University of Birjand

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

2026, 14(39), 86-99

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

Research Paper

The effect of aerobic exercise on the gene expression of selected apoptotic balance factors (Bax/Bcl2) and the inhibition of the vascular endothelial growth factorA / hypoxiainducible factor1α pathway in the tumor tssue of rats with colon cancer induced by Dimethylhydrazine

Batool Eslami[1], Jamshid Banaei Borojeni[2]*, Mahnaz Marvi Esfahani[2], Elham Eftekhari[2]

Received: Jan 27, 2026 **Revised: Feb 12, 2026** **Accepted: Apr 12, 2026**

Article info

1. PhD Student in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Na.C., Islamic Azad University, NajafAbad, Iran.
2. Department of Sport Sciences, Na.C., Islamic Azad University, NajafAbad, Iran.

***Corresponding Author Address:** Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Najafabad Branch, Isfahan, Iran;

Email: banaii9557@iau.ac.ir

Extended Abstract

Background and Aim: Colon cancer remains as one of the leading malignancies of the gastrointestinal tract, and its progression is fundamentally influenced by disruptions of apoptotic signaling and activation of hypoxiadriven angiogenesis pathways (Johnson & Fleet, 2013). Dysregulation of the Bcl2associated X protein/Bcell lymphoma 2 (Bax/ Bcl2) balance contributes to enhanced tumor cell survival, whereas activation of the hypoxiainducible factor1 alpha/vascular endothelial growth factor A axis (HIF1α/VEGFA) promotes angiogenic expansion within the tumor microenvironment, thereby facilitating tumor growth, invasion, and metastasis (Spanoudaki et al., 2023). Aerobic exercise has been proposed as a nonpharmacological intervention capable of modulating tumor biology by improving metabolic regulation, tissue oxygenation, and inflammatory status (Schadler et al., 2016). However, limited studies have simultaneously evaluated the integrated response of apoptotic and hypoxiadependent angiogenic pathways to structured aerobic exercise in colon tumor tissue. To address this knowledge gap, the present study investigated the effects of 14 weeks of aerobic exercise on the Bax/ Bcl2 apoptotic ratio and the HIF1α/VEGFA angiogenesis pathway in a rat model of dimethylhydrazine (DMH)induced colon cancer, with the aim of elucidating coordinated molecular adaptations to exercise.

Materials and Methods: This controlled experimental study was conducted on 40 male Wistar rats aged 10–12 weeks and weighing 250–300 g. The animals were maintained

Cite this article:

Eslami B, Banaei Borojeni J, Marvi Esfahani M, Eftekhari E. The effect of aerobic exercise on the gene expression of selected apoptotic balance factors (Bax/Bcl2) and the inhibition of the vascular endothelial growth factorA /hypoxiainducible factor1α pathway in the tumor tssue of rats with colon cancer induced by Dimethylhydrazine. Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport. 2026;14(39):86-99. https://doi.org/ 10.22077/jpsbs.2026.10903.2030

Copyright: © 2026 by the authors. Licensee **Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport (JPSBS)**. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

under standard laboratory conditions including controlled temperature, a 12h light–dark cycle, and ad libitum access to food and water. Animals were randomly allocated, using block randomization based on age and body weight, into four groups (n=10 per group) including healthy control (HC), sham (SH), sedentary cancer (DS), and cancer with aerobic exercise (DA). Colon cancer was induced in the DS and DA groups by weekly subcutaneous injections of dimethylhydrazine (DMH; 40 mg/kg) for six consecutive weeks, whereas the SH group received the DMH solvent alone.Tumor induction was confirmed macroscopically and by histopathological analysis using H&E staining, consistent with established models.

Following tumor confirmation of tumor induction, the DA group performed 14 weeks of continuous aerobic treadmill exercise, 5 sessions per week, 60 minutes per session, at 60% of the maximal running speed determined individually using an incremental test. Incremental tests were repeated at weeks 5, 9, and 13 to adjust intensity. Nontraining groups were placed on a nonmoving treadmill to control for environmental stress.

Colon tumor tissues were collected 24 hours after the final intervention following overnight fasting. RNA extraction (kit RB1001), cDNA synthesis, and gene expression quantification via RTqPCR (SYBR Green; StepOnePlus system) were performed for Bax, Bcl2, HIF1α, and VEGFA. TBP gene was used as the reference gene due to its stability in inflammatory and cancer models. Primer sequences were validated for efficiency (90–110%) and specificity using meltcurve analysis. All reactions were performed in technical triplicates. Statistical analyses included Shapiro–Wilk test, the Levene test, oneway analysis of variance (ANOVA), and Tukey posthoc tests. In addition, Bonferroni correction was applied as a sensitivity analysis. Tumor burden and molecular markers were analyzed as fold changes relative to HC. The significance level was set at $p<0.05$.

Findings: DMH administration successfully induced colon tumors in the DS and DA groups, whereas no macroscopic lesions were observed in HC and SH groups. Tumor burden indices were markedly elevated in the DS group, which exhibited the highest tumor number and total tumor weight. Aerobic exercise significantly attenuated tumor burden in the DA group compared with the DS group. Specifically, the mean tumor number decreased from 6.80±1.40 in DS to 4.10±1.20 in DA, while total tumor weight decreased from 1.92±0.35 g to 1.21±0.28 g ($p<0.01$). Molecular analyses revealed substantial differences in apoptotic and angiogenic gene expression markers across groups. Oneway ANOVA revealed significant differences among the study groups in tumor burden indices as well as molecular variables, including Bax, Bcl2, HIF1α, and VEGFA ($p\leq0.006$), with large effect sizes ($\eta^2=0.38–0.81$). Descriptive statistics and ANOVA results for these variables are presented in Table 1.

Tukey's post hoc analysis showed that the DS group had significantly higher tumor number and total tumor weight compared with HC and SH ($p<0.001$), whereas both indices were significantly lower in DA compared with DS ($p<0.01$). Regarding apoptotic markers, Bax expression was significantly lower in DS compared with HC ($p<0.001$), while Bcl2 expression was significantly higher ($p<0.001$). In the DA group, Bax expression was significantly higher than in DS ($p=0.04$), whereas Bcl2 expression was significantly lower ($p=0.01$). For angiogenesisrelated markers, HIF1α and VEGFA expression levels were significantly higher in DS compared with HC (both $p<0.001$). In addition, both markers were significantly lower in DA compared with DS (both $p<0.001$).

Conclusion: Fourteen weeks of structured aerobic exercise in a DMHinduced rat model of colon cancer resulted in meaningful molecular and phenotypic improvements. Aerobic exercise significantly reduced tumor burden, restored apoptotic signaling through increased Bax and decreased Bcl2 expression, and attenuated the activation of the hypoxiadependent angiogenesis pathway through reductions in HIF1α and VEGFA. The coordinated modulation of these pathways suggests that aerobic exercise exerts multidimensional anticancer effects, consistent with preclinical models proposing enhanced oxygenation, improved vascular function, and modulation of survival signaling (Ashcraft et al., 2016; Schadler et al., 2016). Although these findings cannot be directly extrapolated to humans, they support the potential role of structured aerobic exercise as a complementary non-

Table 1. Descriptive (Mean±SD) and one-way ANOVA results for tumor burden, apoptotic, and hypoxia–angiogenesis markers across study groups

Variables	HC	SH	DS	DA	P	η^2
Tumor number (n)	0	0	6.80±1.40	4.10±1.20	0.001*	0.52
Total tumor weight (g)	0	0	1.92±0.35	1.21±0.28	0.002*	0.48
Bax (fold change)	1.00±0.21	0.96±0.24	0.61±0.33	0.89±0.29	0.002*	0.45
Bcl-2 (fold change)	1.00±0.18	1.05±0.27	1.58±0.42	1.21±0.36	0.006	0.38
HIF-1α (fold change)	1.00±0.25	1.12±0.31	2.10±0.55	1.62±0.47	<0.001*	0.74
VEGF-A (fold change)	1.00±0.23	1.18±0.29	2.35±0.61	1.74±0.52	<0.001*	0.81

HC: Healthy control; SH: Sham; DS: Diseased sedentary; DA: Diseased with aerobic training; Bax: Bcl-2–associated X protein; Bcl-2: B-cell lymphoma 2; HIF-1α: Hypoxia-inducible factor-1 alpha; VEGF-A: Vascular endothelial growth factor A; η^2: Eta squared (effect size).
*** significant differences at p<0.05 level.**

pharmacological strategy alongside conventional therapies. Future studies should investigate proteinlevel changes, functional angiogenic outcomes, and individualized exercisedose responses to optimize clinical applications.

