بررسی تغییرات بیان ژن‌های Paxillin و PTK2 در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به گلیوبلاستومای مولتی‌فرم بدنبال تمرین ورزشی هوازی

دریافت: ۱۴۰۲/۰۲/۱۹ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۲۴

ندا طاهری‌زاده[۱]، فرشاد غزالیان[۲*]، حسین شیروانی[۳]، ماندانا غلامی[۲]، حسین عابدنطنزی[۴]

۱. دانشجوی دکتری تخصصی رشته تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران ۲. دانشیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران ۳. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزش، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران ۴. استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

مقدمه و هدف: تمرین ورزشی یکی از عوامل پیشنهادی برای کاهش مرگ و میر ناشی از انواع سرطان به ویژه سرطان مغز است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی تغییرات بیان ژن‌های Paxillin و PTK2 در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به گلیوبلاستومای مولتی فرم بدنبال تمرین ورزشی هوازی می‌باشد.

روش کار: ۲۴ موش صحرایی نر ویستار به ۳ گروه (n=۸) کنترل سالم، تومور مغزی و تومور+ورزش هوازی (Aerobic training; AT) تقسیم شدند. گلیوبلاستوما در قشر فرونتال موش‌ها تزریق شد. گروه تمرینی به مدت ۴ هفته و ۳ روز در هفته با سرعت ۱۸ متر در دقیقه به مدت ۲۵ تا ۴۰ دقیقه تمرینات هوازی را روی نوارگردان انجام دادند. در پایان، موش‌ها قربانی شدند و ژن‌های Paxillin و PTK2 بافت مغز به روش Real-time PCR آنالیز شدند. برای تایید تومور نیز از تصاویر هیستولوژی با روش H&E استفاده شد.

یافته‌ها: گروه تومور افزایش نکروز و آسیب بافتی مغز را نسبت به گروه کنترل سالم نشان داد. همچنین گروه تومور افزایش معنی‌دار در بیان ژن‌های Paxillin و PTK2 را نسبت به گروه کنترل سالم نشان داد (p<۰/۰۰۱). این در حالی بود که انجام تمرین هوازی در حیوانات دارای تومور مغزی سبب کاهش معنی‌دار در Paxillin و PTK2، نسبت به گروه تومور شد (p<۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: انجام تمرین هوازی در حیوانات دارای تومور مغزی می‌تواند استحکام سلولی تومور را با کاهش بیان ژن‌های Paxillin و PTK2 (مؤثر در ماتریکس خارج سلولی) کاهش دهد. با این وجود در این زمینه نیاز به مطالعات بیشتر است.

کلیدواژه‌ها: گلیوبلاستومای مولتی فرم، تمرین هوازی، Paxillin، PTK2

* **نویسنده مسئول:** دانشیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

ایمیل: phdghazalian@gmail.com **تلفن:** ۰۹۱۲۳۰۱۱۹۱۵ **نمابر:** ۰۲۱۴۴۸۶۵۱۵۵

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-09-11]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.2.8.3]

مقدمه

گلیوما به عنوان تومور مغزی شناخته شده که از سلول‌های گلیال منشا می‌گیرد. گلیوبلاستوما مولتی‌فرم (Glioblastoma multiforme; GBM)، نوعی گلیوما بوده که شایع‌ترین و مهاجم‌ترین تومور اولیه سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system; CNS) محسوب می‌شود (۱). GBM باعث حدود ۴٪ از مرگ و میرهای مرتبط با سرطان می‌شود که آن را به یکی از کشنده ترین سرطان ها تبدیل می‌کند (۲، ۳). امروزه درمان این تومور مغزی شامل برداشتن بافت تومور با جراحی و به دنبال آن رادیوتراپی و شیمی درمانی همزمان پس از جراحی است. علیرغم ترکیب این رژیم‌های درمانی، با استفاده از امکانات پیشرفته، میانگین بقا حدود ۱۴ ماه و میزان بقای ۲ ساله فقط ۳–۵٪ است (۴). سلول‌های مقاوم در برابر GBM به ناچار عود کرده و به سرعت GBM به بافت‌های سالم مغز با ناهمگونی سلولی منحصر به فرد خود نفوذ می‌کند و یکی از سخت ترین چالش‌ها را در مدیریت بیماران سرطانی ایجاد می-کند. از این رو، رویکردهای درمانی جدید به ویژه در سطح سلول و ماتریکس خارج سلولی بسیار ضروری است.

PTK2 (به عنوان FAK نیز شناخته می‌شود) یک تیروزین کیناز را کد می‌کند که نقشی حیاتی در ارتباطات سلولی، به ویژه در سیستم‌های سیگنال‌دهی سلولی ایفا می‌کند (۵، ۶). علاوه بر این، سطوح mRNA و پروتئین و فعال شدن PTK2 به طور مثبت با تکثیر سلولی، مهاجرت و بقا مرتبط است (۷، ۸). با این وجود عملکرد این فاکتور در شرایط تومور می‌تواند متفاوت باشد. بیان شده که کیناز چسبندگی کانونی (Focal adhesion kinase; FAK) یک تیروزین کیناز سیتوپلاسمی است که آبشارهای سیگنال‌دهی ناشی از اینتگرین‌ها و گیرنده‌های فاکتور رشد را در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک سرطان تنظیم می-کند. FAK (PTK2) نقش‌های اساسی در سلول‌های سرطانی مانند تکثیر سلولی، مهاجرت و بقا و القای رگ‌زایی دارد (۵، ۹). نقش مهم PTK2 در مهاجرت، تهاجم و متاستاز سلول‌های سرطانی به خوبی ثابت شده است (۱۰). با پیوند دادن سیگنال‌های اینتگرین به اسکلت سلولی اکتین، PTK2 تشکیل و جداسازی چسبندگی‌های کانونی و دینامیک مهاجرت سلولی را کنترل می‌کند (۵، ۱۱). Li و همکاران دریافتند که PTK2 می‌تواند فعال‌سازی میکروگلیال و آپوپتوز عصبی هیپوکامپ را در سپسیس تنظیم کند (۱۲). Jiang و همکاران دریافتند که PTK2 می‌تواند تکثیر سلول سرطان کولورکتال، مهاجرت، تهاجم و مقاومت شیمیایی را افزایش دهد (۱۳). Yang و همکاران نشان دادند که PTK2 می‌تواند از طریق محور miR-1278/YAP1 به کارسینوم سلول سنگفرشی حنجره کمک کند (۱۴). بیان شده که PTK2 هدف پایین دستی PXN (معروف به Paxillin) را کاهش می‌دهد که با هم مسیر سیگنال‌دهی FAK را تشکیل می‌دهند (۱۵).

