مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و هفتم، شماره سه، خرداد ۱۳۹۸
تاریخ دریافت:۱۳۹۷/۷/۳
تاریخ پذیرش:۱۳۹۷/۸/۲۶

اثر شش هفته تمرین مقاومتی بر عملکرد پروتئازوم و روند اتوفاژی عضلانی موش های مبتلا به کاشکسی ناشی از سرطان

مهدی صمدی[۱]، زهرا مجتهدی[۲]، فرهاد دریانوش*[۳]، جواد نعمتی[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-یوبیکوتین و اتوفاژی-لیزوزم مهم‌ترین سیستم‌های تجزیه پروتئین می‌باشند. تمرین مقاومتی، یکی از بهترین محرک‌ها 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 به‌طور 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=۰/۰۵) و توسط نرم‌افزار Prism(7) مورد تجزیه‌وتحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج: در میزان عملکرد پروتئازوم (p=۰/۱۳)، LC3BII/LC3BI (p=۰/۶۳)، وزن عضله دوقلو (p=۰/۲۴) و حجم تومور CT-26 (p=۰/۱۳) در گروه تمرین مقاومتی نسبت به‌گروه کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد اما میزان p62 در گروه تمرین مقاومتی کاهش معنی‌دار داشته است (p=۰/۰۳۲).

نتیجه‌گیری: هرچند روند اتوفاژی 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 اتوفاژی

ارجاع: صمدی مهدی، مجتهدی زهرا، دریانوش فرهاد، نعمتی جواد. **اثر شش هفته تمرین مقاومتی بر عملکرد پروتئازوم و روند اتوفاژی عضلانی موش های مبتلا به کاشکسی ناشی از سرطان**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۸؛ ۲۷ (۳): ۲۶-۱۳۱۳.

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

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i3.1186]

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 بدخیم نمود یافته ولی این اختلالات ناشی و پی‌آمدی 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 به‌علت‌های 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 ازجمله 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 رپامایسین، مهار کننده سنتز پروتئین وابسته به mTORC1، و یا سیکلوهگزآمید، مهارکننده کامل ترجمه، دریافت کرده‌اند، دچار آتروفی نشده‌اند (۷،۸). به‌طور مشابه، گزارش شده است بیماران پیوند اعضا که مدت زیادی با رپامایسین درمان شده‌اند، آتروفی رخ نداده است. از سوی دیگر پروتئین‌های سارکومریک در جوندگان با نیمه‌عمری بیش از دو هفته پایدار هستند (۹،۱۰). با توجه به متابولیسم بالا و طول عمر کوتاه جوندگان، انتظار می‌رود نیمه عمر میوزین/اکتین در انسان بسیار بیشتر باشد. این در حالی است که از دست دادن حاد و سریع عضله با کاهش سنتز پروتئین مطابقت ندارد و در برخی مواقع در زمانی کمتر از این، عضله تحلیل می‌رود که ناشی از افزایش تخریب پروتئین‌ها می‌باشد (۱۱).