Keywords: Aerobic exercise, Apoptosis, Bax/Bcl2, Hypoxiadependent angiogenesis, Colon cancer.

Ethical Considerations: All experimental procedures involving animals were conducted in accordance with the institutional guidelines for the care and use of laboratory animals and complied with internationally accepted ethical standards for animal research. The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Islamic Azad University, Najafabad Branch, Iran (Approval No. IR.IAU.NAJAFABAD.REC.1404.225).

Compliance with Ethical Guideline: The study complied fully with international standards for the ethical treatment of laboratory animals and followed ARRIVE guidelines.

Funding: No external funding was received for this research.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

نشریه مطالعات کاربردی علوم‌زیستی در ورزش
۱۴۰۵، دوره ۱۴، شماره ۳۹، ص ۹۹-۸۶
دانشگاه بیرجند
نشریه مطالعات کاربردی علوم زیستی در ورزش

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرینات هوازی بر بیان ژن برخی عوامل تعادل آپوپتوتیک (Bax/Bcl-2) و مهار مسیر VEGF-A/HIF-1α در بافت توموری کولون رت‌های مبتلا به سرطان کولون القاشده با دی‌متیل‌هیدرازین

بتول اسلامی[۱]، جمشید بنایی بروجنی[۲*]، مهناز مروی اصفهانی[۲]، الهام افتخاری قینانی[۲]

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۱/۰۷ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۱۲/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۱/۲۳

اطلاعات مقاله

۱. دانشجوی دکتری علوم ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران.
۲. استادیار گروه علوم ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران.

*** آدرس نویسنده مسئول:**
اصفهان، نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد، گروه علوم ورزشی؛
پست الکترونیک:
banaii9557@iau.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: سرطان کولون یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌های دستگاه گوارش است که پیشرفت آن با اختلال در تعادل آپوپتوزیس و فعال‌سازی مسیر هیپوکسی–آنژیوژنزیس توموری مرتبط است. عدم تعادل در نسبت Bax/Bcl2 و افزایش نسبت عامل القا هیپوکسی-۱ آلفا/ و عامل رشد عروق مشتق شده از اندوتلیوم نوع A (HIF-1α/VEGF-A) از مکانیسم‌های کلیدی بقای سلول‌های سرطانی محسوب می‌شوند. اگرچه تمرین ورزشی به‌عنوان یک مداخله غیردارویی ایمن شناخته می‌شود، اثر مقایسه‌ای تمرینات هوازی بر این مسیرهای مولکولی در بافت توموری کولون به‌طور کامل روشن نشده است. هدف این پژوهش بررسی تأثیر تمرینات هوازی بر بیان ژن برخی عوامل تعادل آپوپتوتیک (Bax/Bcl-2) و مهار مسیر HIF-1α/VEGF-A در بافت توموری کولون رت‌های مبتلا به سرطان کولون القاشده با دی‌متیل‌هیدرازین بود. **روش تحقیق:** این مطالعه تجربی بر روی ۴۰ رت نژاد ویستار انجام شد که به‌طور تصادفی در چهار گروه شامل کنترل سالم، شم، بیمار کم‌تحرک، بیمار همراه تمرین هوازی تقسیم شدند. سرطان کولون با تزریق دی‌متیل‌هیدرازین القا شد و مداخلات تمرینی به‌مدت ۱۴ هفته اجرا شد. بیان ژن‌های Bax، Bcl-2، HIF-1α و VEGF-A در بافت توموری کولون با روش RT-qPCR اندازه‌گیری گردید. تحلیل آماری با روش تحلیل واریانس یکراهه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری p<۰/۰۵ انجام شد. **یافته‌ها:** القای سرطان کولون موجب کاهش معنی‌دار بیان Bax همراه با افزایش معنی‌دار بیان Bcl-2، HIF-1α و VEGF-A در بافت توموری شد (p<۰/۰۰۱ برای همه تغییرات). در مقابل، تمرین هوازی نسبت به گروه بیمار کم‌تحرک، باعث افزایش معنی‌دار بیان Bax و کاهش معنی‌دار بیان Bcl-2، HIF-1α و VEGF-A گردید (p<۰/۰۱ برای همه تغییرات). **نتیجه‌گیری:** تمرین هوازی در مدل سرطان کولون رت‌ها با افزایش Bax و کاهش Bcl-2 (به نفع تقویت آپوپتوزیس) و نیز با کاهش HIF-1α و VEGF-A (به نفع مهار مسیر/محور آنژیوژنزیس وابسته به هیپوکسی) همراه بود و همزمان بار توموری را کاهش داد. بنابراین می‌تواند به‌عنوان راهبرد غیردارویی برای کند کردن پیشرفت تومور کولون مورد توجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، سرطان کولون، آپوپتوزیس، آنژیوژنزیس وابسته به هیپوکسی.

مقدمه

سرطان کولون یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌های دستگاه گوارش است که همچنان سهم قابل توجهی از مرگ‌ومیر ناشی از سرطان را در سطح جهانی به خود اختصاص می‌دهد (۱). پیشرفت این بیماری با اختلال در تعادل فرآیندهای بنیادین سلولی، به‌ویژه افزایش بقای سلول‌های بدخیم و مقاومت آن‌ها در برابر مرگ برنامه‌ریزی‌شده، ارتباط مستقیم دارد (۲). افزون بر این، رگ‌زایی توموری از طریق تأمین اکسیژن و مواد مغذی، بستر لازم برای رشد، تهاجم و متاستاز را فراهم می‌کند. شواهد نشان می‌دهد هیپوکسی توموری با فعال‌سازی پاسخ‌های تطابقی، هم‌زمان مسیرهای آنژیوژنزیس را تحریک و آپوپتوزیس را مهار می‌کند؛ ازاین‌رو، تعامل میان هیپوکسی، مرگ برنامه‌ریزی‌شده و رگ‌زایی یکی از محورهای اساسی در زیست‌شناسی تومور کولون محسوب می‌شود (۳، ۴).