PXN شامل پنج موتیف LD در انتهای N ترمینال و چهار دامنه LIM در انتهای C ترمینال آن است. این حوزه ها مسئول تنظیم فعالیت سیگنالینگ و تعاملات پروتئینی هستند. PXN، یک پروتئین آداپتور فسفریله، نقش مهمی در بازسازی اسکلت سلولی و فرآیند چسبندگی کانونی با به‌کارگیری اسکلت سلولی متنوع و سیگنال دهی پروتئین ها در یک مجموعه و هماهنگ کردن انتقال اهداف پایین دستی برای تنظیم مهاجرت و تهاجم سلولی ایفا می‌کند (۱۶). گزارش شده است که PXN بی‌نظم است و به عنوان یک انکوژن در پیشرفت بدخیمی بسیاری از سرطان‌های انسانی عمل می‌کند (۱۷–۱۹). با این حال، فقط مطالعات محدود نشان داده است که PXN در برخی از رده‌های سلولی گلیوما وجود دارد (۲۰–۲۱) و اطلاعات کمی در مورد الگوی بیان PXN در نمونه‌های گلیوما، و همچنین ویژگی‌های بالینی و ارزش پیش آگهی PXN در گلیوما وجود دارد. در این مطالعه، تغییرات و ارتباط بیولوژیکی PXN را با PTK2 در تومور مغزی و با تمرین ورزشی ارزیابی می‌کنیم.

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که ورزش (تمرین ورزشی) برای مغز در افراد سالم و افرادی که دارای اختلالات روانپزشکی یا عصبی هستند مفید است (۲۲). مطالعات اندکی تأثیر ورزش را بر ساختار مغز در افراد مبتلا به آسیب مغزی اکتسابی از جمله تومور بررسی کرده‌اند. در رابطه با تاثیر تمرین ورزشی بر تومور Sharma و همکاران بیان کردند که ورزش تأثیر مثبتی بر نتایج تصویربرداری عصبی مبتنی بر حجم یا انتشار، و همچنین عملکرد حرکتی و آمادگی قلبی تنفسی در بیماران تومور مغزی داشته است (۲۳). این محققان همچنین بیان کردند که ورزش هیچ یک از پیامدهای مورد مطالعه مرتبط با سرطان را بدتر نکرد. مدل‌های حیوانی نیز نشان می‌دهند که ورزش می‌تواند سلول‌های بنیادی عصبی و سایر فرآیندهایی را که باعث رشد نورون‌ها و سلول‌های گلیال می‌شوند، فعال کند (۲۴، ۲۵). از آنجایی که مطالعات محدود تاثیر تمرین ورزشی را بر مسیرهای سلولی مغزی نظیر PTK2 و PXN بعد از تومور ارزیابی کرده‌اند لذا هدف از مطالعه حاضر نیز بررسی تغییرات بیان ژن‌های Paxillin و PTK2 در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به گلیوبلاستومای مولتی‌فرم بدنبال تمرین ورزشی هوازی می‌باشد.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-09-11]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.2.8.3]

روش کار

حیوانات و طرح آزمایشی

۲۴ موش صحرایی ۸ هفته‌ای ویستار (۱۶/۹۹ ±۲۲۳ گرم) از انستیتو پاستور تهران، ایران خریداری شد. موش‌ها به صورت جداگانه در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف (همه ۵ موش در یک قفس) در شرایط آزمایشگاهی ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۵۵٪ و چرخه نور تا تاریکی ۱۲ ساعته قرار گرفتند. غذا و آب به طور آزاد در دسترس رت‌ها بود. پس از آشنایی یک هفته‌ای با محیط آزمایشگاه و تمرین روی تردمیل، موش ها به ۳ گروه (n=۸ در هر گروه)، کنترل سالم، تومور مغزی و تومور+ورزش هوازی (AT) تقسیم شدند. القای سرطان با استفاده از سلول‌های گلیوبلاستوما ایجاد شد. پس از تائید القای سرطان توسط بررسی هیستوپاتولوژی (تایید تومور در گروه پایه سرطان با بررسی تصویر هیستولوژی مغزی)، حیوانات وارد دوره تمرین (۳ روز در هفته) شدند. تمام مراحل این مطالعه زیر نظر کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران بود.

نحوه القای سرطان

سلول‌های گلیوبلاستومای موشی رده C6 (مرکز ملی ذخایر ژنتیکی) تهیه شد. سلول‌های C6 در فلاسک در محیط RPMI (Roswell Park Memorial Institute)، ۳۰۰ mg/ml پنی سیلین، ۷۲۰mg/ml استرپتومایسین (داروسازی جابربن‌حیان) و ۲ گرم در لیتر سدیم بی‌کربنات ۱۰٪ کشت داده شدند. محیط کشت سلولی به حجم نهایی ۱۰۰۰ میلی لیتر، pH آن بر روی ۷/۱ تنظیم گردید. مایع رویی پس از شستشو با بافر نمکی فسفات PBS (buffered saline Pho) و محلول تریپسین–EDTA ۰/۰۲۵٪ و با محیط FBS ۱۰٪ خنثی سازی شد. سپس محلول با ۱۲۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ و سلول‌ها جداسازی شدند. تراکم اولیه برای کشت سلول ۱۰۰۰۰۰ cell/cm2 در نظر گرفته شد. در نهایت برای شمارش و بقاء سلولی از ۱۰ میکرولیتر رنگ تریپان بلو (۰/۴درصد وزنی–حجمی) و ۹۰ میکرولیتر از سوسپانسیون سلولی و لام نئوبار استفاده شد. درصد سلول‌های رنگ گرفته (آبی) به عنوان درصد سلول‌های مرده تعیین گردید.

