cancer By Rapamycin And 5-FU/Oxaliplatin Monitored By TIMP-1*. *J gastrointestinal Surg* 2009; 13(10): 1781-90.
- 25- Johansson K, Tibe K, Weibull A, Newton RU. *Low Intensity Resistance Exercise For Breast Cancer Patients With Arm Lymphedema With Or Without Compression Sleeve*. *Lymphology* 2005; 38(4): 167-80.
- 26- Kondakova IV, Spirina LV, Shashova EE, Koval VD, Kolomiets LA, Chernyshova AL, Slonimskaya EM. *Proteasome Activity In Tumors Of The Female Reproductive System*. *J Bioorg Khim* 2012; 38(1): 89-92.
- 27- Chen X, Wu Y, Yang T, Wei M, Wang Y, Deng X, et al. *Salidroside Alleviates Cachexia*

- Symptoms In Mouse Models Of Cancer Cachexia Via Activating Mtorsignalling.* J Cachexia, Sarcopenia Muscle 2016; 7(2): 225-32.
- 28- Tanaka K. *The Proteasome: Overview Of Structure And Functions.* Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2009; 85(1): 12-36.
- 29- Bossola M, Muscaritoli M, Costelli P, Grieco G, Bonelli G, Pacelli F, et al. *Increased Muscle Proteasome Activity Correlates With Disease Severity In Gastric Cancer Patients.* Ann Surg 2003; 237(3): 384-9.
- 30- Lowe DA, Alway SE. *Animal Models For Inducing Muscle Hypertrophy: Are They Relevant For Clinical Applications In Humans?.* J Orthop Sports Phys Ther 2002; 32(2): 36-43.
- 31- Mizushima N, Yamamoto A, Matsui M, Yoshimori T, Ohsumi Y. *In Vivo Analysis Of Autophagy In Response To Nutrient Starvation Using Transgenic Mice Expressing A Fluorescent Autophagosome Marker.* Mol Biol Cell 2004; 15(3): 1101-11.
- 32- Carnio S, LoVerso F, Baraibar MA, Longa E, Khan MM, Maffei M, , et al. *Autophagy Impairment In Muscle Induces Neuromuscular Junction Degeneration And Precocious Aging.* Cell Rep 2014; 8(5): 1509-21.
- 33- O'Leary MF, Vainshtein A, Carter HN, Zhang Y, Hood DA. *Denervation-Induced Mitochondrial Dysfunction And Autophagy In Skeletal Muscle Of Apoptosis-Deficient Animals.* Am J Physiol Cell Physiol 2012; 303(4): C447-C54.
- 34- Brocca L, Cannavino J, Coletto L, Biolo G, Sandri M, Bottinelli R, et al. *The Time Course Of The Adaptations Of Human Muscle Proteome To Bed Rest And The Underlying Mechanisms.* J Physiol 2012; 590(20): 5211-30.
- 35- Tardif N, Klaude M, Lundell L, Thorell A, Rooyackers O. *Autophagic-Lysosomal Pathway Is The Main Proteolytic System Modified In The Skeletal Muscle Of Esophageal Cancer Patients.* Am J Clinl Nutr 2013; 98(6): 1485-92.
- 36- Tatebayashi D, Himori K, Yamada R, Ashida Y, Miyazaki M, Yamada T. *High-Intensity Eccentric Training Ameliorates Muscle Wasting In Colon 26 Tumor-Bearing Mice.* Plos One 2018; 13(6): e0199050.
- 37- Pigna E, Berardi E, Aulino P, Rizzuto E, Zampieri S, Carraro U, et al. *Aerobic Exercise And Pharmacological Treatments Counteract Cachexia By Modulating Autophagy In Colon Cancer.* Sci Rep 2016; 6: 26991.
- 38- Calle MC, Fernandez ML. *Effects Of Resistance Training On The Inflammatory Response.* Nutr Res Prac 2010; 4(4): 259-69.
- 39- Pettersen K, Andersen S, Degen S, Tadini V, Grosjean J, Hatakeyama S, et al. *Cancer Cachexia Associates With A Systemic Autophagy-Inducing Activity Mimicked By Cancer Cell-Derived Il-6 Trans-Signaling.* Scientific Reports 2017; 7: 2046.
- 40- Penna F, Costamagna D, Pin F, Camperi A, Fanzani A, Chiarpotto EM, et al. *Autophagic Degradation Contributes To Muscle Wasting In Cancer Cachexia.* Am J Pathol 2013; 182(4): 1367-78.
- 41- Marzetti E, Lorenzi M, Landi F, Picca A, Rosa F, Tanganeli F, et al. *Altered Mitochondrial*