در سال‌های اخیر، تمرین ورزشی به‌عنوان یک مداخله غیردارویی، ایمن و کم‌هزینه، مورد توجه پژوهشگران حوزه سرطان قرار گرفته است (۵). مطالعات نشان داده‌اند فعالیت بدنی منظم می‌تواند با کاهش التهاب مزمن، بهبود تنظیم متابولیکی و ارتقای اکسیژناسیون بافتی، محیط زیستی نامساعدی برای رشد تومور ایجاد کند (۲). به‌ویژه تمرینات هوازی از طریق بهبود جریان خون و تعدیل شرایط هیپوکسیک، قادرند بر مسیرهای مولکولی مرتبط با بقا و رشد عروقی اثرگذار باشند. در سطح مولکولی، تعادل Bax/Bcl2 به‌عنوان شاخص مهم تنظیم آپوپتوزیس در سلول‌های سرطانی شناخته می‌شود؛ افزایش Bax و کاهش Bcl-2 با تقویت مرگ برنامه‌ریزی‌شده همراه است، در حالی‌که برهم‌خوردن این تعادل به نفع مسیرهای بقا و مقاومت درمانی عمل می‌کند (۶، ۷). هم‌زمان، محور نسبت عامل القا هیپوکسی-۱ آلفا/عامل رشد عروق مشتق شده از اندوتلیوم نوع A (HIF-1α/VEGF-A) به‌عنوان مسیر اصلی آنژیوژنزیس وابسته به هیپوکسی، تشکیل شبکه‌های عروقی غیرطبیعی را در تومور تسهیل می‌کند (۸) و این دو مسیر به‌صورت متقابل در بقای سلول‌های سرطانی نقش دارند (۹).

با وجود این شواهد، اغلب مطالعات پیشین اثر تمرین ورزشی را به‌صورت تک‌بعدی بررسی کرده‌اند. برای مثال، کشت‌ورز و دیگران (۲۰۲۲) افزایش Bax و کاسپاس ۳[1] و کاهش Bcl-2 را در بافت کولون گزارش کردند (۶)، اما ارتباط این تغییرات با وضعیت هیپوکسی یا رگ‌زایی توموری تحلیل نشده است. شیروانی و دیگران (۲۰۱۸) تمرین تناوبی را از منظر تنظیم p53 و شاخص‌های متابولیکی بررسی کرده‌اند، بدون آنکه تعامل هم‌زمان مرگ سلولی و آنژیوژنزیس توموری تبیین شود. دژبخش و دیگران (۲۰۲۵) کاهش VEGF-A را در پاسخ به تمرین تناوبی شدید نشان دادند (۸)، اما این یافته‌ها بدون بررسی تعادل آپوپتوتیک ارائه شده است. همچنین دابرند و دیگران (۲۰۲۰) به شاخص‌های آپوپتوزیس و برخی عوامل التهابی پرداخته‌اند، ولی تحلیل ساختاری از تعامل مسیر هیپوکسی و آنژیوژنزیس در بافت توموری کولون ارائه نکرده‌اند (۲). افزون بر این، برخی پژوهش‌ها بر بافت‌های غیرتوموری یا مدل‌های غیرکولون تمرکز داشته‌اند که تعمیم نتایج را محدود می‌کند (۱۰). بنابراین، هنوز مشخص نیست تمرینات هوازی تا چه حد می‌توانند به‌طور هم‌زمان تعادل Bax/Bcl-2 و مسیر آنژیوژنزیس وابسته به VEGF-A/HIF-1α را در بافت توموری کولون تعدیل کنند؛ خلأیی که ضرورت انجام پژوهش‌های یکپارچه را برجسته می‌سازد.

با توجه به این شکاف دانشی، پژوهش حاضر با هدف تأثیر ۱۴ هفته تمرین هوازی بر بیان ژن برخی عوامل تعادل آپوپتوتیک (Bax/Bcl-2) و مهار مسیر VEGF-A/HIF-1α در بافت توموری کولون رت‌های مبتلا به سرطان کولون القاشده با دی‌متیل‌هیدرازین (DMH)، طراحی شد تا تعامل هم‌زمان این دو محور مولکولی در پاسخ به مداخله تمرینی مورد ارزیابی قرار گیرد.

روش تحقیق

پژوهش حاضر به‌صورت یک مطالعه تجربیِ کنترل‌شده و تصادفی در مدل حیوانی طراحی و اجرا شد. جامعه آماری شامل رت‌های نر آزمایشگاهی نژاد ویستار با سن ۱۰ تا ۱۲ هفته و وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم بود که در شرایط استاندارد آزمایشگاهی شامل دمای ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد، چرخه ۱۲ ساعت روشنایی ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد نگهداری شدند. پس از یک دوره سازگاری اولیه، حیوانات واجد شرایط به‌روش نمونه‌گیری تصادفی ساده انتخاب شدند و سپس با استفاده

1. Caspase-3

از تخصیص تصادفی بلوکی بر اساس سن و وزن، در چهار گروه پژوهش قرار گرفتند: کنترل سالم[1]، شم یا شاهد حلال[2]، بیمار کم‌تحرک[3]، بیمار همراه با تمرین هوازی[4]. تخصیص تصادفی بلوکی (بر اساس سن و وزن) توسط یک پژوهشگر مستقل که در اجرای مداخله و ارزیابی پیامدها دخالت نداشت، انجام شد. کدگذاری گروه‌ها در پاکت‌های دربسته نگهداری گردید و تحلیل‌گر داده‌ها نسبت به نحوه گروه‌بندی حیوانات کور بود. حجم نمونه با استفاده از تحلیل توان آماری و نرم‌افزار G*Power (نسخه ۳,۱) برای آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه[5] با چهار گروه تعیین شد. با در نظرگرفتن سطح معنی‌داری α=۰/۰۵ و توان آزمون β=۰/۸۰−۱ و با توجه به اندازه اثر بزرگ گزارش‌شده در مطالعات مشابه بر شاخص‌های مولکولی مرتبط با Bax/Bcl-2 و محور HIF-1α/VEGF-A در مدل سرطان کولون القاشده با DMH، اندازه اثر f=۰/۵۵ لحاظ گردید. بر این اساس، حداقل حجم نمونه موردنیاز ۴۰ حیوان (۱۰ حیوان در هر گروه) برآورد شد؛ بنابراین، به‌منظور حفظ توان آماری و با لحاظ ریزش احتمالی، تعداد ۱۰ رت در هر گروه در این مطالعه در نظر گرفته شد. تمامی مراحل نگهداری، اجرای مداخلات و نمونه‌برداری مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی پژوهش‌های حیوانی انجام شد و تحلیل‌گر داده‌ها نسبت به نحوه گروه‌بندی حیوانات کور بود.

القای سرطان کولون با استفاده از ماده دی‌متیل‌هیدرازین (DMH) انجام شد، بدین‌صورت که DMH با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت تزریق زیرپوستی، هفته‌ای یک‌بار به‌مدت شش هفته برای گروه‌های بیمار کم‌تحرک و بیماری همراه با تمرین هوازی تجویز گردید، در حالی‌که گروه شم تنها حلال DMH را دریافت کرد. در طول دوره القای سرطان و اجرای پروتکل تمرین، هیچ مرگ‌ومیر یا ریزش نمونه رخ نداد و تمامی حیوانات وارد تحلیل نهایی شدند (هر ۱۰ سر رت در گروه های مختلف). پس از پایان دوره القا، بروز مدل سرطان کولون از طریق شاخص‌های بالینی و تغییرات بافتی تأیید شد و سپس مداخلات تمرینی آغاز گردید. این پژوهش براساس راهنمای کار با حیوانات و موجود زنده کمیته اخلاق با کد IR.IAU.NAJAFABAD.REC.1404.225 تایید گردید (۱۱).

