ORIGINAL ARTICLE

Suppression of Autophagy-Related Gene Expression Following Chronic Endurance Training in Tumors of Breast Cancer-Bearing BALB/c Mice

Sara Behjati[1],
Rohollah Nikooie[2],
Mohsen Aminaie[3]

[1] MSc in Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran
[2] Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

(Received January 6, 2020 Accepted April 19, 2021)

Abstract

Background and purpose: Autophagy is lysosomal degradation pathway that contributes to tumor development through metabolic support, especially at final stages. The purpose of this study was to evaluate the effect of 12 weeks endurance training on autophagy-related gene expression levels in tumors of breast cancer-bearing BALB/c mice.

Materials and methods: Twenty-two female BALB/c mice were randomly divided into control (n= 11) and experimental (n= 11) groups. Breast cancer was induced by injecting MC4-L2 cancer cells into the right dorsal mammary fat pad. The experimental group underwent training protocol for 12 weeks. Expression levels of autophagy-related genes were measured by real-time PCR and quantified by $2^{-\Delta\Delta CT}$ method. Data analysis was done applying Student t-test.

Results: Endurance training led to significant decrease in tumor weight (P= 0.038) and volume (P= 0.043) in experimental group compared to the control group. Expression levels of *Beclin1* (11%), *Atg7* (53%), *p62* (37%), *gabarapl* (76%), *LC3-I* (35%), and *LC3-II* (62%) in tumors of experimental group were lower compared to the controls. In addition, training protocol resulted in a decrease in *LC3-II/LC3-I* ratio (42%) and increase in *p62* expression level (157%) (all P< 0.05).

Conclusion: Endurance training-induced reduction in tumor weight and volume was coincided with substantial reduction in expression levels of autophagy-related genes. This may suggest that beneficial effects of endurance training in breast cancer, at least in part, could be mediated through suppression of autophagy process in solid tumors.

Keywords: autophagy, breast cancer, endurance training

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (200): 38-48 (Persian).

* **Corresponding Author: Rohollah Nikooie -** Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran (E-mail: zfotoukian@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و یکم شماره ۲۰۰ شهریور سال ۱۴۰۰ (۴۸-۳۸)

کاهش بیان ژن های مرتبط با اتوفاژی متعاقب تمرین استقامتی مزمن در تومور موش های BALB/c مبتلا به سرطان پستان

سارا بهجتی[۱]
روح اله نیکویی[۲]
محسن امینایی[۳]

چکیده

سابقه و هدف: آتوفاژی، سیستم تخریب لیزوزومی، با حمایت متابولیکی سبب توسعه تومور به خصوص در مراحل پایانی می‌شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین استقامتی بر شاخص‌های آتوفاژی در تومور موش‌های Balb/c مبتلا به سرطان پستان بود.

مواد و روش‌ها: ۲۲ راس موش ماده نژاد BALB/c به‌طور تصادفی به دو گروه کنترل (n=۱۱) و تمرینی (n=۱۱) تقسیم شدند. سرطان از طریق تزریق سلول سرطانی MC4-L2 در پد چربی پهلوی راست پستان موش ایجاد و پروتکل تمرین استقامتی به مدت ۱۲ هفته بر گروه تجربی اعمال شد. اندازه‌گیری بیان ژن‌های مرتبط با آتوفاژی در تومور با استفاده از روش Real time-PCR انجام و به روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ کمی‌سازی شد. تفاوت‌های بین گروهی با آزمون student-t انجام گرفت.

یافته‌ها: اعمال ۱۲ هفته تمرین استقامتی، سبب کاهش معنی‌دار وزن (P=۰/۰۳۸) و حجم نسبی تومور (P=۰/۰۴۳) گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل شد. در انتهای مطالعه، بیان ژن Beclin1 (۱۱ درصد)، Atg7 (۵۳ درصد)، P62 (۳۷ درصد)، gabarapl (۷۶ درصد)، LC3-I (۳۵ درصد) و LC3-II (۶۲ درصد) در تومور موش‌های تمرینی نسبت به گروه کنترل کم‌تر بود. همچنین اعمال پروتکل تمرینی منجر به کاهش ۴۲ درصدی نسبت LC3-II/LC3-I و افزایش ۱۵۷ درصدی p62 در تومور حیوانات گروه تمرین شد (P <۰/۰۵).

استنتاج: هم راستا بودن کاهش وزن و حجم تومور ناشی از تمرین استقامتی با کاهش قابل توجه در بیان ژن‌های مرتبط با آتوفاژی احتمالا بیانگر این است که بخشی از اثرات مفید تمرین استقامتی در سرطان پستان از طریق تعدیل فرآیند آتوفاژی در تومور اتفاق می‌افتد.

واژه های کلیدی: آتوفاژی، تمرین استقامتی، سرطان پستان

مقدمه

سرطان پستان بیماری است که به‌واسطه مجموع عوامل خطر وراثتی و محیطی ایجاد می‌شود و به تغییرات ژنتیک و اپی ژنتیک پیشرونده در سلول‌های سرطان پستان منجر می‌شود(۱).

مولف مسئول: روح الله نیکویی- کرمان: میدان پژوهش، دانشگاه شهید باهنر کرمان، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی E-mail: r_nikooie@uk.ac.ir
۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران
۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران
۳. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران
تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۱۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۱۰/۲۷ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۱/۳۰

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

این بیماری به پنج گروه، لومینال A[1] (گیرنده استروژن ER^+[2])، لومینال B[3] $(ER)^+$، بیان بیش از حد گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال ۲[4] (HER2)، Normal breast-like و basal-like تقسیم می‌شود(۲). با وجود اینکه علت دقیق وقوع سرطان پستان مشخص نیست، لیکن عواملی نظیر تغییر در سطوح استروژن، جهش در ژن‌های خاص و تغییرات متابولیک ناشی از آتوفاژی تغییر یافته، عوامل کاندید هستند(۳،۱).