سیستم‌های متعددی جهت تخریب پروتئین‌های عضلانی وجود دارد مانند کالپاین، کاسپاز (۱۲) اما مهم‌ترین آن‌ها سیستم یوبیکیوتین- پروتئازوم و سیستم اتوفاژی-لیزوزوم می‌باشد (۱۳). در سیستم یوبیکیوتین- پروتئازوم ابتدا پروتئین‌های یوبیکیوتین توسط سه آنزیم: آنزیم فعال‌کننده، آنزیم کنژوگه‌کننده و آنزیم لیگاز به پروتئین هدف متصل می‌شوند. سپس ناحیه 19S پروتئازوم پروتئین‌های یوبیکیوتینه شده را شناسایی کرده و ناحیه 20S پروتئازوم، پروتئین‌ها را به اسیدهای آمینه سازنده آن‌ها تجزیه می‌کنند (۱۴). اگرچه اتوفاژی انواع مختلف دارد اما منظور از اتوفاژی در مطالعه حاضر، ماکرواتوفاژی می‌باشد که در این روند ابتدا بخش دولایه‌ای از شبکه آندوپلاسمی به نام فاگوفور ایجاد شده که اندامک‌های که توسط پروتئین‌های آداپتور مانند p62 شناسایی شده را احاطه کرده و از محتویات سیتوپلاسم جدا کرده و غشاء دو لایه اتوفاگوزوم شکل می‌گیرد در مرحله بعد اتوفاگوزوم با لیزوزوم ادغام شده و محموله‌های اتوفاگوزوم توسط آنزیم‌های لیزومی تجزیه می‌شوند. در اتوفاژی LC3II شاخص تشکیل اتوفاگوزم و p62 شاخص تخریب اتوفاگوزوم می‌باشد (۱۵). نتایج مطالعات بیان می‌کنند اختلال در روند اتوفاژی و افزایش عملکرد پروتئازوم از علل ایجاد کاشکسی می‌باشد (۱۱). در مقابل یکی از روش‌های درمان غیر دارویی کاشکسی استفاده از تمرینات ورزشی می‌باشد و از میان تمرینات ورزشی، تمرینات مقاومتی بیشترین اثر را بر روی هایپرتروفی عضلانی داشته است (۱۶) و چندین مطالعه تغییر عملکرد پروتئازوم و روند اتوفاژی را همراه با افزایش هایپرتروفی عضلانی گزارش کرده‌اند (۱۷،۱۸،۱۹) اما اثر تمرینات مقاومتی بر روی کاشکسی هنوز به خوبی آشکار نشده است، برای مثال نتیجه مطالعه پادیل‌ها و

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i3.1186]

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 کرده‌اند، پروتکل حذف عضلات کمکی و یا تحریک الکتریکی را به‌کار برده‌اند که هیچ کدام شبیه تمرین مقاومتی در انسان نیست. از سوی دیگر تمرین مقاومتی مداخله‌ای مناسب جهت تعدیل 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 تناقض در نتایج تحقیقات گذشته و یافت نشدن مطالعه‌ای که اثر تمرینات مقاومتی بر روی نردبان 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 بالب سی (BALB/c) هم‌خون مورد مطالعه قرار گرفتند. موش‌ها به‌طور تصادفی به دو گروه مداخله با وزن ۱/۲ ± ۱۹/۴ گرم و کنترل با وزن ۱/۵ ± ۱۹ تقسیم شدند. این حیوانات از انستیتو پاستور خریداری شدند. آزمودنی‌ها در قفس‌های پلی‌کربنات (هر قفسه ۴ سر) و در شرایط کنترل شده محیطی با میانگین دمای ۲±۲۱ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت (با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه حیوانات آزمایشگاهی) نگهداری شدند. برای ایجاد تومور رده سلولی CT-26 از انستیتو پاستور خریداری شد. در محیط موسسه یادبود پارک راسول Roswell Park Memorial Institute (RPMI) (شرکت بایوسرا؛ کشور فرانسه) با سرم جنین گاو Fetal bovine serum (FBS) (شرکت جی‌بو؛ کشور انگلستان) ۱۰درصد کشت داده شد سپس جهت تزریق برای هر موش ۳ میلیون سلول 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 پهلو 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 به‌طور تصادفی به دو گروه تمرین (مداخله) و کنترل تقسیم شدند. گروه کنترل بدون هیچ مداخله در قفس‌ها نگهداری شدند. تمرین مقاومتی شامل بالا رفتن از نردبانی 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 ابتدای هر جلسه جهت گرم کردن، یک بار بدون وزنه از نردبان 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 پنج 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 (۱۹،۲۵). نمونه‌گیری از موش‌ها ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی با رعایت اصول اخلاقی و از طریق تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن؛ شرکت باکس‌تلBoxtel ؛ کشور هلند) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن؛ شرکت آلفاسان Alfasan ؛ کشور هلند) که بی‌هوش می‌شدند، انجام می‌گرفت (۲۱). عضله دوقلو پای چپ آن‌ها برای انجام آزمایش‌های بعدی مورد استفاده قرار گرفت. برای بررسی عملکرد کل پروتئازوم از روش سوبسترای فلوروژنیک استفاده شد. ابتدا عضله را توسط

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i3.1186]