اعتبارسنجی القای تومور کولون: به‌منظور تأیید موفقیت‌آمیز القای سرطان کولون در گروه‌های دریافت‌کننده DMH، پس از پایان دوره تزریق و پیش از آغاز مداخله تمرینی، کولون حیوانات به‌صورت ماکروسکوپی مورد ارزیابی قرار گرفت. وجود ضایعات برجسته، ندول‌های قابل مشاهده، ضخیم‌شدگی دیواره کولون و توده‌های قابل لمس به‌عنوان شاخص‌های اولیه رشد توموری ثبت شد. در ادامه، نمونه‌های بافتی برداشت‌شده در محلول فرمالین ۱۰ درصد فیکس، پس از پردازش بافت و قالب‌گیری در پارافین، به ضخامت پنج میکرومتر برش داده شده و با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین–ائوزین (H&E) بررسی شدند. ارزیابی میکروسکوپی توسط آسیب‌شناس آشنا با مدل سرطان کولورکتال انجام شد و وجود تغییرات دیسپلاستیک، تشکیل آدنوم و یا کارسینوم مهاجم به‌عنوان معیار هیستوپاتولوژیک القای موفق تومور در نظر گرفته شد. علاوه بر شواهد بافت‌شناسی، افزایش معنی‌دار شاخص‌های مولکولی مرتبط با پیشرفت تومور (افزایش HIF-1α و VEGF-A و تغییر تعادل Bax/Bcl-2 به نفع بقا) در گروه بیمار کم‌تحرک، به‌عنوان تأیید مولکولی تکامل مدل سرطان کولون تلقی گردید.

پروتکل تمرین هوازی: پروتکل تمرین هوازی در گروه بیمار همراه با تمرین هوازی به‌صورت تمرین تداومی روی نوارگردان حیوانی اجرا شد. به‌منظور کاهش استرس و سازگاری حیوانات با دستگاه، یک دوره آشناسازی چهار روزه پیش از آغاز مداخله انجام گرفت. سپس آزمون افزایشی بیشینه برای تعیین ظرفیت عملکردی پایه هر حیوان اجرا شد و شدت تمرین معادل ۶۰ درصد حداکثر سرعت ثبت‌شده تعیین گردید. بر اساس مطالعات پیشین، این شدت تقریباً متناظر با شدت متوسط (حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) در مدل‌های جوندگان بوده و برای القای سازگاری‌های متابولیکی و مولکولی بدون ایجاد خستگی مفرط مناسب است (۱۱، ۱۲). تمرینات به مدت ۱۴ هفته، پنج جلسه در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه اجرا شد. آزمون بیشینه در هفته‌های ۵، ۹ و ۱۳ تکرار گردید تا شدت تمرین متناسب با تطابق‌های فیزیولوژیک به‌روزرسانی شود. به‌منظور کنترل استرس محیطی و

1. Healthy Control
2. Sham (Vehicle Control)
3. Disease Sedentary
4. Disease + Aerobic Exercise
5. One-way ANOVA

اثرات احتمالی قرارگیری روی دستگاه، حیوانات گروه‌های غیرتمرینی (کنترل سالم، شم و بیمار کم‌تحرک) نیز در همان بازه‌های زمانی بر روی نوارگردان خاموش قرار داده شدند، بدون آنکه فعالیت بدنی اجباری انجام دهند. مدت ۱۴ هفته تمرین با توجه به سیر زمانی پیشرفت تومور در مدل DMH و به‌منظور فراهم‌سازی زمان کافی برای بروز سازگاری‌های مولکولی پایدار انتخاب شد. طراحی شدت، مدت و ساختار پروتکل بر اساس پروتکل‌های استاندارد تمرین هوازی در مدل‌های سرطان کولون و مطالعات توبیاس[1] و دیگران (۲۰۲۳) و فریرا[2] و دیگران (۲۰۰۷) انجام شد (۱۱، ۱۲).

نمونه‌گیری و آماده‌سازی بافت توموری کولون: نمونه‌های تومور کولون، ۲۴ ساعت پس از آخرین اقدام آزمایشی و پس از ۱۶ ساعت ناشتا نگه‌داشتن حیوانات، جمع‌آوری شدند. پس از تزریق سدیم پنتوباربیتال (با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) برای القای بیهوشی، بافت کولون به سرعت خارج شد و بخش توموری با دقت جدا گردید. نمونه‌ها پس از شستشو با محلول سالین سرد و عاری از RNase در لوله‌های استریل ریخته شده و بلافاصله در نیتروژن مایع فریز شدند. سپس تا زمان انجام مراحل آزمایشگاهی در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری گردیدند (۱۱، ۱۲).

نحوه استخراج RNA: برای جداسازی RNA از بافت‌های توموری کولون، از کیت استخراج RNA (با کد RB1001) استفاده گردید. تقریباً ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم از بافت منجمد به هاون استریل منتقل و با ۱ میلی‌لیتر بافر لیز جهت تخریب کامل بافت و ایجاد هموژن مخلوط شد. سپس محلول به لوله آزمایش منتقل شد و ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم اضافه گردید، به‌مدت ۱۵ ثانیه تکان داده شده و به‌منظور جداسازی فازها به‌مدت پنج دقیقه در دمای محیط نگه داشته شد.

پس از سانتریفیوژ با سرعت ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه به‌مدت ۱۵ دقیقه در دمای چهار درجه سانتی‌گراد، فاز بالایی (حاوی RNA) جدا شده و با اتانول ۱۰۰ درصد سرد (به حجم برابر) ترکیب گردید. نمونه‌ها به‌مدت هشت دقیقه در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند، سپس سانتریفیوژ شده و رسوب RNA با اتانول ۸۰ درصد شستشو داده شد. پس از حذف اتانول و خشک شدن رسوب (با روش خشک کردن در هوا)، RNA در ۲۰ تا ۵۰ میکرولیتر آب دو بار تقطیر شده عاری از RNase حل شد. خلوص و کیفیت RNA با استفاده از ژل آگارز ۱ درصد و نسبت جذب نوری در طول‌موج‌های ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر توسط دستگاه نانو دراپ بررسی شد (۱۱، ۱۲).

سنتز cDNA: برای تولید cDNA از RNA استخراج‌شده، از کیت سنتز cDNA مطابق دستورالعمل شرکت سازنده استفاده گردید. پس از سنتز، نمونه‌های cDNA تا زمان انجام واکنش‌های PCR در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

اندازه‌گیری بیان ژن‌ها با Real-Time RT-PCR : بیان ژن‌های Bax، Bcl-2، HIF-1α و VEGF-A با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز در زمان واقعی (Real-time RT-PCR) ارزیابی شد. برای کنترل داخلی و نرمال‌سازی، از ژن TBP (پروتئین اتصال‌دهنده تلومر) استفاده گردید. ژن TBP به‌عنوان ژن مرجع به‌دلیل پایداری نسبی بیان آن در بافت کولون و مدل‌های حیوانی سرطان و نیز گزارش‌های پیشین مبنی بر ثبات بیان آن در شرایط التهابی و تمرینی انتخاب شد. پایداری بیان TBP در گروه‌های مختلف پیش از تحلیل نهایی بررسی گردید و تغییر معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد، ازاین‌رو برای نرمال‌سازی داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت. واکنش‌ها در دستگاه Real-time PCR مدل StepOnePlus (ساخت Applied Biosystems) با استفاده از مسترمیکس SYBR Green انجام شد.

توالی پرایمرهای اختصاصی برای ژن‌های مورد نظر بر پایه منابع معتبر طراحی و توسط شرکت زیست‌فن‌آوران رنا سنتز شدند (جدول ۱).