آتوفاژی سیستم تخریب داخل سلولی است که اجزای زائد سیتوپلاسمی را جهت تجزیه به لیزوزوم ارائه می‌دهد(۴). این تجزیه لیزوزومی نه تنها مواد مغذی را برای حفظ عملکردهای حیاتی سلول در مواقع کمبود انرژی فراهم می‌کند، بلکه می‌تواند سلول را از اندامک‌های اضافی و زائد و یا آسیب دیده، پروتئین‌های فاقد عملکرد و میکروارگانیزم‌های مضر رهایی بخشد. سه نوع آتوفاژی وجود دارد که شامل ماکرو آتوفاژی (Macroautophagy)، میکرو آتوفاژی (Microautophagy) و آتوفاژی به واسطه چاپرون (Chaperone-mediated autophagy)(۵) می‌شود. ماکروآتوفاژی که در این مقاله همان آتوفاژی نامیده می‌شود، در پاکسازی پروتئین‌ها و اندامک‌های با عمر طولانی دخیل است. در طی فرآیند آتوفاژی، بخشی از سیتوپلاسم توسط غشای دولایه به نام فاگوفور (Phagophore) یا ساختار پیش اتوفاگوزومی که احتمالا از شبکه آندوپلاسمی نشات گرفته است، احاطه می‌شود(۴). در سطح ریز سلولی تشکیل فاگوفور، با فعال شدن ژن های پروتئین های مرتبط با آتوفاژی در پستانداران[5] (Atg) نظیر Atg9 و بیان ژن، فسفریلاسیون کمپلکس ULK[6] (ULK1,FIP200[7],Atg13) اتفاق می‌افتد که در نهایت به تشکیل فاگوفور منجر می‌شود.

قدم بعدی طویل سازی فاگوفور تشکیل شده توسط ژن‌هایی نظیر Atg7 و Atg10 و فرایند تکمیل بارگذاری لیپید در غشای تشکیل شده فاگوفور، توسط زنجیره سبک مرتبط با میکروتوبول-۳[8] (LC3) (LC3-II و LC3-I) است، که درنهایت اتوفاگوزوم (Autophagosome) را تشکیل می‌دهد که می‌تواند محتویات سیتوپلاسم را در خود احاطه کند(۶). اتوفاگوزوم تشکیل شده با لیزوزوم‌های اسیدی ادغام شده و محتویات سیتوزولی موجود در اتوفاگوزوم به واسطه آنزیم‌های هیدرولیتیک لیزوزوم تجزیه می‌شوند(۴). مهم‌ترین عوامل کنترل کننده آتوفاژی در سلول گرسنگی، فقدان هر نوع ماده مغذی ضروری، تخریب قابل توجه اسیدهای آمینه و تشکیل فنوتیپ اسیدی می‌باشند(۵).

نقش آتوفاژی در سرطان پستان دوگانه است به این معنی که در مراحل اولیه ایجاد تومور سبب جلوگیری از توسعه تومور می‌شود ولی بعد از تکامل تومور به گسترش هر چه بیش‌تر تومور کمک می‌کند(۷،۳). با این وجود، تغییر در تنظیم طبیعی آتوفاژی که معمولا به سمت افزایش است، در سرطان پستان گزارش شده است. به عنوان مثال میزان تبدیل پروتئین *Beclin1* و نسبت *LC3II/LC3I* در فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان (Cancer-associated Fibroblasts) که نقش مهمی در پیشرفت سرطان بدخیم دارند، بسیار بیش‌تر از مقدار آن در فیبروبلاست‌های طبیعی است(۸). همچنین بیان بالا *Beclin1* که یکی از القا کننده‌های آتوفاژی است، در سرطان پستان انسان دیده شده است(۹). در مطالعه دیگر نشان داده شد که آتوفاژی می‌تواند باعث افزایش سطح سلول‌های بنیادین سرطانی در سرطان پستان شود و بالا بودن سطح برخی از Atgها مانند *Beclin1* و *Atg4A*، عاملی در پایداری سلول‌های بنیادین سرطانی در سرطان پستان می‌باشد(۱۰).

1. Luminal A
2. Oestrogen receptor
3. Luminal B
4. Epidermal growth factor receptor 2 overexpressing
5. Autophagy related proteins
6. Uncoordinated-51(unc-51)- like kinase 1
7. Focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kDa
8. Microtubule-associated light chain-3