نیتروژن مایع و هاونگ هموژنایز شد و سپس بخشی از آن به نسبت ۱ به ۱۰ (وزنی/ حجمی) در محلولی شامل ۲۰ میلی‌مولار تریس با PH ۷/۵، ۱ میلی‌مولار دی کلرو دی فنیل تری کلرواتان، ۲ میلی‌مولار کلرید منیزیم بافت هموژنایز 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 g×۱۳۰۰۰ 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 (سوبسترای فلوروژنیک) ۳۰ میکرومولار اضافه شده و ۲۰ دقیقه در دمای محیط و در تاریکی نگه داشته شد و در آخر توسط دستگاه فلورومتر (اجیلنت 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 فلوروسنس نسبی Relative fluorescence units (RFU) خوانده شده بر اساس آن نرمالایز شد (۲۶). حجم تومور انتهای هر هفته به‌وسیله کولیس دیجیتال اندازه‌گیری شد و توسط فرمول (۰/۵۲× طول × عرض^{۲}) محاسبه شد (۲۷). جهت تست وسترن‌بلات به‌طور خلاصه بخشی دیگر از عضله هاونگ شده در بافر لایزکننده رادیوایمونوپرسیپیتیشن اسی Radioimmunoprecipitation assay (RIPA) به‌علاوه مهارکننده پروتئازها (10x)، لایز شد. در مرحله بعد این محلول را با سرعت g×۱۳۰۰۰ به مدت ۵ دقیقه با دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شده و سوپرنیتان 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 مقطر حل می‌گردید سپس تانک به منبع الکتریکی متصل شده و تا خارج شدن رنگ بورم و فنول لودینگ بافر با میلی‌آمپر ثابت ۸ جریان الکتریکی ادامه داشت بعد از این مرحله ژل به مدت۲ 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 فلوراید 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 توین ۲۰ (Tween20) و ۱۰۰۰ ml PBS به مدت ۲ ساعت به ارامی شیک شده در ادامه ۶ بار به مدت ۵ دقیقه در محلول PBS و Tween20 شیک شده و سپس آنتی‌بادی اختصاصی LC3B (شرکت سل سیگنالینگ Cell signaling) به نسبت ۱ به ۲۰۰۰، P62 به نسبت ۱ به ۱۰۰۰و β-Actin به نسبت ۱ به ۲۰۰۰ (شرکت سانتاکروز Santa Cruz) در محلول مسدودکننده رقیق کرده و غشاء در طول شب درون این محلول قرار گرفت سپس مانند بالا غشاء در محلول PBS و Tween20 شسته و سپس آنتی‌بادی ثانویه به‌دست 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 هلسکیر GE healthcare) که شامل محلول A و B بود به نسبت مساوی به غشاء اضافه کرده و باندهای پروتئین‌های توسط دستگاه کم داک (شرکت بایورد 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 $p\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. کلیه محاسبات آماری و رسم نمودار با استفاده از نرم‌افزار Prism نسخه ۷/۴ انجام شد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-27]

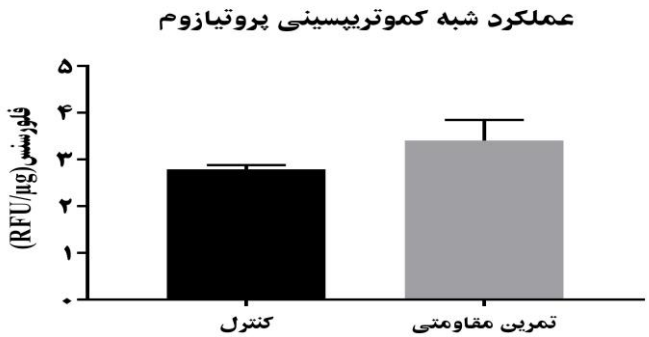
[DOI: 10.18502/ssu.v27i3.1186]