چرخه حرارتی شامل دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت دو دقیقه و سپس ۴۰ سیکل شامل دناتوراسیون (۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۱۵ ثانیه)، اتصال (۶۰ درجه سانتی‌گراد، ۳۰ ثانیه) و تمدید (۷۲ درجه سانتی‌گراد، ۳۰ ثانیه) بود. در پایان، منحنی ذوب برای تأیید اختصاصی بودن تکثیر ثبت شد. همچنین به‌منظور ارزیابی کارایی تکثیر، برای هر جفت پرایمر منحنی استاندارد با استفاده از رقت‌های سریالی cDNA تهیه شد و کارایی واکنش بر اساس شیب منحنی محاسبه گردید؛ به‌طوری‌که کارایی

1. Tobias
2. Ferreira

پرایمرها در محدوده قابل قبول ۹۰ تا ۱۱۰ درصد و ضریب تعیین (R^2) بیش از ۹۹/۰ به‌دست آمد که نشان‌دهنده کارایی مناسب واکنش‌های RTqPCR است.

شرایط اجرای RTqPCR و توالی پرایمرها: تمامی واکنش‌های RT-qPCR برای هر نمونه به‌صورت سه تکرار تکنیکی (technical triplicate) انجام شد و میانگین مقادیر Ct برای تحلیل نهایی مورد استفاده قرار گرفت. در مواردی که انحراف معیار Ct بین تکرارها بیش از ۳/۰ بود، واکنش مجدداً تکرار شد.

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورداستفاده

نام پرایمر	توالی	معکوس	طول آمپلیکون (جفت‌باز)	دمای اتصال (درجه سانتی‌گراد)
Bax	AGGGTGGCTGGGAAGGC	TGAGCGAGGCGGTGAGG	۱۳۴	۶۰
Bcl-2	ATCGCTCTGTGGATGACTGAGTAC	AGAGACAGCCAGGAGAAATCAAAC	۱۵۲	
HIF-1α	TCAAGTCAGCAACGTGGAAG	TATCGAGGCTGTGTCGACTG	۱۳۸	
VEGF-A	CCTTGCTGCTCTACCTCCAC	GATGGCAGTAGCTGCGCTGA	۱۴۵	

Bax: پروتئین وابسته به Bcl-2 نوع X؛ Bcl-2: B-cell lymphoma 2؛ HIF-1α: فاکتور القاشونده توسط هیپوکسی ۱-آلفا؛ VEGF-A: عامل رشد اندوتلیال عروقی نوع A.

روش‌های تحلیل آماری: تحلیل آماری با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۷ انجام شد. طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو–ویلک[1] و همگنی واریانس‌ها با آزمون لون[2] بررسی گردید. برای مقایسه گروه‌ها در هر متغیر وابسته از تحلیل واریانس یک راهه[3] استفاده شد و در صورت معنی‌داری، آزمون تعقیبی توکی[4] جهت مقایسه‌های جفتی اجرا گردید. علاوه بر سطح معنی‌داری (P-value)، اندازه اثر با استفاده از شاخص Eta squared (η^2) محاسبه و گزارش شد. به‌منظور کنترل خطای نوع اول ناشی از انجام تحلیل‌های جداگانه بر روی چهار متغیر وابسته، اصلاح بونفرونی[5] به‌عنوان تحلیل حساسیت اعمال شد و پایداری نتایج تأیید گردید. همچنین نسبت Bax/Bcl-2 برای هر نمونه بر اساس مقادیر بیان نسبی محاسبه و به‌عنوان شاخص تعادل آپوپتوتیک به‌طور مستقل با آزمون تحلیل واریانس تحلیل شد. تمامی مقادیر با دو رقم اعشار گزارش گردید و سطح معنی‌داری در تمامی آزمون‌ها $p<0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

پس از پایان دوره القای سرطان، بروز تومورهای کولون در تمامی حیوانات گروه‌های بیمار تأیید شد، در حالی‌که در گروه‌های کنترل سالم و شم هیچ‌گونه ضایعه ماکروسکوپیکی مشاهده نگردید. گروه بیمار کم‌تحرک بیشترین بار توموری را نشان داد. در مقابل، گروه بیمار همراه با تمرین هوازی نسبت به گروه بیمار کم تحرک کاهش معنی‌داری در شاخص‌های تومور نشان داد؛ نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که بین گروه‌ها در بیان ژن‌های VEGFA، HIF1α، Bcl2 و Bax تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($p<0/05$) و آزمون تعقیبی توکی نشان داد که گروه بیمار همراه با تمرین هوازی در مقایسه با گروه بیمار کم‌تحرک، کاهش معنی‌داری در بیان VEGFA، HIF1α و Bcl2 و افزایش معنی‌داری در بیان Bax دارد (جدول سه)؛ به‌گونه‌ای که میانگین بیان VEGF-A از ۰/۶۱ ± ۲/۳۵ در گروه بیمار کم تحرک به ۰/۵۲±۱/۷۴ در گروه بیمار همراه با تمرین هوازی کاهش یافت و HIF-1α نیز از ۰/۵۵±۲/۱۰ به ۰/۴۷±۱/۶۲ رسید. همچنین شاخص ضدآپوپتوتیک Bcl-2 از ۰/۴۲±۱/۵۸ در گروه بیمار کم‌تحرک به ۰/۳۶±۱/۲۱ در گروه بیمار همراه با تمرین هوازی کاهش یافت. این در حالی بود که Bax از ۰/۳۳±۰/۶۱ به ۰/۲۹±۰/۸۹ افزایش نشان داد. پس از تأیید القای تومور، شاخص‌های کمی بار توموری شامل تعداد تومورها و وزن کل تومورها در گروه‌های بیمار مورد ارزیابی قرار گرفت. میانگین و انحراف معیار این شاخص‌ها در جدول دو ارائه شده است.

آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های پژوهش در شاخص‌های بار توموری شامل تعداد تومورها و وزن کل تومورها وجود دارد (جدول دو). سپس نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که گروه بیمار کم‌تحرک در مقایسه با گروه‌های کنترل

1. Shapiro–Wilk
2. Levene's test
3. One-way ANOVA
4. Tukey HSD
5. Bonferroni

جدول ۲. توصیف (Mean ± SD) و مقایسه شاخص‌های آپوپتوزی، هیپوکسی–آنژیوژنزی، و شاخص‌های بار توموری در گروه‌های پژوهش بر اساس آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه

متغیرها	کنترل سالم	شم	بیمار کم‌تحرک	بیمار همراه با تمرین هوازی	p	η^2
تعداد تومور (عدد)	۰	۰	۶/۸۰ ± ۱/۴۰	۴/۱۰ ± ۱/۲۰	۰/۰۰۱*	۰/۵۲
وزن کل تومورها (گرم)	۰	۰	۱/۹۲ ± ۰/۳۵	۰/۲۸ ± ۱/۲۱	۰/۰۰۲*	۰/۴۸
Bax (تغییر فولد)	۱/۰۰ ± ۰/۲۱	۰/۹۶ ± ۰/۲۴	۰/۶۱ ± ۰/۳۳	۰/۸۹ ± ۰/۲۹	۰/۰۰۲*	۰/۴۵
Bcl-2 (تغییر فولد)	۱/۰۰ ± ۰/۱۸	۱/۰۵ ± ۰/۲۷	۱/۵۸ ± ۰/۴۲	۱/۲۱ ± ۰/۳۶	۰/۰۰۶*	۰/۳۸
HIF-1α (تغییر فولد)	۱/۰۰ ± ۰/۲۵	۱/۱۲ ± ۰/۳۱	۲/۱۰ ± ۰/۵۵	۱/۶۲ ± ۰/۴۷	<۰/۰۰۱*	۰/۷۴
VEGF-A (تغییر فولد)	۱/۰۰ ± ۰/۲۳	۱/۱۸ ± ۰/۲۹	۲/۳۵ ± ۰/۶۱	۱/۷۴ ± ۰/۵۲	<۰/۰۰۱*	۰/۸۱

سالم و شم افزایش معنی‌داری در تعداد تومورها و وزن کل تومورها دارد (جدول سه). همچنین گروه بیمار همراه با تمرین هوازی در مقایسه با گروه بیمار کم‌تحرک کاهش معنی‌داری در هر دو شاخص نشان داد (جدول سه).