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

مطالعه ای دیگر بیانگر افزایش پروتئین *Beclin1*، *LC3-I* و *LC3-II* و نیز کاهش *P62* در سلول‌های تومور سرطان پستان می‌باشد(۳). آتوفاژی افزایش یافته در سلول‌های سرطانی سبب تقویت تحمل استرس سلول می‌شود که سلول‌های تومور را قادر به زنده ماندن در شرایط نامطلوب می‌کند(۱۱). در واقع، سلول‌های سرطانی به علت تکثیر بی‌رویه سلولی، نیازهای متابولیکی بالایی دارند و تشدید شدن آتوفاژی در سلول‌های تومور راهی برای تامین ATP و حفظ بیوسنتز سلولی و بقای این سلول‌های توموری است(۱۲). به عبارت دیگر زمانی که آنژیوژنز محدود تومور منجر به محرومیت سلول‌های تومور از مواد مغذی و هیپوکسی می‌شود، آتوفاژی، سلول‌های تومور را حمایت متابولیکی و آن‌ها را زنده نگه می‌دارد(۷). بنابراین افزایش آتوفاژی ممکن است رشد تومورهای جامد را ترویج دهد، در حالی که کاهش آن ممکن است یک روش موثر برای محدود کردن رشد تومور فراهم آورد. از دیرباز بین فعالیت استقامتی به واسطه اثرگذاری بر وضعیت متابولیک تومور و اثر مثبت آن بر کاهش حجم و رشد تومورهای سرطانی یکی از مداخلات موثر در زمینه درمان یا تعدیل سرطان پستان بوده است. تمرین استقامتی می‌تواند با تغییر در ترانسپورترهای لاکتات دهیدروژناز همزیستی متابولیکی بین سلول‌های اکسیژن دار و سلول‌های هیپوکسیک تومور را مختل و به توسعه کم‌تر تومور منجر شود(۲). همچنین شواهدی مبنی بر بهبود آنژیوژنز نقصان یافته در تومور به واسطه تمرین استقامتی وجود دارد که می‌تواند منجر به کاهش حجم تومور در حیوان شود(۱۳). با این وجود در زمینه اثر تمرین استقامتی بر اجزای آتوفاژی در سرطان پستان شواهدی وجود ندارد، هرچند که اثرپذیری اجزای آتوفاژی از تمرین استقامتی در تحقیقات قبلی گزارش شده است. به عنوان مثال، نرخ آتوفاژی بیش‌تر (افزایش نسبت *LC3-II/LC3-I* و کاهش پروتئین *P62* که نشانگر نرخ بالاتر فرآیند آتوفاژی است) و نیز بیان بیش‌تر اجزای درگیر در آتوفاژی (نظیر *Atg6/Beclin1*، *Atg7* و *Atg8/LC3*) در اثر انجام تمرین استقامتی گزارش شده است(۱۴). علاوه بر آن نشان داده شده که بیان ژن‌های *Beclin1* و *BNIP3* در پاسخ به ورزش فوق استقامتی کوتاه مدت، در عضله اسکلتی افزایش می‌یابد و میزان پروتئین *P62* هم در انسان و هم در حیوان در هنگام فعالیت استقامتی یا کاهش می‌یابد و یا بدون تغییر است(۱۵). همچنین انجام آتوفاژی در حین تمرین جهت وقوع سازگاری‌های ناشی از تمرین در عضله اسکلتی ضروری است و حیواناتی که اجزای آتوفاژی به‌طور مصنوعی در آن‌ها خاموش شده است هم عملکرد هوازی پایین‌تر در حین تمرین داشته‌اند و هم در پاسخ به تمرین سازگاری کم‌تری از خود نشان داده می‌دهند(۱۵). جمیع این تحقیقات مؤید تمرین‌پذیر بودن فرآیند آتوفاژی، حداقل در سطح عضله اسکلتی، در انسان و حیوان است. با توجه به تاثیر مثبت تمرین استقامتی بر کنترل رشد و حجم تومور که عمدتا به واسطه تعدیل متابولیک تومور اتفاق می‌افتد و با توجه به سهم چشمگیر فرآیند آتوفاژی در کنترل متابولیسم تومور و اثرپذیری از تمرین استقامتی، این احتمال وجود دارد که تمرین استقامتی بتواند اجزای آتوفاژی در تومور را تحت تاثیر خود قرار دهد، با این وجود در حال حاضر شواهدی دال بر این موضوع وجود ندارد. لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین استقامتی بر بیان ژن‌های مرتبط با آتوفاژی در تومور موش‌های Balb/c مبتلا به سرطان پستان بود.

مواد و روش‌ها

حیوان و برنامه تمرینی

تعداد ۳۰ رأس موش ماده نژاد balb/c در سن ۴-۳ هفتگی از موسسه واکسن‌سازی و سرم‌سازی رازی ایران تهیه و در شرایط هوایی آزمایشگاه تحت سیکل ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی- روشنایی نگهداری شدند. موش‌ها با غذای مخصوص موش و آب، تغذیه و در طول انجام تحقیق دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. بعد از یک

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

هفته نگهداری و آشناسازی با محیط آزمایشگاه، القای سرطان پستان در حیوان به روش زیر انجام شد.

روش القای سرطان پستان

سرطان از طریق تزریق زیرپوستی سلول سرطانی MC4-L2 در پد چربی پهلوی راست پستان حیوان ایجاد شد. رده سلولی موردنظر از انستیو پاستور ایران خریداری شد و سلول‌ها در محیط RPMI–1640 10% ، 10% fetal calf serum (FCS) و 1%penicilin/streptomycin کشت و تحت شرایط co_2 ۵ درصد، o_2 ۹۵درصد و دمای ۳۷ درجه سانتی گراد نگهداری شدند. ۱۰۰ میکرولیتر از محلول حاوی سلول‌های سرطانی MC4-L2 ،که شامل تعداد ۱×۱۰^{۵} سلول سرطانی بود، در ناحیه پستان موش تزریق شد(۱۶). دو هفته بعد از تزریق، تومور با چشم قابل رؤیت بود و سه هفته پس از القا حجم تومور قابل اندازه‌گیری بود. ۲۵ راس حیوان که عملیات ایجاد تومور در آن‌ها موفقیت آمیز بود، وارد مطالعه شدند. بر اساس حجم اولیه تومور در هفته سوم همسان سازی و به‌طور تصادفی به دو گروه کنترل (n=۱۲) و تمرینی (n=۱۳) تقسیم شدند. در طی مطالعه دو موش از گروه تمرین و یک موش از گروه کنترل مردند و تجزیه و تحلیل نهایی داده‌ها روی ۱۱ موش کنترل و ۱۱ موش تمرینی انجام شد.

پروتکل تمرینی

در ابتدای کار دوره آشناسازی دویدن روی نوار گردان به مدت ۵ روز با سرعت ۱۵ m/min و محدوده زمانی ۲۰–۱۵ دقیقه انجام شد. پروتکل اصلی تمرین شامل دویدن اجباری ۵ روز در هفته، به مدت ۶۰–۳۰ دقیقه در هر جلسه به مدت ۱۲ هفته بر گروه تجربی اعمال شد. جزئیات پروتکل تمرینی در جدول شماره ۱ گزارش شده است. افزایش بار تمرینی در طول پروتکل تمرین از طریق افزایش خطی در سرعت و مدت زمان تمرین اعمال شد. به منظور وقوع سازگاری‌های تمرینی پایدار، متغیرهای تمرینی در سه هفته آخر پروتکل ثابت نگه داشته شد.

