

تأثیر تمرینات هوازی همراه با مصرف ترکیب گالیک اسید و کامپفرول بر نوروزنر ناشی از عوارض جانبی مصرف داروی پاکلیتاکسل در موش‌های مبتلا به سرطان پستان

زیتون ملک پور^۱، فرزانه تقیان^۲، خسرو جلالی دهکردی^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف پژوهش حاضر، بررسی تمرینات هوازی همراه با مصرف گالیک اسید و کامپفرول بر نوروزنر ناشی از عوارض جانبی مصرف داروی پاکلیتاکسل در موش‌های مبتلا به سرطان پستان بود.

روش‌ها: ۳۶ سر موش ماده BALB/c به صورت تصادفی به ۶ گروه تقسیم شدند که شامل گروه شاهد منفی، گروه سرطان پستان (القا با تزریق رده‌ی سلولی 4T1)، سرطانی- شیمی‌درمانی شده (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش، تزریق پاکلیتاکسل)، سرطانی شیمی‌درمانی شده+مکمل (گالیک اسید و کامپفرول)، سرطانی شیمی‌درمانی شده+تمرین هوازی و سرطانی شیمی‌درمانی شده+مکمل+تمرین هوازی به مدت هشت هفته انجام شد. بیان ژن‌ها به روش Real Time-PCR سنجیده شد. ژن‌ها به کمک نرم‌افزارهای بیوانفورماتیک انتخاب شدند.

یافته‌ها: میزان بیان JAG1 در گروه شیمی‌درمانی کاهش یافته است. بیان JAG1 در اثر مکمل‌های گالیک اسید و کامپفرول و تمرینات هوازی بطور معنی‌داری نسبت به موش‌های القا شده به سرطان سینه و شیمی‌درمانی شده کاهش یافته است. مصرف همزمان مکمل‌های گالیک اسید و کامپفرول همراه با انجام تمرینات هوازی، سبب کاهش معنی‌دار بیان ژن JAG1 نسبت به سایر گروه‌ها شده است. میزان بیان ژن‌های BDNF و NGF در گروه سرطانی شیمی‌درمانی شده+مکمل، سرطانی شیمی‌درمانی شده+تمرین هوازی افزایش یافته است. بیان NGF و BDNF در گروه سرطانی شیمی‌درمانی شده+مکمل+تمرین هوازی بطور معنی‌دار نسبت به سایر گروه‌ها افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: تمرینات هوازی+مکمل، سبب کاهش عوارض جانبی پاکلیتاکسل و افزایش میزان نوروزنر گردید.

واژگان کلیدی: اختلال شناختی؛ تمرین هوازی؛ سرطان پستان؛ پاکلیتاکسل؛ گالیک اسید؛ کامپفرول؛ نوروزنر

ارجاع: ملک‌پور زیتون، تقیان فرزانه، جلالی دهکردی خسرو. تأثیر تمرینات هوازی همراه با مصرف ترکیب گالیک اسید و کامپفرول بر نوروزنر ناشی

از عوارض جانبی مصرف داروی پاکلیتاکسل در موش‌های مبتلا به سرطان پستان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۲؛ ۴۱ (۷۲۲): ۴۳۷-۴۲۷

مقدمه

سرطان، جراحی، پرتودرمانی، شیمی‌درمانی، درمان‌های مبتنی بر سیستم ایمنی و ژن‌درمانی است که در حال حاضر اغلب با سمیت شدید و عوارض جانبی همراه هستند (۱).

داروی شیمی‌درمانی پاکلیتاکسل به صورت گسترده برای درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان، تخمدان و ریه استفاده می‌شود (۲). پاکلیتاکسل به β -توبولین میتوکندری متصل می‌شود و با باز کردن منافذ انتقال (mPTP) نفوذپذیری و افزایش کلسیم باعث آسیب به میتوکندری می‌شوند که این امر منجر به آپوپتوز و نکروز سلول سرطانی می‌گردد (۳). یکی از عوارض جانبی استفاده از این دارو،

سرطان، یکی از دلایل اصلی مرگ و میر در جهان است (۱، ۲). سرطان پستان، شایع‌ترین نوع سرطان در زنان بوده و دومین علت مرگ و میر در آن‌ها شناخته می‌شود (۳). سرطان پستان، رشد مهار نشده‌ی سلول‌های غیرطبیعی است که در بافت‌های مختلف پستان مانند مجاری که شیر را انتقال می‌دهند، در بافت تولیدکننده‌ی شیر و یا در بافت غیر غددی رخ می‌دهد (۴). در ایران، سرطان سینه، ۲۴/۴ درصد بدخیمی‌ها را به خود اختصاص داده است و رتبه‌ی اول ابتلا به سرطان را در میان زنان دارد (۵). گزینه‌های درمانی در برابر

۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: فرزانه تقیان؛ دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران

Email: ft.taghian@gmail.com

شناختی را پس از آسیب مغزی بهبود بخشید (۲۰). از سویی، کامپفرول یکی از رایج‌ترین فلاونوئیدهای آگلیکون به شکل گلیکوزید است. مطالعات نشان داده‌اند که کامپفرول محافظت‌کننده قلب، محافظت‌کننده عصبی، ضد التهاب، ضد دیابت، آنتی‌اکسیدان، با فعالیت ضد میکروبی، فعالیت ضد سرطانی است (۲۱). هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر تمرینات هوازی همراه با مصرف ترکیب گالیک اسید و کامپفرول بر نوروزن و اختلالات شناختی ناشی از عوارض جانبی مصرف داروی پاکلیتاکسل در موش‌های مبتلا به سرطان پستان بر اساس آنالیز داده‌های بیوانفورماتیکی و سنجش تغییرات بیان ژن‌های BDNF، NGF و JAG1 در بافت مغز و تومور به عنوان مارکرهای ژنتیکی می‌باشد.

روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع مطالعات تجربی و بنیادی، با طرح گروهی چند متغیره و از نوع کاربردی است. این مطالعه بر اساس کلیه پروتکل‌های حیوانات آزمایشگاهی توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان) با کد (IR.IAU.KHUISF.REC.1401.104) انجام و تأیید شد. ۳۶ سر موش ماده BALB/c ۶ تا ۷ هفته با میانگین وزن 18 ± 2 گرم خریداری و در خانه‌ی حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان) در شرایط استاندارد (4 ± 23 درجه سانتی‌گراد، رطوبت 4 ± 60 و چرخه‌ی روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته (نورها از ۸:۰۰ صبح تا ۸:۰۰ بعد از ظهر) نگهداری شدند. پس از یک هفته سازگاری، موش‌ها به شش گروه تقسیم شدند. ۱. موش‌های سالم بدون تیمار (گروه شاهد منفی)، ۲. موش‌های مبتلا به سرطان پستان (گروه سرطان پستان)، ۳. موش‌های سرطانی تیمار شده با داروی پاکلیتاکسل جهت شیمی‌درمانی (گروه شیمی‌درمانی)، ۴. موش‌های سرطانی شیمی‌درمانی و تیمار شده با تزریق زیرجلدی مکمل کامپفرول و گاواژ گالیک اسید (گروه شیمی‌درمانی+مکمل ترکیبات زیست فعال)، ۵. موش‌های سرطانی شیمی‌درمانی شده همراه با تمرین هوازی (گروه تمرین هوازی+تمرین هوازی)، ۶. موش‌های سرطانی شیمی‌درمانی شده تیمار شده با مکمل‌های کامپفرول و گالیک اسید همراه با تمرین هوازی (گروه شیمی‌درمانی+مکمل ترکیبات زیست فعال+تمرین هوازی). لازم به ذکر است که قبل از شروع دوره‌ی تمرین هوازی با شدت متوسط و دریافت کامپفرول و گالیک اسید در روز صفر، رده‌ی سلولی 4T1 با تراکم $10^4 \times 3/5$ سلول جهت القای سرطان پستان تزریق شد. سپس در روز دوازدهم تیمارها (تمرین هوازی با شدت متوسط و دریافت کامپفرول و گالیک اسید) بر روی هر گروه اعمال گردید.

سمیت دستگاه عصبی است که بر سیستم اعصاب محیطی و مرکزی اثرگذار است (۸).

از میان نوتروفین‌ها (Neurotrophin)، BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) فراوان‌ترین عامل رشد در مغز است که از هیپوکمپ ترشح می‌شود و نقش مهمی در حفظ فرایندهای فیزیولوژیک مغز دارد (۹، ۱۰). این فاکتور در فرایند یادگیری، حافظه و انعطاف‌پذیری سیناپسی بیشترین نقش را دارا است (۱۱). در بیماران مبتلا به سرطان پستان، کاهش BDNF در سلول‌های سرطانی، منجر به کاهش رشد و تکثیر سلول‌ها شده است (۱۰). علاوه بر BDNF، عامل NGF (Nerve growth factor) نیز یک پروتئین ترشحی کوچک خانواده‌ی نوتروفین‌ها می‌باشد که برای رشد، ترمیم و ادامه‌ی حیات نوروها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. همچنین، NGF به عنوان یک مولکول علامت‌دهنده نیز عمل می‌کند و برای بقا و ترمیم نوروهای حسی و سمپاتیکی مورد نیاز می‌باشد و مهار آن، منجر به آپوپتوز نورونی می‌شود (۱۲).