برای القای تومور، حیوانات با تزریق صفاقی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) و زیلازین (۲۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) بیهوش شدند. ابتدا موهای سرحیوان تراشیده شد. سپس با قرار دادن میله به داخل گوش‌ها و فیکس کردن دندان‌های فوقانی به دستگاه استریوتاکسی (Stoelting1، مدل ۲۰۰۱۹۵۵۰۴) حیوان ثابت شد. پس از ایجاد برش پوستی در ناحیه پشتی جمجمه و برداشتن پریوستوم، با استفاده از مته دندانپزشکی، باز کردن درپوش استخوان انجام شد. موقعیت کاشت با توجه به دستورالعمل‌های Swanson's Stereotaxic Atlas (۲۶) در مختصات زیر تعیین شده و روی استخوان مشخص شد:
2.0 mm anteroposterior, 2.0 mm laterolateral, and a depth of 2.5 mm.

سلول‌ها با غلظت 5*105cells/30 µL رقیق شدند. از یک سرنگ همیلتون برای کاشت ۱۰ میکرولیتر سلول محیط کشت در قشر پیشانی راست استفاده شد. سلول‌ها به مدت ۱۰ دقیقه به آرامی تزریق می‌شد. قبل از برداشتن، سرنگ به مدت ۲ دقیقه بیشتر در موقعیت قرار می گرفت. برای جلوگیری از کشیدن محلول تزریق شده به داخل سوزن، سرنگ به آرامی بلند شد تا اینکه کاملاً از مغز خارج شود. سپس استخوان با استفاده از موم بسته شد و پوست با استفاده از نخ پنبه بخیه شد.

تمرین هوازی

یک هفته پس از القای سلول‌های سرطانی درحیوانات گروه تمرین، رت‌ها وارد مرحله آشنایی تمرین شدند (به مدت یک هفته). سپس پروتکل اصلی تمرین شروع شد. برنامه تمرین اصلی به مدت ۴ هفته و هر هفته سه روز انجام شد؛ بدین صورت که گروه تمرین هوازی، هفته اول به مدت ۲۵ دقیقه در روز تمرینات را شروع کرد و در هفته دوم ۳۰ دقیقه، هفته سوم ۳۵ دقیقه و هفته چهارم به مدت ۴۰ دقیقه در روز با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه رسید. شایان ذکر است که هر جلسه تمرین دارای دو مرحله ۵ دقیقه‌ای گرم کردن و سرد کردن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه بود (۲۷).

بیان ژن PTK2 و PXN

۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی رت‌ها با ماده کتامین/زایلازین (نسبت ۱/۳) بیهوش و خون‌گیری انجام شد. پس از اطمینان از قربانی شدن حیوان بافت مغز (نصف ناحیه تومور) برداشته و با استفاده از تانک ازت به یخچال ۸۰– درجه سانتی‌گراد انتقال یافت. برای بررسی بیان ژن‌های PTK2 و PXN از تکنیک ریل تایم PCR استفاده شد. برای آماده سازی پرایمرها از آب مقطر حاوی پرایمر لیوفیلیزه۱۰ میکرولیتر، پرایمر جلویی و پرایمر معکوس ۰/۵ میکرولیتر، cDNA ۱ و آب دپس ۸ میکرولیتر استفاده شد. برای بررسی بیان ژن به روش qRT-PCR RNA کل سلول با استفاده از محلول کیازول و بر اساس پروتکل شرکت سیناژن استخراج شد. کیفیت RNAهای

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-09-11]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.2.8.3]

استخراج شده با دستگاه اسپکترفتومتری مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت تهیه cDNA تک رشته‌ای از پرایمر Oligo dt و آنزیم نسخه‌برداری معکوس براساس پروتکل مربوطه انجام شد. هر واکنش PCR در دستگاه ABI Step One طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. چرخه‌های واکنشی Real-Time PCR برای ژن‌های PTK2 و PXN با سه دمای ۹۴، ۶۰ و ۷۲ درجه سانتی‌گراد انجام شد. نمودار ذوب (Melting) جهت بررسی صحت واکنش‌های PCR انجام شد. از GAPDH (Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) به عنوان ژن مرجع PTK2 و PXN استفاده گردید. میزان بیان ژن‌های کنترل و تجربی به صورت توامان با هم اندازه‌گیری شد .پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. توالی پرایمرها

ژن	primer
GAPDH	Forward: CAAGTTCAAGGGCACAGTCA Reverse: CCCCATTTGATGTTAGCGGG
PTK2	Forward: ACATCAAGGCGTGTACCTGAGC Reverse: GTGAGGATGGTCAAACTGACGC
PXN	Forward: GAGCTCATGGCGTCACTGTCAGATTTCAAG Reverse: GCTGCTCCCAGTTTTCCCCTGGGCCATGAA