نحوه اندازه گیری حجم و وزن تومور

حجم تومور هر هفته یک بار با کالیبر میکرودیجیتال اندازه‌گیری شد و مشخصات ابعادی تومور شامل ارتفاع، طول، و عرض ثبت و برای اندازه‌گیری حجم استفاده شد. اندازه تومور با توجه به فرمول (عرض× طول×π/۶) محاسبه شد که فرمولی استاندارد برای اندازه‌گیری تومور می‌باشد(۱۷). حجم تومور در انتهای هفته سوم پس از القای سرطان پستان در تمامی موش‌ها به عنوان ملاک در نظر گرفته شد. حجم نهایی تومور در انتهای مطالعه بر حجم آن در هفته سوم تقسیم و تجزیه و تحلیل نهایی با مقادیر نسبی حجم تومور انجام شد. وزن نهایی تومور در روز تشریح حیوان بعد از در آوردن کامل تومور با ترازوی میکرودیجیتال اندازه‌گیری، بر وزن بدن تقسیم و مقادیر نسبی آن در تجزیه و تحلیل نهایی مورد استفاده قرار گرفت.

نحوه استخراج بافت

۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی موش‌ها به وسیله تزریق درون صفاقی یا intraperitoneal injection (ip) کتامین (۹۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰mg/kg) بیهوش شدند و تومور بلافاصله استخراج و در نیتروژن ۸۰– درجه سانتی گراد منجمد و برای تجزیه و تحلیل بعدی نگهداری شد.

جدول شماره ۱: جزئیات پروتکل تمرینی اعمال شده در تحقیق

متغیر	آشناسازی (۵ روز)	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم	هفته نهم	هفته دهم	هفته یازدهم	هفته دوازدهم
سرعت (متر/دقیقه)	۱۵	۱۵	۱۷	۱۷	۱۸	۲۰	۲۰	۲۲	۲۲	۲۲	۲۲	۲۲	۲۲
زمان (دقیقه)	۲۰–۱۵	۳۰	۳۰	۳۵	۳۵	۴۰	۴۵	۵۰	۵۵	۵۵	۶۰	۶۰	۶۰

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

نحوه اندازه گیری بیان ژن

استخراج RNA

حدود ۵۰ میلی‌گرم از تومور با روش‌هاون کوبی در نیتروژن مایع پودر شد. جهت استخراج total RNA به نسبت ۱ به ۱۰ در Isol RNA-Lysis reagent (5 prime, cat 2302700) هموژن گردید. به منظور برداشتن اجزای پروتئینی محصول حاصل در۴ درجه سانتی‌گراد، ۱۰ دقیقه، ۱۲۰۰۰ g سانتریفیوژ شد. سوپرناتانت برداشته و با نسبت ۱ به ۰/۵ با Isol اولیه با کلروفورم مخلوط و محصول در۴ درجه سانتی‌گراد، ۱۵ دقیقه، ۱۲۰۰۰ گرم سانتریفیوژ و بخش معدنی و آبی از هم جدا شد، بخش محتوی RNA برداشته و با نسبت ۱ به ۰/۵ با ایزوپروپانل مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق رها و سپس در۴ درجه سانتی گراد، ۱۰ دقیقه، ۱۲۰۰۰ گرم سانتریفیوژ شد. Pellet حاوی RNA در اتانول شستشو و در۲۰ میکرولیتر آب RNAs-Free حل شد. غلظت RNA با استفاده از دستگاه nono drop سنجیده و نسبت ۲۸۰ به ۲۶۰ بین ۱/۸ تا ۲ به عنوان تخلیص مطلوب در نظر گرفته شد.

سنتز cDNA

با استفاده از ۱میکروگرم RNA و با استفاده از کیت سنتز cDNA (first stand cDNA synthesis kit، cat number: 11483188001 و MERCK) طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد. پرایمر و آنزیم مورد استفاده به ترتیب Random hexamer و AMV Reverse transcripts بود.

Real time – PCR

در ابتدای کار میزان غلظت بهینه cDNA و همچنین پرایمر های مربوط به هر ژن با استفاده از آزمایش سریال غلظت برای هر کدام به طور جداگانه تعیین شد، به طوری که کم‌ترین میزان دایمر در محصول PCR مشاهده شود. PCR–Real time با استفاده از (2x) Premix Ex Taq II و با استفاده ازغلظت مناسب از cDNA انجام گرفت. توالی پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه، در جدول شماره ۲ گزارش شده است(۱۸). برنامه Real time-PCR شامل ۹۵° به مدت ۱۰ دقیقه ۹۵° به مدت ۲۰ ثانیه، ۵۸° به مدت ۱ دقیقه (تکرار ۴۰ سیکل) بود. از ۱۸s به عنوان ژن مرجع استفاده شد. جهت کمی‌سازی بیان نسبی ژن‌های مورد نظر از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ استفاده شد. جهت اطمینان از تکثیر تخصصی ژن از melting curve استفاده شد.

روش‌های آماری

در بخش آمار توصیفی از شاخص‌های پراکندگی انحراف معیار، میانگین و نمودار استفاده شد. میزان تغییرات بیان ژن‌ها نیز بر اساس فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ سنجیده شد. در بخش آمار استنباطی جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها ازآزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. همسان بودن واریانس‌ها در مقایسات بین گروهی با آزمون F هارتلی سنجیده شد. جهت تعیین معنی دار بودن تفاوت متغیرها بین گروه‌های تحقیقی از آزمون t-student استفاده شد. در تمامی مقایسات آماری سطح معنی‌داری α=۰/۰۵ انتخاب شد.