راه‌های متعددی برای کاهش عوارض شیمی‌درمانی وجود دارد. از سوی دیگر تحقیقات متعدد نشان داده است که فعالیت ورزشی منظم می‌تواند عوارض جانبی درمان (پرتودرمانی و شیمی‌درمانی) را کاهش و احتمال زنده ماندن را افزایش دهد (۱۳). فعالیت ورزشی، موجب افزایش سطح پروتئین نوتروفین می‌شود که می‌تواند یکی از دلایل افزایش حجم هیپوکامپ باشد. تمرین هوازی می‌تواند باعث افزایش شکل‌پذیری سیناپسی و نوروزن شود و تأثیر مستقیم مفیدی بر عملکرد مغز دارد (۱۴، ۱۵). تمرین هوازی می‌تواند متابولیسم مغز را بهبود بخشد و بیان فاکتور رشد را تنظیم کند که این امر منجر به انعطاف‌پذیری سیناپسی، نوروزن و آنژیوژن می‌گردد و می‌تواند اثر مستقیمی بر عملکرد عصبی بگذارد. علاوه بر این، تمرین هوازی می‌تواند عملکرد سیستم‌های گلوتامتری را تغییر دهد. همچنین زیرگروه‌های (N-methyl D-aspartate receptor subtype 2B) NR2B و (N-methyl D-aspartate receptor subtype 2A) NR2A در هیپوکامپ را افزایش دهد که در فرایندهای یادگیری و حافظه بسیار مهم هستند (۱۶).

محققین معتقدند که عوامل تغذیه‌ای، گیاهان و ترکیبات مؤثر آن‌ها نیز ممکن است شیمی‌درمانی را تحت تأثیر قرار داده و لذا در درمان سرطان کمک‌کننده باشند (۱۷-۱۹). ترکیبات طبیعی مختلف از طریق کاهش مقاومت به داروهای شیمی‌درمانی، کاهش یا حذف عوارض این داروها می‌تواند اثربخشی عوامل شیمی‌درمانی را بهبود ببخشد (۱۷، ۱۹). گالیک اسید، یکی از مهم‌ترین ترکیبات پلی‌فنولی در گیاهان است. مکمل گالیک اسید، یک آنتی‌اکسیدان قوی است که می‌تواند به راحتی از طریق سد خونی مغزی عبور کند و عملکرد

زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ۱ میلی‌گرم) تعداد $3/5 \times 10^4$ سلول از رده‌ی سلولی 4T1 در هر $100 \mu\text{L}$ از PBS به صورت زیر جلدی و به پد جربی پستانی تزریق شد. لازم به ذکر است که اندازه‌ی تومورها به وسیله‌ی حجم تومور توسط کالیپر دیجیتال مورد محاسبه قرار می‌گیرد (۲۷).

پروتوکول شیمی‌درمانی: داروی شیمی‌درمانی پاکلیتاکسل به صورت درون صفاقی پس از آنکه در دی‌متیل سولفوکسید (DMSO (Dimethyl sulfoxide) حل گردید، با PBS رقیق شد و سپس مورد استفاده قرار گرفت. در گروه شیمی‌درمانی، ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش پاکلیتاکسل به مدت ۷ روز متوالی روزی یکبار به صورت درون صفاقی تزریق شد و در گروه کنترل مثبت DMSO رقیق شده در PBS به موش‌ها تزریق گردید (۲۸). تیمار با داروی پاکلیتاکسل پس از گذشت یک هفته از اجرای دستورالعمل القای سرطان اجرا شد (۲۹).

برنامه‌ی تمرین هوازی: هفته‌ی اول به مدت ۱۰ دقیقه جهت کاهش استرس محیط جدید با نحوه‌ی فعالیت روی نوارگردان به صورت بی‌حرکت قرار دادیم. یک هفته سازگاری با زمان ۱۰-۱۵ دقیقه و سرعت ۸-۱۲ متر در دقیقه انجام شد. هشت هفته تمرین هوازی با شیب ۰ درجه، ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه، ۵ روز در هفته، تمرینات با شدت متوسط انجام گردید (جدول ۱) (۳۰).

مکمل گالیک اسید و کامپفرول: هر دو مکمل گالیک اسید و کامپفرول به صورت خالص از شرکت سیگما خریداری شد. مکمل گالیک اسید به مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش و مکمل کامپفرول به مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (حل شده در ۵٪ DMSO) به مدت ۸ هفته به صورت گاوژ دهانی دریافت کردند (۳۱، ۳۲).