هیستولوژی

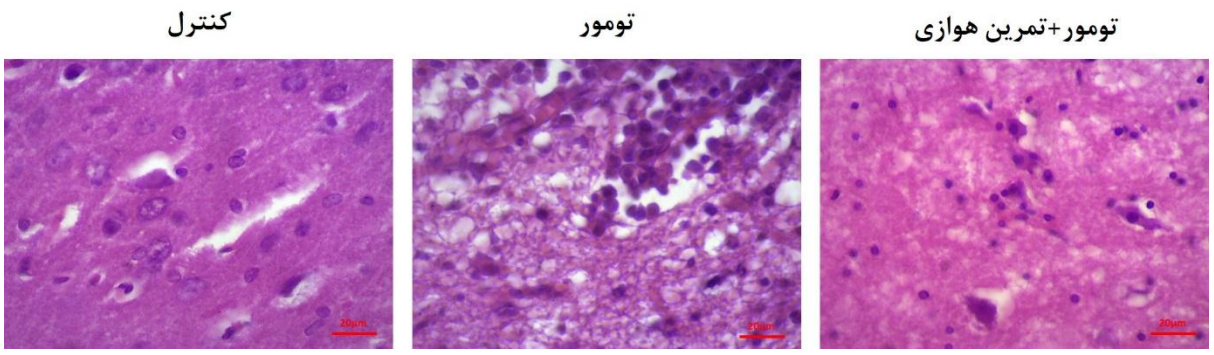
بافت مغز (نصف ناحیه تومور) نیز در فرمالین ۴٪ تثبیت شد. بافت تثبیت شده با فرمالین در پارافین جاسازی شده، با ضخامت ۵ میکرومتر برش داده شد و با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شد. تجزیه و تحلیل بافت شناسی بر اساس معیارهای نمره گذاری مورد ارزیابی قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری

تمام داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است. برای تعیین نرمال بودن داده‌ها از آزمون Shapiro-Wilk استفاده شد. همچنین، همگنی واریانس‌ها با آزمون لوین اندازه-گیری شد. برای تعیین معنی‌داری تفاوت بین متغیرها در گروه‌ها از آزمون One Way ANOVA و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ در سطح معنی‌داری $p\leq ۰/۰۵$ دو برای ترسیم نمودار از نرم افزار Graph pad prism استفاده شد.

نتایج

تغییرات بافتی مغز در گروه‌های سالم و توموری در شکل ۱ نشان داده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود گروه کنترل سالم دارای انسجام و یکپارچکی بافتی است این در حالیست که در گروه تومور تخریب بافتی و سلولی به ویژه در ناحیه توموری مشهود می‌باشد. همچنین در این گروه سلول‌های زیادی در فاز میتوز مشاهده شدند که نشان دهنده فعالیت بالای سلول‌ها در تومور می‌باشد و منجر به افزایش رگزایی و خونرسانی به بافت می‌شود. میزان آپوپتوز در این گروه در مقایسه با سایر گروه‌ها کمتر بوده و بخش‌هایی از تومور دچار نکروز شده بود که ممکن است بخشی از آن به دلیل عدم اکسیژن رسانی در مرکز تومور باشد. در مقابل در گروه تومور+تمرین هوازی سلول‌هایی که دچار نکروز شده بودند در مقادیر کمتر مشاهده شدند. همچنین تکثیر سلول‌ها و رگزایی در این گروه کاهش یافته بود.



شکل ۱. تصویر بافتی (بافت مغز) گروه‌های مختلف با استفاده از تکنیک هماتوکسیلین و ائوزین (H&E). بزرگنمایی ۲۰ میکرومتر. همانطور که مشاهده می‌شود تخریب بافت مغزی در گروه تومور مشهود می‌باشد و تمرین ورزشی به گونه‌ای در حفظ نظم سلولی نقش داشته است.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-09-11]

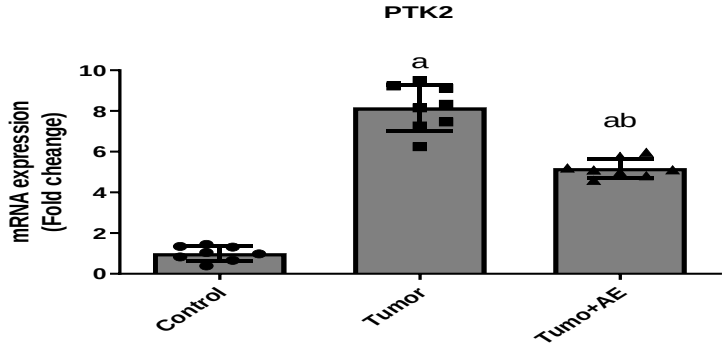
[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.2.8.3]

بیان ژن PTK2

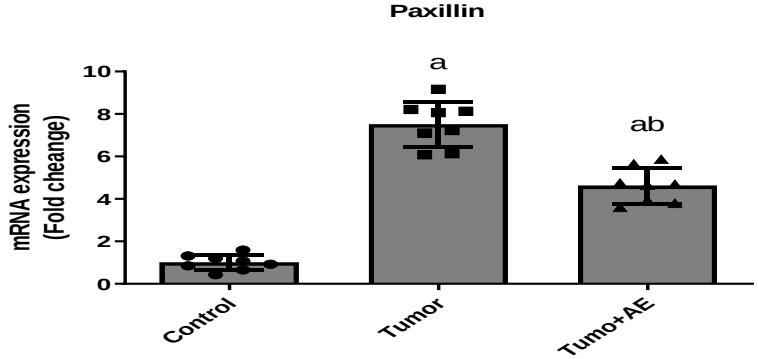
تغییرات بیان ژن PTK2 تومور مغزی بین گروه‌های مختلف پژوهش در شکل ۲ نشان داده شده است. نتایج آزمون آماری آنوا یک راهه نشان داد که بین گروه‌های مختلف پژوهش در بیان ژن PTK2 تومور مغزی تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($p<0.0001$ و $F=193.1$ و $df=23$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که گروه‌های تومور و تومور+تمرین هوازی افزایش معنی‌دار در mRNA PTK2 را نسبت به گروه کنترل نشان دادند ($p<0.001$). این در حالی بود که در مقایسه با گروه تومور، گروه تومور+تمرین هوازی کاهش معنی دار در mRNA PTK2 را نشان داد ($p<0.001$).