جدول شماره ۲: توالی پرایمرهای مورد استفاده در تحقیق

ژن	Forward primer	Reverse primer	طول قطعه تکثیر شده
Beclin1	TGTCAGGGACTCCAGATACGAGTG	TTGGCCAATAAGATGGGTCTGAA	۱۰۸
P62	TCCTCCTTGGCTTTGTCTC	TCCCTGTCAAGCAGTATCC	۹۲
Atg7	TCACTCATGTCCCAGATCTCA	TGTCAGCCTGGCATTTGATAA	۸۴
Gabarapl1	GTCCTCAGGTCTCAGGTGGA	AGAAGGCTCCTAAAGCCAGG	۵۲
LC3-I	ATTCCAACCTGTCCCTCA	TTACACCCATATCAGATTCTTG	۱۱۴
LC3-II	TACTGAGAGCGTAGGTGACATCCG	AGGTGTACGAGAGCGAGAAGGAC	۹۸
18s	GTCGGCATCGTTTATGGTCG	GTTGGTTTTCGGAACTGAGGC	۵۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

یافته ها

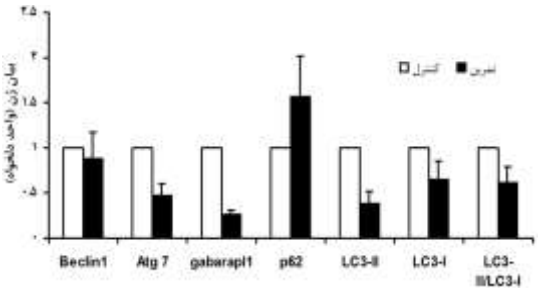
اطلاعات مربوط به وزن بدن و ویژگی‌های تومور در انتهای مطالعه در جدول شماره ۳ گزارش شده است. بعد از ۱۲ هفته تمرین استقامتی تفاوت معنی‌داری بین وزن بدن در گروه کنترل و تمرینی مشاهده نشد. اعمال ۱۲ هفته تمرین استقامتی، سبب کاهش معنی‌دار وزن نسبی تومور درگروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل شد (P=۰/۰۳۸). میانگین حجم تومور در ابتدای مطالعه در گروه تمرینی ۲۰۲ ± ۴۷ میلی‌متر مکعب بود و در انتهای تمرین به ۲۷۳ ± ۱۳۰۹ رسید که نسبت به مقادیر ابتدایی آن اختلاف معنی‌دار داشت (P = ۰/۰۰۰). حجم نسبی تومور در گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری پایین‌تر بود (P=۰/۰۴۳). شاخص جرم قلب (Cardiac Mass Index) نیز بین گروه‌های تحقیق مقایسه شد. نتایج حاکی از افزایش معنی‌دار این شاخص در گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل بود (P=۰/۳۲)(جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳: مقادیر وزن بدن، وزن تومور در گروه های تحقیق

متغیر	کنترل(n=۱۱)	تمرینی (n=۱۱)
وزن نسبی تومور (میلی‌گرم/ گرم وزن بدن)"	۱۴/۳ ± ۳۴/۲	۵/۴ ± ۲۶/۴
حجم تومور*	۱/۹ ± ۸/۳	۱/۴ ± ۶/۷
وزن قلب به وزن بدن (میلی‌گرم /گرم)"	۰/۴ ± ۶/۱	۰/۴ ± ۶/۸

وزن قلب و وزن تومور بر وزن بدن و حجم تومور در انتهای مطالعه بر حجم تومور در انتهای هفته سوم تقسیم شده‌اند. داده ها انحراف میانگین ± استاندارد هستند.
*: اختلاف معنی دار بین گروه‌های تحقیق (P <۰/۰۵).

اعمال پروتکل تمرین استقامتی باعث تغییرات قابل توجه و در عین حال متفاوت در بیان ژن پروتئین‌های مرتبط با آتوفاژی در تومور حیوانات گروه تمرین نسبت به گروه کنترل شد (نمودار شماره ۱). بدین صورت که بیان ژن *Beclin1* (۱۱ درصد)، *Atg7* (۵۳ درصد)، *gabarapl* (۷۶ درصد)، *LC3-I* (۳۵ درصد) و *LC3-II* (۶۲ درصد) در تومور موش‌های تمرینی نسبت به گروه کنترل پایین‌تر بود. همچنین اعمال پروتکل تمرینی منجر به کاهش ۴۲ درصدی نسبت *LC3-II/LC3-I* و افزایش ۱۵۷ درصدی *P62* در تومور حیوانات گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل گردید (P <۰/۰۵) (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: میانگین بیان ژن های مرتبط با آتوفاژی در انتهای مطالعه در گروه های کنترل (n=۱۱) و گروه تمرین (n=۱۱)

بحث

مطالعه حاضر با هدف سنجش تاثیر ۱۲ هفته تمرین استقامتی بر شاخص‌های آتوفاژی در تومور موش‌های Balb/c مبتلا به سرطان پستان به انجام رسید. مهم‌ترین یافته مطالعه حاضر این بود که تمرین استقامتی بلند مدت می‌تواند منجر به کاهش وزن و حجم تومور در گروه‌های تمرینی نسبت به گروه کنترل شود. این نتایج با تغییرات قابل توجه در بیان ژن‌های مرتبط با آتوفاژی (به استثنای *Beclin1*) در تومور حیوانات تمرینی همراه بود که می‌تواند مؤید این نکته باشد که بخشی از اثرات مفید تمرین استقامتی در سرطان پستان از طریق تغییر در اجزای آتوفاژی تومور اتفاق می‌افتد.

در مطالعه حاضر جهت القای سرطان پستان از رده سلولی MC4-L2 استفاده گردید. دو دلیل مهم برای انتخاب این رده سلولی وجود داشت. در وهله اول این رده سلولی توانایی ترشح استروژن و پروژسترون را داراست و می‌تواند باعث ایجاد سرطان پستان از نوع وابسته به استروژن شود(۱۹). از آن‌جایی‌که تحقیقات متعدد نشان داده‌اند که اثر تمرین استقامتی بر سرطان پستان وابسته به گیرنده استروژن است و بیش‌ترین تاثیرات مثبت تمرین در سرطان پستان وابسته به گیرنده استروژن مشاهده می‌شود(۱۳)، لذا سرطان ایجاد شده با این رده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

سلولی، می‌تواند مدل مناسبی برای مطالعه اثرات تمرینی بر سرطان پستان باشد. دوم اینکه معمولا در سرطان ایجاد شده به واسطه این رده سلولی متاستاز با تاخیر چند ماهه شروع می‌شود و شدت آن نیز در مقایسه با سرطان های ناشی از رده سلولی دیگر مثل NT4 کم‌تر می‌باشد(۲۰) و این خصیصه اجازه اعمال پروتکل تمرینی بلند مدت (در تحقیق حاضر سه ماهه) را برای محققان مطالعه حاضر فراهم می‌کرد. با وجود این‌که رده سلولی MC4-L2 در این مطالعه استفاده شد و احتمال وقوع متاستاز زود هنگام با توجه به مطالعات پیشین کم‌تر بود(۲۰)، لیکن بهتر می بود که وقوع متاستاز در طول مطالعه مورد بررسی قرار می گرفت، که این مهم در این تحقیق میسر نشد و و عدم کنترل متاستاز از محدودیت‌های مطالعه حاضر محسوب می شود.