ملاحظات اخلاقی

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

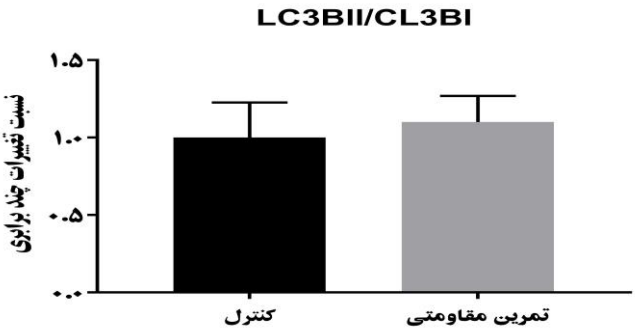
نتایج

نتایج مطالعه حاضر نشان داد عملکرد شبه‌کموتریپسینی پروتئازوم بین گروه تمرین مقاومتی و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (p=۰/۱۳) (شکل-۱ و جدول-۱). آزمایش وسترن‌بلات نشان داد که چگالی باند LC3BII نسبت به LC3BI بین گروه تمرین مقاومتی و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (p=۰/۶۳) (شکل-۲ و جدول۱) اما چگالی باند p62 نسبت به β-Actin بین گروه تمرین مقاومتی و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد (p=۰/۰۳۲) (شکل-۳ و جدول-۱). وزن عضله دوقلو در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (p=۰/۲۴) (شکل-۴ و جدول-۱). علاوه بر موارد فوق تمرین مقاومتی تغییر معنی‌داری در حجم تومور نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرده است (p≥۰/۰۵) (شکل-۵ و جدول-۱).

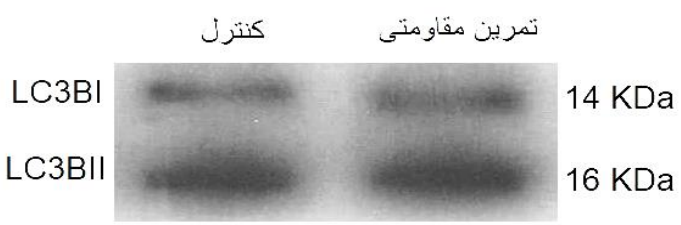


شکل:۱ مقایسه عملکرد پروتئازوم در گروه کنترل سرطانی نسبت به گروه سرطانی که تمرین مقاومتی انجام داده است.

الف



ب



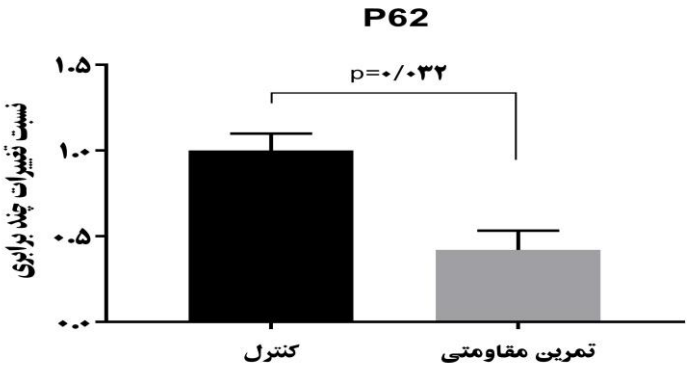
شکل۲: الف) مقایسه LC3B در گروه کنترل سرطانی نسبت به گروه سرطانی که تمرین مقاومتی انجام داده است.

ب) نمونه باندهای به دست آمده در روش وسترن‌بلات

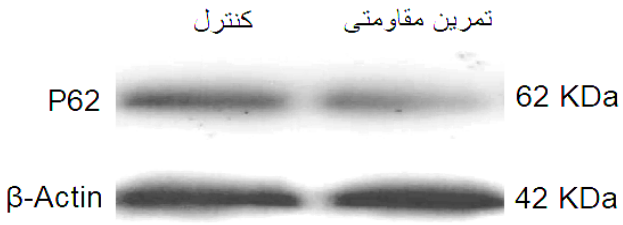
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i3.1186]