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های پژوهش در بیان ژن تمامی متغیرهای مولکولی شامل Bax، Bcl-2، HIF-1α و VEGF-A وجود دارد (جدول دو). اندازه اثر بر اساس η^2 در بازه ۰/۳۸ تا ۰/۸۱ قرار داشت. به‌منظور تعیین محل دقیق تفاوت‌ها بین گروه‌ها، آزمون تعقیبی توکی انجام شد (جدول سه). مقایسه‌های کلیدی در هر یک از متغیرهای وابسته در ادامه ارائه شده است.

نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد گروه بیمار کم‌تحرک نسبت به گروه کنترل سالم دارای کاهش معنی‌دار در نسبت Bax/Bcl2 و افزایش معنی‌دار در بیان شاخص‌های هیپوکسی–آنژیوژنزیس شامل HIF1α و VEGFA است (p<۰/۰۵). در مقابل، در گروه بیمار همراه با تمرین هوازی در مقایسه با گروه بیمار کم‌تحرک نسبت Bax/Bcl2 به‌طور معنی‌داری افزایش و بیان HIF1α و VEGFA به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (p<۰/۰۵)، که نشان‌دهنده تعدیل تغییرات نامطلوب ناشی از بیماری است. به‌منظور ارزیابی مستقیم تعادل آپوپتوتیک، نسبت Bax/Bcl-2 برای هر نمونه به‌صورت جداگانه محاسبه و به‌عنوان یک شاخص ترکیبی مورد تحلیل قرار گرفت. سپس برای مقایسه این نسبت بین گروه‌های پژوهش، تحلیل واریانس یک‌راهه انجام شد.

بحث

در مطالعه حاضر، القای موفق مدل سرطان کولون با افزایش بار توموری در گروه بیمار کم‌تحرک همراه بود و اجرای تمرین هوازی موجب کاهش معنی‌دار این شاخص گردید. این یافته با نتایج لاگلین و روزگوینی[1] (۲۰۰۸) همسو است که نشان دادند تمرینات استقامتی از طریق افزایش ظرفیت جریان خون و بهبود عملکرد عروقی می‌توانند

جدول ۳. نتایج آزمون تعقیبی توکی جهت بررسی مقایسه زوجی بین گروه‌ها

متغیرها	گروه ها	اختلاف میانگین ها	سطح معنی داری(p)
Bax	بیمار کم‌تحرک – کنترل سالم	-۰/۳۸	<۰/۰۰۱*
	بیمار همراه با تمرین هوازی – بیمار کم‌تحرک	+۰/۳۱	۰/۰۴*
Bcl-2	بیمار کم‌تحرک – کنترل سالم	+۰/۴۵	<۰/۰۰۱*
	بیمار همراه با تمرین هوازی – بیمار کم‌تحرک	-۰/۳۰	۰/۰۱*
HIF-1α	بیمار کم‌تحرک – کنترل سالم	+۱/۰۲	<۰/۰۰۱*
	بیمار همراه با تمرین هوازی – بیمار کم‌تحرک	-۰/۴۷	<۰/۰۰۱*
VEGF-A	بیمار کم‌تحرک – کنترل سالم	+۱/۹۸	<۰/۰۰۱*
	بیمار همراه با تمرین هوازی – بیمار کم‌تحرک	-۰/۸۸	<۰/۰۰۱*

* نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه ها در سطح p<۰/۰۵.

1. Laughlin & Roseguini

بـر ریزمحیـط بافت‌هـا از جملـه بافـت توموری تأثیـر بگذارنـد (۱۳). همچنیـن قاضـی‌زاده داربنـد و دیگـران (۲۰۲۰) و شـادلر[1] و دیگـران (۲۰۱۶) گـزارش کردنـد کـه فعالیـت بدنـی منظـم بـا تعدیـل التهـاب، بهبـود خون‌رسـانی توموری و تغییـر شـرایط متابولیکـی می‌توانـد رشـد تومـور را مهـار کنـد و محیطـی کمتـر مسـاعد بـرای تکثیـر سـلول‌های سـرطانی ایجـاد نمایـد (۲، ۵). عـلاوه بـر ایـن، اشـکرافت[2] و دیگـران (۲۰۱۶) در یـک مـرور سیسـتماتیک نشـان دادنـد کـه تمرینـات هـوازی در مدل‌هـای پیش‌بالینـی سـرطان می‌توانـد از طریـق مسـیرهایی ماننـد کاهـش التهـاب سیسـتمیک، بهبـود عملکـرد ایمنـی و تعدیـل مسـیرهای مولکولـی مرتبـط بـا تکثیـر سـلولی، رشـد تومـور را کاهـش دهـد (۱). همچنیـن رِن[3] و دیگـران (۲۰۲۲) گـزارش کردنـد کـه فعالیـت هـوازی در مـدل حیوانـی سـرطان کولورکتال بـا کاهـش رشـد تومـور و بهبـود وضعیـت میکروبیوتـای روده همـراه اسـت کـه می‌توانـد در مهـار پیشـرفت بیمـاری نقـش داشـته باشـد (۱۷). در مجمـوع، نتایـج مطالعـه حاضـر در کنـار شـواهد پیشـین نشـان می‌دهـد کـه تمریـن هـوازی می‌توانـد به‌عنـوان یـک راهبـرد غیردارویـی مؤثـر در تعدیـل پیشـرفت سـرطان کولـون مطـرح باشـد. بنابرایـن پیشـنهاد می‌شـود در مطالعـات آینـده، اثـر انـواع مختلـف تمرینـات ورزشـی بـا شـدت‌ها و مدت‌هـای متفـاوت بـر شـاخص‌های مولکولـی و توموری در مدل‌هـای سـرطان کولورکتـال بیشـتر بررسـی شـود تـا بتـوان از فعالیـت بدنـی به‌عنـوان یـک مداخلـه حمایتـی در کنـار درمان‌هـای اسـتاندارد بهـره گرفـت.