اعمال پروتکل تمرینی استقامتی به مدت ۱۲ هفته باعث کاهش معنی‌دار حجم و وزن نسبی تومور در حیوانات تمرینی نسبت به گروه کنترل شد. به دلیل اینکه تمامی اندازه‌گیری‌های مطالعه حاضر بر روی بافت تومور انجام شد که مستقیما درگیر در انجام تمرین نمی‌باشد، جهت اطمینان از اثر بخش بودن تمرین اعمال شده، شاخص جرم قلب بین گروه‌های تحقیق مقایسه شد. نتایج حاکی از افزایش معنی‌دار این شاخص در گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل بود که تاییدی بر اثربخش بودن تمرین اعمال شده در تحقیق حاضر می‌باشد. مکانیسم‌هایی که تمرین استقامتی می‌تواند به واسطه آن‌ها بر حجم و وزن تومور اثر مثبت بگذارد، متعدد هستند، لیکن اهم آن‌ها را می‌توان در تغییر بر فنوتیپ متابولیکی تومور به سمت اکسیداسیون هوازی(۲)، کاهش شرایط هیپوکسی تومور(۲۱)، بهبود وضعیت آنژیوژنز تومور(۱۳) و کاهش التهاب تومور (۲۲) جستجو نمود.

در کنار عوامل فوق در مطالعه حاضر، فرضیه ای توسعه پیدا کرد که احتمالاً بخشی از اثرات مفید تمرین استقامتی بر سرطان پستان می‌تواند ناشی از تغییرات احتمالی ناشی از تمرین در اجزای آتوفاژی و نرخ انجام این فرآیند در تومور حیوان باشد. نتایج حاکی از اثرگذاری قابل توجه تمرین بر اجزای آتوفاژی تومور حداقل در سطح نسخه برداری بود. هرچند شواهدی بر اثر گذاری تمرین استقامتی بر آتوفاژی پایه و عوامل درگیر در آتوفاژی در سایر بافت‌ها نظیر عضله اسکلتی وجود دارد(۱۵)، اما مطالعه حاضر اولین مطالعه‌ای است که اثر تمرین استقامتی بر اجزای آتوفاژی در تومور را گزارش می‌نماید. به عنوان مثال، در مطالعات پیشین نشان داده‌اند که انجام تمرینات اسقامتی با افزایش بیان ژن‌های مرتبط با آتوفاژی نظیر *Beclin1* و *P62* و همچنین افزایش نسبت *LC3-II/LC3-I* همراه می‌باشد و نتیجه‌گیری کرده‌اند که تغییرات آتوفاژی برای سازگاری‌های ناشی از تمرین استقامتی، یک فاکتور ضروری به حساب می‌آید(۲۳،۱۵). یافته‌های پیشین بیانگر این مهم بودند که بیوژنز میتوکندری و آتوفاژی دو مسیر اصلی برای بازسازی عضله اسکلتی شناخته می‌شوند، چرا که کیفیت میتوکندری عضله به دو عامل بیوژنز و میتوفاژی (تخریب ناشی از آتوفاژی خاص میتوکندری) بستگی دارد. لذا بر اساس مطالعات پیشین این احتمال وجود دارد که این دو مسیر در طول سازگاری‌های تمرینی با همکاری هم تنظیم می‌گردند زیرا براساس شواهد سیستم آتوفاژی، قبل یا همزمان با تغییرات میتوکندری در عضله اسکلتی که در معرض فعالیت انقباضی مزمن است، سازگار می‌شود(۲۴). در کنار این شواهد، نتایج مطالعه حاضر کاهش ناشی از اعمال تمرین استقامتی بر بیان ژن‌های مرتبط با آتوفاژی را به اثبات رساند که نتیجه‌ای حائز اهمیت است، چرا که تحقیقات پیشین بالا بودن سطوح برخی از پروتئین‌های مرتبط با آتوفاژی نظیر *LC3-I*، *LC3-II* و *Beclin1* که القاکننده آتوفاژی می‌باشند را در سلول‌های سرطانی پستان انسان گزارش کرده‌اند(۹،۷،۳). نقش آتوفاژی در تومور زایی و پاسخ به درمان با توجه به مراحل مختلف رشد سرطان متفاوت است. در مراحل اولیه رشد سرطان، آتوفاژی می‌تواند به

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

لطف نقش کاتابولیکی که دارد با تخریب یا بازیافت اجزای سلول، یک واکنش محافظتی در برابر سلول سرطانی نشان دهد و با تسهیل پیری بیولوژیکی تومورزایی را سرکوب کند. اما بعد از آنکه تومور ایجاد شد، سلول‌های سرطانی می‌توانند به واسطه آتوفاژی تقویت شده، از خود در برابر فشارهای متابولیکی و درمانی استفاده کنند(۲۵). در واقع در مراحل ابتدایی توسعه تومور، فرآیند آتوفاژی می‌تواند به عنوان مسیر کنترل‌کننده رشد سلول، ازشروع و توسعه تومور جلوگیری کند، لیکن بعد از توسعه یافتن و تثبیت شدن تومور می‌تواند عاملی برای زنده ماندن و رشد سلول‌های تومور شود(۲۶). نکته مهم دیگر اثرگذاری متفاوت تمرین استقامتی بر اجزای مختلف آتوفاژی تومور بود. تمرین استقامتی بر بیان ژن *Beclin1* تقریبا بدون تاثیر، ولی بر سایر ژن‌های مرتبط اثر کاهشی قابل توجه داشت.