الف

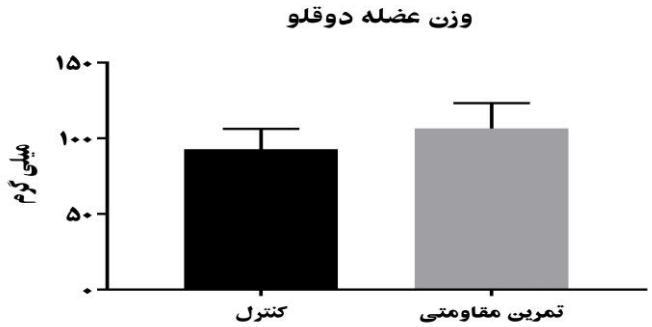


ب

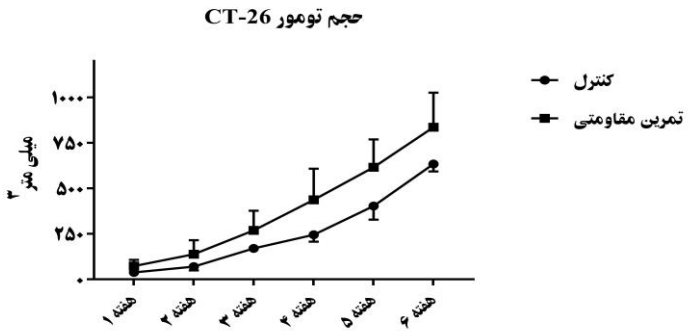


شکل۳: الف) مقایسه p62 در گروه کنترل سرطانی نسبت به گروه سرطانی که تمرین مقاومتی انجام داده است.

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



شکل۴: مقایسه وزن عضله دوقلو در گروه کنترل سرطانی نسبت به گروه سرطانی که تمرین مقاومتی انجام داده است.



شکل۵: مقایسه حجم تومور در گروه کنترل سرطانی نسبت به گروه سرطانی که تمرین مقاومتی انجام داده است طی هفته‌های مختلف.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i3.1186]

جدول ۱: اطلاعات توصیفی و استنباطی عملکرد پروتئازوم، LC3BII، p62، وزن عضله دوقلو و حجم تومور در هفته‌های مختلف

متغییر مستقل	گروه	میانگین±انحراف استاندارد	p-value
عملکرد پروتئازوم (RFU/µg)	تمرین مقاومتی	۳/۴۰ ± ۰/۴۴	۰/۱۳
	کنترل	۲/۷۸ ± ۰/۰۹	
LC3BII (نسبت تغییرات)	تمرین مقاومتی	۱/۱ ± ۰/۱۶	۰/۶۳
	کنترل	۱ ± ۰/۲۲	
p62 (نسبت تغییرات)	تمرین مقاومتی	۰/۴۲ ± ۰/۱۱	۰/۰۳
	کنترل	۱ ± ۰/۰۹	
وزن عضله دوقلو (میلی گرم)	تمرین مقاومتی	۱۰۶/۵ ± ۱۶/۸۲	۰/۲۴
	کنترل	۱۹/۷۵ ± ۱۳/۵	
حجم تومور هفته ۱ (میلی گرم^3)	تمرین مقاومتی	۷۳/۲۴ ± ۳۴/۲۳	۰/۱۲
	کنترل	۳۸/۲۱ ± ۲/۵۶	
حجم تومور هفته ۲ (میلی گرم^3)	تمرین مقاومتی	۱۳۸/۷۵ ± ۷۶/۸۴	۰/۱۰
	کنترل	۷۰/۳۴ ± ۲۱/۱۲	
حجم تومور هفته ۳ (میلی گرم^3)	تمرین مقاومتی	۲۶۹/۸۷ ± ۱۰۷/۶۶	۰/۰۹
	کنترل	۱۷۰/۶۶ ± ۰/۴۴	
حجم تومور هفته ۴ (میلی گرم^3)	تمرین مقاومتی	۴۳۷/۸۴ ± ۱۷۰/۶۷	۰/۰۸
	کنترل	۲۴۵/۵۸ ± ۳۸/۴۴	
حجم تومور هفته ۵ (میلی گرم^3)	تمرین مقاومتی	۶۱۶/۴۰ ± ۱۵۳/۳۸	۰/۰۶
	کنترل	۴۰۳/۸۷ ± ۷۵/۳۳	
حجم تومور هفته ۶ (میلی گرم^3)	تمرین مقاومتی	۸۳۶/۴۳ ± ۱۹۰/۵۴	۰/۰۷
	کنترل	۶۳۴/۹۲ ± ۴۱/۱۲	