- Quality Control Signaling In Muscle Of Old Gastric Cancer Patients With Cachexia.* Exp Gerontol 2017; 87: 92-9.
- 42- Hardee JP, Montalvo RN, Carson JA. *Linking Cancer Cachexia-Induced Anabolic Resistance To Skeletal Muscle Oxidative Metabolism.* Oxidative medicine and cellular longevity 2017; 2017.
- 43- Al-Majid S, McCarthy DO. *Resistance Exercise Training Attenuates Wasting Of The Extensor Digitorumlongus Muscle In Mice Bearing The Colon-26 Adenocarcinoma.* Biol Res Nurs 2001; 2(3): 155-66.
- 44- American College of Sports Medicine. *American College Of Sports Medicine Position Stand. Progression Models In Resistance Training For Healthy Adults.* Med Sci Sports Exerc 2009; 41(3): 687.
- 45- Roy P, Chowdhury S, Roy HK. *Exercise-Induced Myokines As Emerging Therapeutic Agents In Colorectal Cancer Prevention And Treatment.* Future Oncol 2018; 14(4): 309-12.
- 46- Devin JL, Bolam KA, Jenkins DG, Skinner TL. *The Influence Of Exercise On The Insulin-Like Growth Factor Axis In Oncology: Physiological Basis, Current, And Future Perspectives.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2016; 25(2): 239-49.

Effect of six weeks of resistance training on the muscle proteasome activity and autophagy flux in mice with cancer induce cachexia

Mahdi Samadi¹, Zahra Mojtabaei², Farhad Daryanoosh^{*3}, Javad Nemati⁴

Original Article

Introduction: Muscle weakness that is caused by cancer called Cachexia. One of the causes of the formation of the cachexia is the change in protein degradation, and the ubiquitous protease and Autophagy Lysosomes system is the most important protein breakdown system. Resistance training has been one the best stimulator of increasing muscular mass. Therefore, the purpose of this study was to investigate the effect of a period of resistance training on the muscle protease activity and autophagy flux in mice with cancer induce cachexia.

Methods: This study was conducted on 12 male BALB / c mice (age 6 weeks) and CT-26 tumor implanted into them. Then they were divided into two groups of resistance training (n=6) and control (n=6). Training group performed 6 weeks progressive resistance training. The protease activity was evaluated by fluorogenic substrate method and LC3B and p62 evaluated by western blot method. Independent t-test was carried out at P<0.05 for statistical analysis using Prism (7) software.

Results: There was no significant difference in Proteasome activity ($p=0.13$), muscle weight ($p=0.24$), and CT26 tumor volume ($p\geq 0.05$) between two groups of resistance training and control, but p62 decreased in the resistance training group ($p=0.032$).

Conclusion: However, the autophagy flux has improved in the part of cargo breakdown with resistance training, but perhaps the presence of a tumor inhibits muscle response to resistance training or this type of resistance training is not an appropriate intervention for treating cachectic muscle. To treat cachexia through the resistance training, either this method would be combined with other interventions or other methods of the resistance training can be applied.

Keywords: Cancer Cachexia, Proteasome activity, Resistance training, Autophagy flux

Citation: Samadi M, Mojtabaei Z, Daryanoosh F, Nemati J. **The effect of six weeks of resistance training on the muscle proteasome activity and autophagy flux in mice with cancer induce cachexia.** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2019; 27(3): 1313-26.

¹School of Education and Psychology, Department of Sport Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran.

²Shiraz Institute for Cancer Research, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

³School of Education and Psychology, Department of Sport Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran.

⁴School of Education and Psychology, Department of Sport Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran.

*Corresponding author: Tel: 09173014032, email: daryanoosh@shirazu.ac.ir