Beclin1 در مراحل آغازین تشکیل آتوفاگوزوم (مرحله Nucleation) نقش دارد و یک جزء ضروری برای آغاز فرآیند آتوفاژی است. در حالی که سایر ژن‌های اندازه‌گیری شده در تحقیق حاضر در مراحل پایانی آتوفاژی درگیر هستند(۶،۴). عدم تاثیر پذیری *Beclin1* از تمرین استقامتی در کنار تغییرات کاهشی سایر ژن‌ها می‌تواند موکد این نکته باشد که تمرین استقامتی بر مراحل آغازین آتوفاژی بی‌تاثیر است، لیکن می‌تواند با کاهش سایر عوامل نظیر *gabarapl1* و *Atg7* از ادامه انجام فرآیند آتوفاژی در تومور جلوگیری نماید.

نتیجه مهم دیگر در مطالعه حاضر این بود که در بین ژن‌های تاثیرپذیر نیز اثر تمرین استقامتی متفاوت بود، به گونه‌ای که بیش‌ترین میزان کاهش در بیان *gabarapl1* نسبت به سایر ژن‌ها مشاهده گردید. *Gabarapl1* در بلوغ نهایی آتوفاگوزوم نقش دارد و این عمل را با همکاری *Atg7* انجام می‌دهد(۴). مطالعاتی که از خاموش کردن ژن *gabarapl1* استفاده کرده اند، کاهش در جریان آتوفاژی و تعداد لیزوزوم‌ها را در رده سلولی MDA-MB-436 گزارش کرده‌اند(۲۷). مشاهده بیش‌ترین کاهش در بیان ژن *gabarapl1* می‌تواند این نکته را گوشزد نماید که تغییرات ناشی از تمرین استقامتی در فرآیند آتوفاژی در نهایت می‌تواند به تغییر فنوتیپ متابولیکی تومور به سمت بیش‌تر اکسیداتیو بودن منجر شود. هرچند در تحقیق حاضر فنوتیپ متابولیکی تومور مورد بررسی قرار نگرفت، لیکن تحقیقات پیشین نشان داده‌اند که کاهش *gabarapl1* در سلول‌های سرطانی منجر به تغییرات بیوانرژتیک از قبیل افزایش نرخ مصرف اکسیژن پایه، افزایش ATP درون سلولی و گلوتاتیون کل (total glutathion) سلول می‌شود(۲۷). شیفت اکسیداتیو سلول‌های توموری مسئله بسیار با اهمیت در زمینه گسترش تومور است. چرا که یکی از دلایل مهم توسعه تومور فنوتیپ اسیدی محیط تومور است که در نتیجه اتکای بیش‌تر به مسیر گلیکولیز بی‌هوازی اتفاق می‌افتد(۲).

نتیجه نهایی کاهش در بیان ژن‌های *gabarapl1* و *Atg7* درتومور موش‌های تمرین کرده با افزایش قابل توجه در بیان ژن‌های *P62* و کاهش نسبت *LC3-II/LC3-I* و *LC3-II* همراه بود. این نتیجه نشان دهنده کاهش نرخ انجام آتوفاژی در تومور موش‌های تمرین کرده می‌باشد. مطالعات متعددی از شاخص *LC3-II/LC3-I* و سنجش بیان *P62* برای سنجش نرخ انجام فرآیند آتوفاژی استفاده کرده‌اند(۳۰-۲۸). به دلیل این‌که در انتهای فرآیند آتوفاژی *LC3-I* به کمک برخی از پروتئین‌های مرتبط با آتوفاژی لیپیده می‌شود و به *LC3-II* تبدیل می‌گردد، لذا میزان *LC3-II* با تعداد اتوفاگوزوم‌ها در ارتباط است. همچنین *P62* نیز فاکتوری تنظیم گر در فرآیند آتوفاژی است که در انتهای فرآیند آتوفاژی تجزیه می‌شود. لذا کاهش این فاکتور نیز دلیلی بر افزایش فرآیند آتوفاژی است. بنابراین تغییرات مشاهده شده در این فاکتورها در تومور موش‌های تمرینی بیانگر کاهش نرخ آتوفاژی در گروه تمرینی تحقیق حاضر می‌باشد. با این وجود ذکر این نکته حائز اهمیت است که اندازه‌گیری‌های مطالعه حاضر تنها در سطح نسخه‌برداری انجام شد، در صورتی که جهت اظهار نظر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

بهتر در نرخ آتوفاژی، سنجش درسطح ترجمه بالاخص در فاکتورهایی نظیر *P62* و *LC3-II/LC3-I* و همچنین ردیابی آتوفاگوزوم‌ها با میکروسکوپ الکترونی نیز ضروری به نظر می‌رسد، که انجام این مهم در مطالعه حاضر میسر نشد.

به طور کلی نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تمرین استقامتی بلندمدت منجر به کاهش وزن و حجم تومور در گروه‌های تمرینی نسبت به گروه کنترل می‌شود. این نتایج با تغییرات قابل توجه در بیان ژن‌های مرتبط با آتوفاژی (به استثنای *Beclin1*) در تومور حیوانات تمرینی همراه است. نتایج می‌تواند مؤید این مهم باشد که بخشی از اثرات مفید تمرین استقامتی در بیماری سرطان پستان می‌تواند ناشی از تغییر در اجزای آتوفاژی تومور باشد.

سپاسگزاری

از تمامی همکارانی که در انجام فرایندهای مختلف مقاله با کد اخلاق IR.KMU.REC.1399.525 ما را یاری کردند، تشکر بعمل می آید.