بیان ژن Paxillin

تغییرات بیان ژن PXN تومور مغزی بین گروه‌های مختلف پژوهش در شکل ۳ نشان داده شده است. نتایج آزمون آماری آنوا یک راهه نشان داد که بین گروه‌های مختلف پژوهش در بیان ژن PXN تومور مغزی تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($p<0.0001$ و $F=128.5$ و $df=23$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که گروه‌های تومور و تومور+تمرین هوازی افزایش معنی‌دار در mRNA PXN را نسبت به گروه کنترل نشان دادند ($p<0.001$). این در حالی بود که در مقایسه با گروه تومور، گروه تومور+تمرین هوازی کاهش معنی‌دار در mRNA PXN را نشان داد ($p<0.001$).



شکل ۲. تغییرات بیان ژن PTK2 بافت مغز در گروه‌های مختلف پژوهش. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف استاندارد نشان داده شده‌اند. a: نشانه معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم می‌باشد ($p<۰/۰۵$). b: نشانه معنی‌داری نسبت به گروه تومور می‌باشد ($p<۰/۰۵$). Control: کنترل سالم، Tumor: تومور مغز، AE: تمرین هوازی. نوع آزمون آماری: One Way Anova



شکل ۳. تغییرات بیان ژن PXN بافت مغز در گروه‌های مختلف پژوهش. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف استاندارد نشان داده شده‌اند. a: نشانه معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم می‌باشد ($p<۰/۰۵$). b نشانه معنی‌داری نسبت به گروه تومور می‌باشد($p<۰/۰۵$). Control: کنترل سالم، Tumor: تومور، AE: تمرین هوازی. نوع آزمون آماری: One Way ANOVA

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-09-11]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.2.8.3]

بحث

در بافت مغز نشان داده شده است که تمرین ورزشی منظم می‌تواند فرآیند شناخت را هم در نمونه حیوانی و هم نمونه انسانی بهبود بخشد. علاوه بر تسهیل فرآیندهای شناختی، ورزش همچنین فرآیندهای ترمیم را در مغز موش تقویت می کند (۲۸). تاثیرات سلولی ناشی از تمرین بر ساختار و استحکام بافت توموری دقیق مشخص نیست. لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی تغییرات بیان ژن‌های Paxillin و PTK2 در تومور مغز رت‌های مبتلا به گلیوبلاستومای مولتی‌فرم بدنبال تمرین ورزشی هوازی می‌باشد.

علیرغم پیشرفت‌های زیادی که در روش‌های درمانی و تکنیک های جراحی انجام شده است، تومور بدخیم مغز یک بیماری ویران‌کننده است که با نرخ بقای ضعیف و عوارض قابل‌توجه با پیشرفت بیماری مشخص می‌شود (۲۹). در گروه تومور مطالعه حاضر نیز در ابتدای مطالعه ریزش ناشی از تومور مشاهده شد که برای یکسان سازی از تعداد بیشتر موش صحرایی استفاده شد. در بررسی تغییرات بافتی تومور مشاهده شد که قسمت توموری مغز دچار نکروز و آسیب بافتی شدید شده بود که میزان گسترش آسیب بافتی و توده تومور نیز مشهود بود. بر اساس تحقیقات بیان شده است که مکانیسم-هایی که از طریق آن تومورهای مغزی ممکن است عملکرد مغز را به خطر بیندازند، متفاوت است. برای مثال، تومورهای بسیار بدخیم تمایل به رشد سریع‌تری نسبت به تومورهای خوش‌خیم دارند. همانطور که تومورها رشد می‌کنند، تمایل به نفوذ و جابجایی بافت طبیعی دارند و در نتیجه عملکرد مغز را مختل می‌کنند. تومورهای بزرگتر یا آنهایی که به سیستم بطنی برخورد می‌کنند (مستقیم یا غیر مستقیم) ممکن است منجر به افزایش فشار داخل جمجمه و کاهش عملکرد شناختی شوند (۳۰). تومورها همچنین ممکن است باعث تشنج، ترشح هورمون‌ها، تغییر الگوهای غدد درون‌ریز یا اختلال در مسیرهای آوران یا وابران بین سیستم‌های عملکردی شوند و باعث اختلال عملکرد شناختی شوند. در بیشتر موارد، با بزرگتر شدن تومورها، احتمال چنین رخدادهایی افزایش می‌یابد (۳۱). در مطالعه حاضر هر چند موارد مرتبط با آسیب های شناختی بررسی نشد اما همراه با تصویرهای هیستولوژی آسیب‌های حرکتی نیز در گروه توموری بسیار مشاهده شد. در بررسی تصاویر بافتی تمرین هوازی نیز مقدار اندکی کاهش در نکروز بافتی مشاهده شد که به نظر می-رسد تمرین ورزشی به گونه‌ای در کاهش پیشرفت تومور موثر باشد. Riggs و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که تمرین ورزشی وسیله‌ای موثر برای ارتقاء ماده سفید و بازیابی هیپوکامپ و بهبود زمان واکنش در کودکان تحت درمان با تشعشعات جمجمه برای تومورهای مغزی است. هرچند این محققان بر روی نمونه انسانی تحقیق کردند اما تغییرات ساختاری مغزی و کنترل گسترش تومور را با تمرین نیز مورد تایید قرار دادند (۲۸). مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که ورزش گلیوژنز، رگ‌زایی و نوروژنز را در قسمت‌های پیش ساز عصبی و همچنین تولید مولکول‌های نوروتروفیک درگیر در محافظت و ارتقاء بقای سلولی، رشد و شکل پذیری سیناپسی را افزایش می‌دهد (۳۲، ۳۳). بهبود تغییرات بافتی گروه ورزشی مطالعه حاضر دور از انتظار نیست. در مطالعه حاضر هرچند تغییرات گلیوژنز و رگزایی ارزیابی نشد اما با تکنیک‌های ریل تایم تغییرات چند فاکتور خارج سلولی بافت تومور شده نیز ارزیابی شد.