کاهـش بـار توموری در گـروه بیمـار همـراه بـا تمریـن هـوازی در مقایسـه بـا گـروه بیمـار کم‌تحـرک نشـان می‌دهـد کـه فعالیـت بدنـی می‌توانـد رونـد پیشـرفت تومـور را در مـدل سـرطان کولـون تعدیـل کنـد. ایـن یافتـه بـا نتایـج نِـوِس[4] و دیگـران (۲۰۲۳) همسـو اسـت کـه گـزارش کردنـد تمرینـات هـوازی و مقاومتـی در مـدل حیوانـی سـرطان کولورکتـال می‌تواننـد رشـد تومـور را کاهـش داده و پیشـرفت بیمـاری را کنـد نماینـد (۹). همچنیـن قاضـی‌زاده داربنـد و دیگـران (۲۰۲۰) نشـان دادنـد کـه تمریـن هـوازی از طریـق تعدیـل شـاخص‌های التهابـی و مسـیرهای مرتبـط بـا آپوپتـوز قـادر اسـت رشـد تومـور را در مـدل سـرطان کولـون مهـار کنـد (۲). همگرایـی میـان کاهـش بـار توموری و تغییـرات مولکولـی مشاهده‌شـده در ایـن مطالعـه، از جملـه بهبـود نسـبت Bax و Bcl2 به‌عنـوان شـاخص فعـال شـدن مسـیرهای آپوپتـوز و کاهـش بیـان HIF1α و VEGFA به‌عنـوان تنظیم‌کننده‌هـای اصلـی آنژیوژنزیـس نشـان می‌دهـد کـه تمریـن هـوازی احتمـالاً از طریـق مهـار تکثیـر سـلولی و محـدود کـردن فراینـد رگ‌زایـی توموری بـه کاهـش رشـد تومـور کمـک کـرده اسـت. در همیـن راسـتا، لـی[5] و دیگـران (۲۰۲۲) گـزارش کردنـد کـه فعالیـت هـوازی می‌توانـد بـا مهـار محـور HIF1α/VEGFA آنژیوژنزیـس توموری را کاهـش داده و در نتیجـه رشـد تومـور را محـدود کنـد (۱۵). افـزون بـر ایـن، اشـکرافت و دیگـران (۲۰۱۶) نیـز در مـرور نظام‌منـد خـود اشـاره کردنـد کـه تمریـن هـوازی از طریـق تأثیـر هم‌زمـان بـر مسـیرهای متابولیکـی، التهابـی و آنژیوژنیـک می‌توانـد ریزمحیـط تومـور را به‌گونـه‌ای تغییـر دهـد کـه بـرای رشـد و بقـای سـلول‌های سـرطانی کمتـر مسـاعد باشـد (۱). ایـن شـواهد نشـان می‌دهـد کـه کاهـش بـار توموری مشـاهده شـده در گـروه تمرین احتمـالاً پیامـد مجموعه‌ای از سـازوکارهای مولکولـی و فیزیولوژیـک اسـت کـه به‌طـور هم‌زمـان بـر تکثیـر سـلولی، آپوپتـوز و آنژیوژنزیـس اثـر می‌گذارنـد. بـر ایـن اسـاس، پیشـنهاد می‌شـود در پژوهش‌هـای آینـده بـا بررسـی هم‌زمـان شـاخص‌های مولکولـی، بافت‌شناسـی و فیزیولوژیـک، نقـش دقیق‌تـر انـواع برنامه‌هـای تمرینـی در تنظیـم ریزمحیـط تومـور و مهـار پیشـرفت سـرطان کولورکتـال مـورد ارزیابـی قـرار گیـرد. در سـطح مولکولـی، نتایـج نشـان داد کـه در گـروه بیمـار کم‌تحـرک تعـادل شـاخص‌های مرتبـط بـا آپوپتـوز بـه سـمت بقـای سـلولی تغییـر کـرده اسـت؛ به‌گونـه‌ای کـه کاهـش بیـان ژن Bax و افزایـش Bcl2 می‌توانـد بیانگـر تضعیـف مسـیرهای مـرگ برنامه‌ریزی‌شـده در بافـت توموری باشـد. ایـن الگـو بـا رونـد شناخته‌شـده پیشـرفت سـرطان کولـون، یعنـی افزایـش مقاومـت سـلول‌های توموری در برابـر آپوپتـوز، همخوانـی دارد. در همیـن راسـتا، لاگلیـن و روزگوینـی (۲۰۰۸) بـه نقـش سـازگاری‌های فیزیولوژیـک ناشـی از فعالیـت بدنـی در بهبـود شـرایط متابولیکـی و سـلولی بافت‌هـا اشـاره کرده‌انـد کـه می‌توانـد بـر ریزمحیـط تومـور نیـز اثرگـذار باشـد (۱۳). در مقابـل، در مطالعـه حاضـر تمریـن هـوازی بـا افزایـش بیـان Bax، کاهـش Bcl2 و بهبـود نسـبت Bax/Bcl2 همـراه بـود کـه نشـان‌دهنده فعال‌تـر شـدن مسـیرهای آپوپتـوزی در بافـت

1. Schadler
2. Ashcraft
3. Ren
4. Neves
5. Li

توموری است. این یافته با نتایج داربند و دیگران (۲۰۲۰) و کشتورز و پیری (۲۰۲۲) همسو است که گزارش کردند تمرین هوازی می‌تواند از طریق تعدیل بیان ژن‌های دخیل در آپوپتوز، تعادل میان مرگ و بقای سلولی را در جهت مهار رشد تومور تغییر دهد (۲، ۶). در مجموع، این شواهد نشان می‌دهد که فعالیت هوازی احتمالاً با فعال‌سازی مسیرهای مولکولی مرتبط با آپوپتوز در کاهش پیشرفت تومور نقش دارد؛ ازاین‌رو پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، اثر شدت‌ها و الگوهای مختلف تمرین بر سایر شاخص‌های مولکولی آپوپتوز در سرطان کولورکتال نیز بررسی شود.

در محور هیپوکسی–آنژیوژنزیس نیز افزایش بیان HIF1α و VEGFA در گروه بیمار کم‌تحرک نشان‌دهنده فعال شدن پاسخ‌های وابسته به هیپوکسی و تحریک فرایند رگ‌زایی در بافت توموری است؛ فرایندی که یکی از عوامل کلیدی در رشد و گسترش تومورها محسوب می‌شود. در همین زمینه، اسپانوداکی[1] و دیگران (۲۰۲۳) و گومز[2] و دیگران (۲۰۲۱) نشان داده‌اند که مسیرهای مولکولی مرتبط با هیپوکسی و آنژیوژنزیس از مهم‌ترین اهداف اثرات ضدسرطانی فعالیت بدنی به شمار می‌روند (۴، ۱۴). در مطالعه حاضر نیز کاهش بیان این شاخص‌ها در گروه تمرین هوازی نشان می‌دهد که فعالیت بدنی می‌تواند با مهار نسبی این مسیرها، شرایط نامساعدتری برای رشد تومور ایجاد کند. این نتیجه با یافته‌های لی و دیگران (۲۰۲۲) همسو است که گزارش کردند تمرین هوازی از طریق تعدیل محور HIF1α/VEGFA می‌تواند آنژیوژنزیس توموری و در نتیجه رشد تومور را کاهش دهد (۱۵). علاوه بر این، شادلر و دیگران (۲۰۱۶) مطرح کرده‌اند که فعالیت هوازی می‌تواند با پدیده «نرمال‌سازی عروقی» در بافت توموری، الگوی خون‌رسانی و اکسیژناسیون را بهبود داده و محیط ریزتومور را برای رشد سلول‌های سرطانی کمتر مساعد سازد (۵). بنابراین به نظر می‌رسد اجرای برنامه‌های تمرین هوازی منظم و تدریجی، در کنار درمان‌های استاندارد، می‌تواند به‌عنوان یک راهبرد حمایتی برای بهبود وضعیت ریزمحیط تومور و کاهش پیشرفت سرطان کولورکتال مورد توجه قرار گیرد. یکی از نقاط قوت مطالعه حاضر بررسی هم‌زمان دو محور مرتبط Bax/Bcl-2 و HIF-1α/VEGF-A است، در حالی‌که بسیاری از مطالعات پیشین این مسیرها را جداگانه تحلیل کرده‌اند (۸، ۱۶). این هم‌زمانی امکان درک جامع‌تری از تعامل مرگ سلولی و آنژیوژنزیس در پاسخ به تمرین را فراهم می‌کند. تفاوت‌های مشاهده‌شده در مقایسه با برخی مطالعات می‌تواند ناشی از تفاوت در مدل القا، مدت و شدت تمرین یا بافت هدف باشد؛ برای مثال، مطالعه داربند و دیگران (۲۰۲۰) علاوه بر شاخص‌های آپوپتوزیس، مسیرهای التهابی را نیز بررسی کرده است (۲). در کاربرد بالینی، تنظیم نسخه تمرینی بر اساس پاسخ فردی بیمار اهمیت دارد و رویکرد یکسان برای همه بیماران توصیه نمی‌شود.