References

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63(1): 11-30.
2. Aveseh M, Nikooie R, Aminaie M. Exercise-induced changes in tumour LDH-B and MCT1 expression are modulated by oestrogen-related receptoralpha in breast cancer-bearing BALB/c mice. J Physiol 2015; 593(Pt 12): 2635-2648.
3. Chen H.-Y, White E. Role of autophagy in cancer prevention. Cancer Prevention Research 2011; 4(7): 973-983.
4. Hamurcu Z, Delibaşi N, Geçene S, Şener EF, Dönmez-Altuntaş H, Özkul Y, et al. Targeting LC3 and Beclin-1 autophagy genes suppresses proliferation, survival, migration and invasion by inhibition of Cyclin-D1 and uPAR/Integrin β1/Src signaling in triple negative breast cancer cells. J Cancer Res Clin Oncol 2018; 144(3): 415-430.
5. Ravikumar B, Sarkar S, Davies JE, Futter M, Garcia-Arencibia M,Green-Thompson ZW, et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. Physiol Rev 2010; 90(4): 1383-1435.
6. Wagner KU. Models of breast cancer: quo vadis, animal modeling? Breast Cancer Res 2004; 6(1): 31-38.
7. Zhou Y, Rucker III EB, Zhou BP. Autophagy regulation in the development and treatment of breast cancer.Acta Biochimica Et Biophysica Sinica 2018; 48(1): 60-74.
8. Aqbi HF, Tyutyunyk-Massey L, Keim RC, Butler SE, Thekkudan T, Joshi S, et al. Autophagy-deficient breast cancer shows early tumor recurrence and escape from dormancy. Oncotarget 2018; 9(31): 22113-22122.
9. Zhu J, Cai Y, Xu K, Ren X, Sun J, Lu S, et al. Beclin1 overexpression suppresses tumor cell proliferation and survival via an autophagy dependent pathway in human synovial sarcoma cells. Oncol Rep 2018; 40(4): 1927-1936.
10. Han Y, Fan S, Qin T, Yang J, Sun Y, Lu Y, et al. Role of autophagy in breast cancer and breast cancer stem cells. International Journal of Oncology 2018; 52(4): 1057-1070.
11. Fu Y, Huang Z, Hong L, Lu J-H, Feng D, Yin X-M, et al. Targeting ATG4 in Cancer Therapy. Cancers 2019; 11(5): 649.
12. Yang ZJ, Chee CE, Huang S, Sinicrope FA, et al. The Role of Autophagy in Cancer: Therapeutic Implications. Molecular Cancer Therapeutics 2011; 10(9): 1533.
13. Wirawan E, Vanden Berghe T, Lippens S,

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

Agostinis P, Vandenabeele P, et al. Autophagy: for better or for worse. Cell Res 2012; 22(1): 43-61.

14. Nasiri M, Peeri M, Matinhomaei H. Endurance Training Attenuates Angiogenesis Following Breast Cancer by Regulation of MiR-126 and MiR-296 in Breast Cancer Bearing Mice. Int J Cancer Manag 2017; 10(6): e8067.
15. Lira VA, Okutsu M, Zhang Mei, Greene NP, Laker RC, Breen DS, et al. Autophagy is required for exercise training-induced skeletal muscle adaptation and improvement of physical performance. FASEB J 2013; 27(10): 4184-4193.
16. Brandt N, Gunnarsson TP, Bangsbo J, Pilegaard H. Exercise and exercise training-induced increase in autophagy markers in human skeletal muscle. Physiol Rep 2018; 6(7): e13651.
17. Othman F, Motalleb G, Lam Tsuey Peng S, Rahmat A, Fakurazi S, Pei Pei C. Extract of Azadirachta indica (Neem) Leaf Induces Apoptosis in 4T1 Breast Cancer BALB/c Mice. Cell J 2011; 13(2): 107-116.
18. Jones LW, Viglianti BL, Tashjian JA, Kothadia S, Keir S, Freedland SJ, et al. Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. J Appl Physiol 2010; 108: 343-348.
19. Kang Y-A,Sanalkumar R,O'geen H,Linnemann AK, Chang CJ, Bouhassira EE, et al. Autophagy driven by a master regulator of hematopoiesis. Mol Cell Biol 2012; 32(1): 226-239.
20. Lanari C, Lüthy I, Lamb CA, Fabris V, Pagano E, Helguero LA, etal. Five novel hormone-responsive cell lines derived from murine mammary ductal carcinomas: in vivo and in vitro effects of estrogens and progestins. Cancer Res 2001; 61(1): 293-302.
21. Holliday DL, Speirs V. Choosing the right cell line forbreast cancer research. Breast Cancer Research 2011; 13(4): 1-7.
22. Buss LA, Dachs GU. Voluntary exercise slows breast tumor establishment and reduces tumor hypoxia in ApoE−/− mice. Journal of Applied Physiology 2018; 124(4): 938-949.
23. He C, Sumpter R, Levine B. Exercise induces autophagy in peripheral tissues and in the brain. Autophagy 2012; 8(10): 1548-1551.
24. Kim Y, Hood DA. Regulation of the autophagy system during chronic contractile activity-induced muscle adaptations. Physiological Reports 2017; 5(14): e13307.
25. Zarzynska JM. The importance of autophagy regulation in breast cancer development and treatment. BioMed Research International 2014; 2014.
26. Hojman P. Exercise protects from cancer through regulation of immune function and inflammation.Biochemical Society Transactions 2017; 45(4): 905-911.
27. Li X, He S, Ma B. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer. Molecular Cancer 2020; 19(1): 12.
28. Boyer-Guittaut M, Poillet L, Liang Q, Bôle-Richard E, Ouyang X,Benavides GA, et al. The role of GABARAPL1/GEC1 inautophagic flux and mitochondrial quality control in MDA-MB-436 breast cancer cells. Autophagy 2014; 10(6): 986-1003.
29. Jiang X, Huang Y, Liang X, Jiang F, He Y, Li T, et al. Metastatic prostate cancer-associated P62 inhibits autophagy flux and promotes epithelial to mesenchymal transition by sustaining the level of HDAC6. Prostate 2018; 78(6): 426-434.
30. Huang Z, Fang W, Liu W, Wang L, Liu B, Liu S, et al. Aspirin induces Beclin-1-dependent autophagy of human hepatocellular carcinoma cell. Eur J Pharmacol 2018; 823: 58-64.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]