نتایج مطالعه حاضر همچنین نشان داد که در بافت مغزی تومور شده بیان ژن‌ها PXN و PTK2 افزایش معنی‌دار را نشان داد که تمرین ورزشی هوازی به مدت ۴ هفته این ژن‌ها را کاهش داد. PXN ممکن است یک عامل پیش آگهی قابل اعتماد برای GBM باشد (۳۴). سان و همکاران بیان کردند که بیان بیش از حد PXN با پیشرفت تومور ارتباط دارد و بقای ضعیف را در گلیوبلاستوما پیش‌بینی می‌کند (۳۵). لذا کاهش این فاکتور می‌تواند پیش‌بینی کننده کاهش فعالیت تومور باشد که در مطالعه حاضر این مهم با تمرین هوازی تایید شد. همسو با گروه توموری مطالعه حاضر نشان داده شده که بیان PXN در سرطان‌های مختلف بدخیم، از جمله سرطان پروستات، سرطان مثانه، سرطان دهانه رحم، سرطان مری و ملانوم در مقایسه با بافت‌های غیر توموری مجاور به طور قابل‌توجهی تنظیم افزایشی می‌شود (۱۸, ۳۶). PXN می‌تواند به عنوان یک واسطه بین سیگنال‌دهی پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن خارج هسته‌ای و رونویسی هسته‌ای در سرطان پروستات عمل کند (۱۸). علاوه بر این، PXN بر رشد تومور در پیوندهای سلولی سرطان پروستات انسانی تأثیر می‌گذارد، که نشان می‌دهد PXN ممکن است یک هدف درمانی برای سرطان پروستات باشد. PXN همچنین پتانسیل ارتقای تکثیر سلولی، رگ‌زایی و تهاجم سلولی را با راه‌اندازی مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT در سرطان مثانه دارد (۳۶). مطابق با یافته‌های ما در GBM نیز به نظر می‌رسد PXN در گسترش تومور از این مسیرها نیز نقش

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-09-11]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.2.8.3]

داشته باشد. مطالعه دیگری نشان داد که فسفاتاز و همولوگ تنسین، یک سرکوب کننده تومور، می‌تواند بیان PXN را مهار کند و متعاقباً با کاهش فعالیت سیگنالینگ PI3K/AKT/فاکتور هسته‌ای κB (NF-)، بروز و پیشرفت سرطان روده بزرگ را سرکوب کند (۳۷). در واقع، PXN حاوی چندین محل اتصال برای NF-κB است، که به این معنیست که PXN ممکن است هدف پایین دستی NF-kB باشد. لذا کاهش این فاکتور می‌تواند مسیرهای سیگنالی مهم را مهار کند که این مهم در مطالعه حاضر با تمرین ورزشی هوازی میسر شد. علاوه بر این، PXN به عنوان هدف پایین دست کیناز چسبندگی کانونی و STAT3 عمل می‌کند. نیپین و همکاران نشان دادند که نوبیلتین، یک فلاونوئید طبیعی، با جلوگیری از اتصال STAT3 به پروموتر PXN در سلول‌های سرطان سینه MCF-7 و T47D، اثرات مهاری بر رگ‌زایی تومور اعمال می‌کند (۳۸). به طور مشابه، نتایج ما نشان داد که PXN با PTK2 در GBM بیان می‌شود، که نشان می‌دهد PXN ممکن است با PTK2 برای تنظیم پیشرفت GBM تعامل داشته باشد. علاوه بر این، فعال سازی مداوم PTK2 به استحکام تومور کمک می‌کند زیرا که این فاکتور به عنوان فاکتور چسبندگی کانونی کیناز نیز شناسایی می‌شود (۳۹). لذا کاهش این دو ژن در گروه تمرین هوازی می-تواند به عنوان یک هدف درمانی در کنترل استحکام سلولی تومور نیز معرفی شود. با این وجود مطالعات محدودی تا کنون به این موضوع پرداخته‌اند. در تایید این مکانیزم‌ها نیز محققان ژن کدکننده FAK، یعنی پروتئین تیروزین کیناز ۲ (PTK2) را به عنوان یک هدف بالقوه درمانی در تومور پیشنهاد می‌کنند (۴۰). نشان داده شده که در سلول‌های سرطان سینه افزایش کپی PTK2 رخ می‌دهد (۴۱). این در حالی است که در شرایط فیزیولوژیک این فاکتور در استحکام ماتریکس خارج سلولی نقش دارد. در بافت عضلانی Erskine و همکاران نشان دادند که ۹ هفته تمرین مقاومتی می‌تواند بیان ژن PTK2 را در بافت عضلانی افزایش دهد که در هایپرتروفی بافتی نیز موثر است (۴۲). این در حالی است که مطالعه حاضر PTK2 در مدل پاتولوژیک تومور ارزیابی شد و مشخص شد تمرین هوازی می-تواند PTK2 و همچنین PXN را در بافت تومور مغزی کاهش دهد که نقش مهمی در کنترل و کاهش پیشرفت تومور مغزی دارند.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد تمرین هوازی با شدت متوسط در مدل حیوانی قادر به ضعف در ساختار سلولی تومور ناشی از GBM با تنظیم منفی PXN و همچنین PTK2 می‌شود. لذا کاهش این فاکتورها با تمرین ورزشی هوازی می-تواند به عنوان یک پتانسیل درمانی در مطالعات آینده نیز مورد بررسی دقیق قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمام افرادی که ما را در این پروژه یاری رسانیده-اند تشکر و قدردانی می‌کنند. همچنین تمام مراحل این مطالعه زیر نظر کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران بود (کد اخلاق: IR.IAU.SRB.REC.1401.029).

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافعی بین نویسندگان وجود ندارد.