Independent sample t test

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 به‌قسمت β1 با خاصیت شبیه کاسپازی، β2 با خاصیت شبه تریپسینی و قسمت β5 این اندامک با خاصیت شبه کموتریپسینی اشاره کرد (۲۸). نتایج مطالعه بوسولا و همکاران (۲۰۰۳) نشان داد که در افراد مبتلا به سرطان معده، فعالیت شبه کموتریپسینی پروتئازوم در کاشکسی عضلانی چندین برابر نسبت به دیگر فعالیت‌های پروتئازوم افزایش دارد (۲۹) اما در مطالعه حاضر، تمرین مقاومتی به‌عنوان یک مداخله مطرح جهت مقابله با کاشکسی، تغییر معنی‌داری در فعالیت شبه کموتریپسینی پروتئازوم ایجاد نکرده است. این نتایج همسو با نتایج نوس همکاران (۲۰۱۶) است (۲۳). در این مطالعه از تمرینات شبه‌اسکات 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 نردبان 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

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i3.1186]

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 کاملا 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 نمی باشد. 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 اتوفاژی-لیزوزومی نسبت به سیستم یوبیکیوتئین-پروتئازوم در تخریب پروتئین‌های عضلانی نقش کمتری دارد اما اختلال در روند اتوفاژی باعث تغییر متابولیسم طبیعی عضلانی شده که این پدیده در شرایط مختلف مانند گرسنگی (۳۱) سالمندی (۳۲) قطع عصب حرکتی (۳۳) بی‌حرکتی (۳۴) مشاهده شده است و برخی مطالعات اختلال در روند اتوفاژی را نسبت به دیگر فرآیندهای تخریب پروتئین برجسته‌تر دانسته‌اند (۳۵). در مطالعه حاضر تمرین مقاومتی نتوانسته است میزان LC3BI/LC3BII را به‌طور 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 اتوفاگوزم را در عضلات کاشکسی شده تغییر دهند (۳۶، ۲۳). هرچند تمرینات مقاومتی طولانی مدت در موش‌های سالم باعث کاهش تشکیل اتوفاگوزم شده است (۱۹). یکی از واسطه‌هایی که به‌وسیله آن تمرین مقاومتی در شرایط طبیعی باعث کاهش اتوفاژی 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 تشکیل اتوفاگوزوم می‌باشد (۲۱). دیگر نتیجه مطالعه حاضر در موضوع روند اتوفاژی، 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 اتوفاژی و کاهش تخریب اتوفاگوزوم و تجمع سوبسترای لیزوزمی 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 به‌شدت 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 محرک ترشح IL-6 می‌باشد (۳۸) و این سیتوکاین از برجسته‌ترین فاکتورهای ایجادکننده اختلال در روند اتوفاژی و القا کاشکسی می‌باشد (۳۹). بر این اساس شاید تمرین مقاومتی از طریق کاهش IL-6 توانسته باعث افزایش تخریب اتوفاگوزوم شده. مقالات دیگر افزایش p62 در موش‌های مبتلا به کاشکسی ناشی از سرطان مرتبط به کاهش آنزیم‌های کاتپسین موجود در لیزوزوم 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 توانسته است p62 را کاهش دهد و احتمالاً نقص اتوفاژیایی 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

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i3.1186]