با وجود نتایج معنی‌دار، محدودیت‌هایی باید مورد توجه قرار گیرد. نخست، این مطالعه در مدل حیوانی انجام شده و تعمیم مستقیم نتایج به انسان نیازمند احتیاط است (۱۷). دوم، تحلیل حاضر محدود به بیان ژن بود و سطح پروتئین، فعالیت آنزیمی یا پیامدهای عملکردی مسیرهای مورد بررسی اندازه‌گیری نشد؛ بنابراین، نتایج تنها بیانگر تغییرات در سطح رونویسی هستند و برای تأیید عملکرد زیستی، مطالعات تکمیلی لازم است (۴). افزون بر این، سایر شبکه‌های تنظیمی بالادست و پایین‌دست، از جمله مسیرهای التهابی و متابولیکی، به‌صورت جامع بررسی نشدند (۲).

نتیجه گیری: در مجموع، تمرین هوازی در این مدل حیوانی با تعدیل هم‌زمان تعادل آپوپتوتیک و مسیر هیپوکسی–آنژیوژنزیس و کاهش بار توموری همراه بود. این یافته‌ها از نقش بالقوه تمرین به‌عنوان مداخله حمایتی در کنار درمان‌های استاندارد پشتیبانی می‌کند، اما تعمیم آن به کاربرد بالینی انسانی مستلزم مطالعات کارآزمایی کنترل‌شده و بررسی سطوح پروتئینی و پیامدهای عملکردی است. پژوهش‌های آینده می‌توانند بر زمان‌بندی مداخله، پاسخ‌دهی فردی و طراحی نسخه‌های تمرینی شخصی‌سازی‌شده تمرکز کنند.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافعی وجود ندارد.

قدردانی و تشکر

بدین‌وسیله از تمامی افرادی که در این پژوهش ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

1. Spanoudaki
2. Gomes

منابع

1. Ashcraft KA, Peace RM, Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Efficacy and mechanisms of aerobic exercise on cancer initiation, progression, and metastasis: a critical systematic review of in vivo preclinical data. Cancer Research. 2016 Jul 15;76(14):4032-50. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0887

2. Ghazizadeh Darband S, Saboory E, Sadighparvar S, Kaviani M, Mobaraki K, Jabbari N, et al. The modulatory effects of exercise on the inflammatory and apoptotic markers in rats with 1, 2-dimethylhydrazine-induced colorectal cancer. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. 2020;98(3):147-55. [In Persian]. https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0329

3. Li J, Liu L, Cheng Y, Xie Q, Wu M, Chen X, Li Z, Chen H, Peng J, Shen A. Swimming attenuates tumor growth in CT-26 tumor-bearing mice and suppresses angiogenesis by mediating the HIF-1α/VEGFA pathway. Open Life Sciences. 2022 Feb 28;17(1):121-30. https://doi.org/10.1515/biol-2022-0009

4. Spanoudaki M, Giaginis C, Karafyllaki D, Papadopoulos K, Solovos E, Antasouras G, Sfikas G, Papadopoulos AN, Papadopoulou SK. Exercise as a promising agent against cancer: evaluating its anti-cancer molecular mechanisms. Cancers. 2023 Oct 25;15(21):5135. https://doi.org/10.3390/cancers15215135

5. Schadler KL, Thomas NJ, Galie PA, Bhang DH, Roby KC, Addai P, Till JE, Sturgeon K, Zaslavsky A, Chen CS, Ryeom S. Tumor vessel normalization after aerobic exercise enhances chemotherapeutic efficacy. Oncotarget. 2016 Aug 31;7 7(40):65429–65440. https://doi.org/10.18632/oncotarget.11748

6. Keshtvarz AK, Peeri M. The Effect of Aerobic Exercise and Aqueous Extract of Portulaca Oleracea on Gene Expression of Factors Involved in Apoptosis in Rats With Colon Cancer. Journal of Jiroft University of Medical Sciences. 2022 May 10;9(1):905-14. https://doi.org/20.1001.1.25382810.1401.9.1.7.3

7. Shirvani H, Isanejad A, Rahimi M, Bazgir B, Alizadeh AM. Changes in monocarboxylate transporter 1 and p53 gene expression by aerobic interval training in the experimental colon carcinoma of mouse. Tehran University Medical Journal. 2018;76(5):313-20..[In Persian]. http://tumj.tums.ac.ir/article-1-8963-en.html

8. Dezhbakhsh N, Shahin Sh, Nejad M, Malaei M. Effects of eight weeks of high-intensity interval training combined with pomegranate juice supplementation on oxidative stress and caspase-3 in experimental rats with colon cancer. Journal of Sports Nutrition Research. 2025;4(3). [In Persian]. https://doi.org/10.22034/ren.2025.144198.1116

9. Neves MB, Silva UN, Gonçalves AD, Fagundes LS, Abreu AC, Takita LC, Aydos RD, Ramalho RT. The effect of aerobic and resistance exercise on the progression of colorectal cancer in an animal model. Acta Cirúrgica Brasileira. 2023 Oct 23;38:e384923. https://doi.org/10.1590/acb384923

10. Johnson RL, Fleet JC. Animal models of colorectal cancer. Cancer and Metastasis Reviews. 2013 Jun;32(1):39-61. https://doi.org/10.1007/s10555-012-9404-6

11. Tobias GC, Gomes JL, Fernandes LG, Voltarelli VA, de Almeida NR, Jannig PR, et al. Aerobic exercise training mitigates tumor growth and cancer-induced splenomegaly through modulation of non-platelet platelet factor 4 expression. Scientific Reports. 2023;13(1):21970. https://doi.org/10.1038/s41598-023-47217-2

12. Ferreira JC, Rolim NP, Bartholomeu JB, Gobatto CA, Kokubun E, Brum PC. Maximal lactate steady state in running mice: effect of exercise training. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2007;34(8):760-5. https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04635.x

13. Laughlin MH, Roseguini B. Mechanisms for exercise training-induced increases in skeletal muscle blood flow capacity: differences with interval sprint training versus aerobic endurance training. Journal of Physiology and Pharmacology: an Official Journal of the Polish Physiological Society. 2008 Dec;59(Suppl 7):71. https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.042747

14. Gomes JLP, Tobias GC, Fernandes T, Silveira AC, Negrão CE, Chammas R, et al. Effects of aerobic exercise training on myomirs expression in cachectic and non-cachectic cancer mice. Cancers. 2021;13(22):5728. https://www.mdpi.com/2072-6694/13/22/5728

15. Li J, Liu L, Cheng Y, Xie Q, Wu M, Chen X, et al. Swimming attenuates tumor growth in CT-26 tumor-bearing mice and suppresses angiogenesis by mediating the HIF-1α/VEGFA pathway. Open Life Sciences. 2022;17(1):121-30. https://doi.org/10.1515/biol-2022-0009

16. Shirvani Hossein, Isanejad Amin, Rahimi Mostafa, Bazgir Behzad, Alizadeh Ali Mohammad. Changes In Monocarboxylate Transporter 1 And P53 Gene Expression Byaerobic Interval Training In The Experimental Colon Carcinoma Of Mouse. Tehran University Medical Journal (TUMJ)[. 2018;76(5):313-320. [In Persian]. https://sid.ir/paper/38214/en

17. Ren J, Guo B, Sui H, Chen J, Zhang L, Lv C, Li B. The effects of aerobic exercise on the intestinal tumors and flora of the Apc Min/+ mouse. Clinical and Translational Oncology. 2022 Feb;24(2):305-18. https://doi.org/10.1007/s12094-021-02689-4