References

1. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, et al. Epidemiology of glioblastoma multiforme–literature review. Cancers. 2022;14(10):2412.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathologica. 2007;114:97-109.
3. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. Neuro-oncology. 2013;15(2):1-56.
4. Adamson C, Kanu OO, Mehta AI, Di C, Lin N, Mattox AK, et al. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2009;18(8):1061-83.
5. Sulzmaier FJ, Jean C, Schlaepfer DD. FAK in cancer: mechanistic findings and clinical applications. Nature Reviews Cancer. 2014;14(9):598-610.
6. Zhou J, Yi Q, Tang L. The roles of nuclear focal adhesion kinase (FAK) on Cancer: a focused review. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2019;38(1):1-11.
7. Fan T, Chen J, Zhang L, Gao P, Hui Y, Xu P, et al. Bit1 knockdown contributes to growth suppression as well as the decreases of migration and invasion abilities in esophageal squamous cell

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-09-11]
[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.2.8.3]

carcinoma via suppressing FAK-paxillin pathway. Molecular Cancer. 2016;15:1-14.
8. Wang S, Hwang EE, Guha R, O'Neill AF, Melong N, Veinotte CJ, et al. High-throughput chemical screening identifies focal adhesion kinase and Aurora kinase B inhibition as a synergistic treatment combination in Ewing sarcoma. Clinical Cancer Research. 2019;25(14):4552-66.
9. Tai YL, Chen LC, Shen TL. Emerging roles of focal adhesion kinase in cancer. BioMedicine Research International. 2015;31 (2): 1-14.
10. McLean GW, Carragher NO, Avizienyte E, Evans J, Brunton VG, Frame MC. The role of focal-adhesion kinase in cancer—a new therapeutic opportunity. Nature Reviews Cancer. 2005;5(7):505-15.
11. Yu Y, Fang L. CircRPAP2 regulates the alternative splicing of PTK2 by binding to SRSF1 in breast cancer. Cell Death Discovery. 2022;8(1):152.
12. Li M, Hu J, Peng Y, Li J, Ren R. CircPTK2-miR-181c-5p-HMGB1: a new regulatory pathway for microglia activation and hippocampal neuronal apoptosis induced by sepsis. Molecular Medicine. 2021;27(1):1-15.
13. Jiang Z, Hou Z, Liu W, Yu Z, Liang Z, Chen S. Circular RNA protein tyrosine kinase 2 (circPTK2) promotes colorectal cancer proliferation, migration, invasion and chemoresistance. Bioengineered. 2022;13(1):810-23.
14. Yang Z, Jin J, Chang T. CircPTK2 (hsa_circ_0003221) contributes to laryngeal squamous cell carcinoma by the miR-1278/YAP1 axis. Journal of Oncology. 2021;2(1): 1-22.
15. Hu Y, Pioli PD, Siegel E, Zhang Q, Nelson J, Chaturbedi A, et al. EFEMP1 suppresses malignant glioma growth and exerts its action within the tumor extracellular compartment. Molecular Cancer. 2011;10:1-12.
16. Wen L, Zhang X, Zhang J, Chen S, Ma Y, Hu J, et al. Paxillin knockdown suppresses metastasis and epithelial‐mesenchymal transition in colorectal cancer via the ERK signalling pathway. Oncology Reports. 2020;44(3):1105-15.
17. Li L, Wang J, Gao L, Gong L. Expression of paxillin in laryngeal squamous cell carcinoma and its prognostic value. International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2015;8(8):9232.
18. Sen A, De Castro I, DeFranco DB, Deng F-M, Melamed J, Kapur P, et al. Paxillin mediates extranuclear and intranuclear signaling in prostate cancer proliferation. The Journal of Clinical Investigation. 2012;122(7):2469-81.
19. Wu DW, Chuang CY, Lin WL, Sung WW, Cheng YW, Lee H. Paxillin promotes tumor progression and predicts survival and relapse in oral cavity squamous cell carcinoma by microRNA-218 targeting. Carcinogenesis. 2014;35(8):1823-9.
20. Han X, Stewart Jr JE, Bellis SL, Benveniste EN, Ding Q, Tachibana K, et al. TGF-β1 up-regulates paxillin protein expression in malignant astrocytoma cells: requirement for a fibronectin substrate. Oncogene. 2001;20(55):7976-86.
21. Belot N, Rorive S, Doyen I, Lefranc F, Bruyneel E, Dedecker R, et al. Molecular characterization of cell substratum attachments in human glial tumors relates to prognostic features. Glia. 2001;36(3):375-90.
22. Ang E, Gomez-Pinilla F. Potential therapeutic effects of exercise to the brain. Current Medicinal Chemistry. 2007;14(24):2564-71.
23. Sharma B, Allison D, Tucker P, Mabbott D, Timmons BW. Exercise trials in pediatric brain tumor: A systematic review of randomized studies. Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2021;43(2):59-67.
24. Voss MW, Vivar C, Kramer AF, van Praag H. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. Trends in Cognitive Sciences. 2013;17(10):525-44.
25. Mandyam CD, Wee S, Eisch AJ, Richardson HN, Koob GF. Methamphetamine self-administration and voluntary exercise have opposing effects on medial prefrontal cortex gliogenesis. Journal of Neuroscience. 2007;27(42):11442-50.
26. Swanson L. Brain maps: structure of the rat brain: 3 nd ed. New York: Elsevier;2004; 2-18.
27. Al-Jarrah M, Matalka I, Al Aseri H, Mohtaseb A, Smirnova IV, Novikova L, et al. Exercise training prevents endometrial hyperplasia and biomarkers for endometrial cancer in rat model of type 1 diabetes. Journal of Clinical Medicine Research. 2010;2(5):207.
28. Riggs L, Piscione J, Laughlin S, Cunningham T, Timmons BW, Courneya KS, et al. Exercise training for neural recovery in a restricted sample of pediatric brain tumor survivors: a controlled clinical trial with crossover of training versus no training. Neuro-oncology. 2017;19(3):440-50.
29. Rumalla K, Thommen R, Kazim SF, Segura AC, Kassicieh AJ, Schmidt MH, et al. Risk Analysis Index and 30-Day Mortality after Brain Tumor Resection: A Multicenter Frailty Analysis of 31,776 Patients from 2012 to 2020. Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base. 2023; 13 (1); 1-12.
30. Ahir BK, Engelhard HH, Lakka SS. Tumor development and angiogenesis in adult brain tumor: glioblastoma. Molecular Neurobiology. 2020;57:2461-78.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-09-11]
[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.2.8.3]