مصرفی می‌تواند شارژ انرژی سلول را کاهش دهد و فاکتورهای مؤثر در پاسخ به تمرین مقاومتی را غیرفعال کند (۴۲). از سوی دیگر افزایش فشار اکسایشی در افراد سرطانی می‌تواند باعث افزایش تجمع پروتئین‌های آسیب‌دیده و با تاخوردگی اشتباه شود و درنتیجه، استرس شبکه آندوپلاسمی و پاسخ پروتئین آشکار (UPR) را افزایش دهد (۴۳). این عوامل ریز محیط عضلانی را در زمان ابتلا به سرطان دچار تغییر زیادی می‌کنند که در نتایج به‌دست آمده نقش بسزایی در مقاومت آنابولیکی به‌تمرینات مقاومتی دارد (۴۳). عدم‌تغییر وزن عضله دوقلو به تمرین مقاومتی، همسو با نتایج مطالعه نوس و همکاران (۲۰۱۶) و کامویا و همکاران (۲۰۱۶) است که هر دو از تمرینات با حیوان هوشیار استفاده کردند (۲۱،۲۳) و برخلاف نتایج آل- مجید و همکاران (۲۰۰۱) است که در مطالعه اخیر از تحریک الکتریکی به‌عنوان تمرین مقاومتی استفاده شده است (۴۴). نتایج مطالعات بیان می‌کنند این نوع تمرینات، الگوی فراخوانی تارهای عضلانی متفاوتی با تمرین مقاومتی دارند و زمان ایجاد هایپرتروفی بسیار کمتر می‌باشد. نتایج مطالعه تاتایاشی و همکاران (۲۰۱۸) نیز برخلاف مطالعه حاضر است (۳۶) که در مطالعه تاتایاشی و همکاران از انقباض‌های اکسنتریک استفاده کرده است این در حالی است که فاز اکسنتریک در تمرین مقاومتی بر روی نردبان بدون مقاومت می‌باشد و تحریک فیزیولوژیکی قوی اعمال نمی‌کند و تمرینات اکسنتریک نسبت به کانسنتریک و ایزومتریک، محرک بهتری برای ایجاد هایپرتروفی عضلانی می‌باشد (۴۵) و شاید نوع انقباض یکی از دلایل نتایج ناهم‌سو باشد. اگرچه حجم تومور در گروه تمرینات مقاومتی کمی افزایش دارد اما این افزایش معنی‌دار نیست و همسو با مطالعات نوس و همکاران (۲۰۱۶) (۲۰)، پادیلها و همکاران (۲۰۱۷) (۲۳) و تاتایاشی و همکاران (۲۰۱۸) (۳۶) می‌باشد که این مطالعات هر کدام از روش‌های مختلف تمرین مقاومتی استفاده کردند و هیچکدام نتایج مثبتی بر حجم تومور مشاهده نکردند. شاید بتوان گفت تمرینات مقاومتی مداخله مناسبی جهت درمان مستقیم تومور نمی‌باشد هرچند مایوکاین‌هایِ مؤثر در پیشگیری و درمان تومور بر اثر تمرینات مقاومتی ترشح می‌شود (۴۶) اما در مقابل فاکتورهای رشدی زیادی نیز ترشح می‌شود که برای درمان تومور مناسب نمی‌باشند (۴۷)

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

نتیجه گیری

با توجه به نتایج حاضر می‌توان گفت احتمالاً تمرین مقاومتی بر روی نردبان اگرچه قسمت تخریب محموله روند اتوفاژی را بهبود می‌بخشد اما به تنهایی محرک مناسبی جهت درمان کاشکسی عضلانی ناشی از سرطان 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 تمرینات مقاومتی نمی‌دهد. پیشنهاد می‌شود برای بهبود اثرات تمرینات مقاومتی با مداخلاتی ترکیب شود که بتواند عوامل مقاومت به آنابولیک را کاهش دهد و یا از روش‌های دیگر تمرین مقاومتی استفاده شود که محرک قوی‌تری برای ایجاد هایپرتروفی عضلانی باشد.

سپاس‌گزاری

این مطالعه بخشی از طرح مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شیراز بود که در در تاریخ ۹۵/۱/۱۶ 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.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i3.1186]

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.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i3.1186]

14- Heinemeyer W, Ramos PC, Dohmen Rj. ***Ubiquitin-Proteasome System***. Cellular and Molecular Life Sci CMLS 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 Eexercise 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.*** Lymph ology 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***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i3.1186]

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 Hhuman 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 Sskeletal 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, Tanganelli F,et al. ***Altered Mitochondrial***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i3.1186]

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.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i3.1186]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 27| NO 3 | June 2019
Received: 25 Sep 2018
Accepted: 17 Nov 2018

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

Mahdi Samadi[1], Zahra Mojtahedi[2], Farhad Daryanoosh[*3], Javad Nemati[4]

Original Article

Introdution: 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 ($p\geq0.05$) 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, Mojtahedi 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.

[1]School of Education and Psychology, Department of Sport Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran.
[2]Shiraz Institute for Cancer Research, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.
[3]School of Education and Psychology, Department of Sport Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran.
[4]School of Education and Psychology, Department of Sport Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran.
***Corresponding author: Tel:** 09173014032, **email:** daryanoosh@shirazu.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i3.1186]