31. Dadario NB, Brahimaj B, Yeung J, Sughrue ME. Reducing the cognitive footprint of brain tumor surgery. Frontiers in Neurology. 2021;12:711646.
32. Lin C, Wu C-J, Wei IH, Tsai MH, Chang NW, Yang T-T, et al. Chronic treadmill running protects hippocampal neurons from hypobaric hypoxia-induced apoptosis in rats. Neuroscience. 2013;231:216-24.
33. Naylor AS, Bull C, Nilsson MK, Zhu C, Björk-Eriksson T, Eriksson PS, et al. Voluntary running rescues adult hippocampal neurogenesis after irradiation of the young mouse brain. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008;105(38):14632-7.
34. Huang Z, Wang H, Sun D, Liu J. Identification of Paxillin as a Prognostic Factor for Glioblastoma via Integrated Bioinformatics Analysis. BioMedicine Research International. 2023;23(4);1-19.
35. Sun LH, Yang FQ, Zhang CB, Wu YP, Liang JS, Jin S, et al. Overexpression of paxillin correlates with tumor progression and predicts poor survival in glioblastoma. CNS Neuroscience and Therapeutics. 2017;23(1):69-75.
36. Hou T, Zhou L, Wang L, Kazobinka G, Chen Y, Zhang X, et al. Leupaxin promotes bladder cancer proliferation, metastasis, and angiogenesis through the PI3K/AKT pathway. Cellular Physiology and Biochemistry. 2018;47(6):2250-60.
37. Zhang LL, Mu GG, Ding QS, Li YX, Shi YB, Dai JF, et al. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) represses colon cancer progression through inhibiting paxillin transcription via PI3K/AKT/NF-κB pathway. Journal of Biological Chemistry. 2015;290(24):15018-29.
38. Sp N, Kang DY, Joung YH, Park JH, Kim WS, Lee HK, et al. Nobiletin inhibits angiogenesis by regulating Src/FAK/STAT3-mediated signaling through PXN in ER+ breast cancer cells. International Journal of Molecular Sciences. 2017;18(5):935.
39. Rigiracciolo DC, Cirillo F, Talia M, Muglia L, Gutkind JS, Maggiolini M, et al. Focal adhesion kinase fine tunes multifaced signals toward breast cancer progression. Cancers. 2021;13(4):645.
40. Mertins P, Mani D, Ruggles KV, Gillette MA, Clauser KR, Wang P, et al. Proteogenomics connects somatic mutations to signalling in breast cancer. Nature. 2016;534(7605):55-62.
41. Kim Y-H, Kim H-K, Kim HY, Gawk H, Bae S-H, Sim HW, et al. FAK-copy-gain is a predictive marker for sensitivity to FAK inhibition in breast cancer. Cancers. 2019;11(9):1288.
42. Erskine RM, Williams AG, Jones DA, Stewart CE, Degens H. Do PTK2 gene polymorphisms contribute to the interindividual variability in muscle strength and the response to resistance training? A preliminary report. Journal of Applied Physiology. 2012;112(8):1329-34.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-09-11]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.2.8.3]

Investigating the Changes in the Expression of Paxillin and PTK2 Genes in the Brain Tissue of Rats with Glioblastoma Multiforme after Aerobic Exercise Training

Received: 9 May 2023 Accepted: 15 Sep 2023

Neda Taherizadeh[1], Farshad Ghazalian[2*], Hossein Shirvani[3], Mandana Gholami[2], Hossein Abednatanzi[4]
1. PhD Student of Physical Education and Sports Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran 2. Associate Professor, Department of Physical Education and Sports Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran 3. Associate Professor, Exercise Physiology Research Center, Life Style Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran 4. Assistance Professor, Department of Physical Education and Sports Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Introduction: Exercise is one of the recommended factors to reduce mortality from all types of cancer, especially brain cancer. The purpose of this study was to investigate the changes in the expression of Paxillin and PTK2 genes in the brain tissue of rats with glioblastoma multiforme after aerobic exercise training.

Materials and Methods: Twenty-four male Wistar rats were divided into three groups (n=8): Healthy control, brain tumor, and tumor + aerobic training (AT). Glioblastoma was injected into frontal cortex of rats' brain. The exercise group performed aerobic exercises on the treadmill for four weeks and three days per week at a speed of 18 meters per minute for 25 to 40 minutes. At the end, the rats were sacrificed and Paxillin and PTK2 genes of their brain tissue were analyzed by Real-time PCR method. Histological images with H&E method were also used to confirm the tumor.

Results: The tumor group showed increased necrosis and brain tissue damage compared to the healthy control group. In addition, the tumor group showed a significant increase in the expression of Paxillin and PTK2 genes compared to the healthy control group ($p<0.001$). This was while doing aerobic exercise in animals with brain tumor caused a significant decrease in Paxillin and PTK2 compared to the tumor group ($p<0.001$).

Conclusion: Performing aerobic exercise in animals with brain tumors can reduce tumor cell strength by reducing the expression of Paxillin and PTK2 genes (effective in the extracellular matrix). However, more studies are needed in this field.

Keywords: Glioblastoma Multiforme, Aerobic Exercise, Paxillin, PTK2

***Corresponding Author:** Associate Professor, Department of Physical Education and Sports Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
Email: phdghazalian@gmail.com **Tel:** +989123011915 **Fax:** +9802144865155

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-09-11]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.2.8.3]