بررسی بیان ژن‌ها با روش Real time PCR: استخراج RNA بافت هیپوکامپ مغز با استفاده از معرف Trizol و مطابق با پروتوکول شرکت سازنده (یکتا تجهیز آزما) انجام گرفت. پس از استخراج RNA کل از نمونه‌ها، با استفاده از تکنیک اسپکتروفوتومتری نانو دراپ از کمیت و کیفیت RNA استخراج شده در طول موج‌های ۲۶۰/۲۸۰ اطمینان حاصل شد.

در نهایت، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین و تیمار، موش‌ها با داروهای شیمیایی کتامین و زایلازین بیهوش شدند و بافت هیپوکامپ مغز برای آزمایش‌های بیشتر جدا شد و با حفظ زنجیره‌ی دمایی سرد، به آزمایشگاه بیوتکنولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان) منتقل و در دمای -80°C درجه‌ی سانتی‌گراد ذخیره شد.

تجزیه و تحلیل سیستم بیولوژی: در این مطالعه به منظور دستیابی و تعیین مولکول‌های کلیدی در محور سرطان پستان و شناخت به مرور پایگاه داده DisGeNet پرداختیم. لیست ژن‌های مربوط به شناخت با شناسه‌ی C1270972 و لیست ژن‌های مرتبط با مراحل پیشرفته‌ی سرطان سینه با شناسه‌ی C3495917 دریافت شد. ژن‌های مشترک بین این دو لیست ژنی به عنوان مولکول‌های کلیدی مشترک دخیل در محور سرطان سینه و شناخت توسط ابزار بیوانفورماتیکی VENNY مشخص گردید (۲۲). شبکه‌ی تعاملات ژن‌های مشترک بر اساس داده‌کاو و غنی‌سازی داده‌ها در پایگاه داده STRING (۲۳) رسم و بر اساس پارامترهای شبکه در نرم‌افزار CytoScape آنالیز گردید (۲۴). از میان ۲۵ ژن مشترک در محور سرطان پستان و شناخت، تغییرات بیان سه ژن *BDNF*، *NGF*، و *JAG1* به عنوان مارکرهای نورونز در شناخت مورد بررسی قرار گرفت. مسیرهای سیگنالینگ مولکولی و سلولی مرتبط با ژن‌های مشترک با غنی‌سازی داده‌ها در Enrich-R مشخص شد (۲۵).

القاء تومور پستان: قبل از شروع دوره‌ی تمرین هوازی با شدت متوسط و دریافت مکمل‌های ترکیبات زیست فعال کامپفرول و گالیک اسید، لازم بود ابتدا موش‌ها، سرطانی شده و داروی شیمی‌درمانی دریافت کنند. جهت القای سرطان پستان از رده‌ی سلولی 4T1 استفاده شد. سلول‌های 4T1 از انستیتو پاستور تهران تهیه و به منظور دستیابی به میزان مورد نیاز از سلول در محیط آزمایشگاه کشت سلول، کشت داده شدند. بعد از شمارش سلولی و اطمینان از رسیدن سلول‌ها به تعداد مورد نیاز، سوسپانسیون سلولی با تراکم 10^6 سلول از رده‌ی سلولی 4T1 در هر ۱ mL از بافر نمک فسفات PBS (Phosphate-buffered saline) تهیه گردید (۲۶). سپس به هر موش BALB/c پس از بی‌هوشی با دوز مناسب کتامین و

جدول ۱. توالی پرایمرها

ژن	توالی پرایمر	دمای اتصال پرایمر	رفرنس
JAG1	Forward TGCCTGGTCAATGGAGACTCCT	۶۰	NM_013822
	Reverse TCGCACCGATACCAAGTTGTCTC		
BDNF	Forward GGCTGACACTTTTGAGCACGTC	۶۰	NM_007540
	Reverse CTCCAAAGGCACTTGACTGCTG		
NGF	Forward AGCGAACAACCCTATGAGCACC	۶۰	NM_013609
	Reverse ATGGGAGGCAACCGAGTCGTTT		
B2M	Forward ACAGTTCCACCCGCCTCACATT-3'	۶۰	NM_009735
	Reverse TAGAAAGACCAGTCTTGCTGAAG-3'		

جدول ۲. پروتکل تمرینی هوازی با شدت متوسط

نوع تمرین (هوازی)	مدت دوره (هفته)	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	تکرار (روز در هفته)
شدت متوسط	۱ هفته اول سازگاری	۱۲-۸	۱۵-۱۰	هر روز
شیب	۴ هفته اول	۱۸	۳۰	۵
	۴ هفته دوم	۱۸	۳۰	۵

معیار نشان داده شد، و تفاوت در $P < 0/05$ نشان‌دهنده معنی‌داری در تمام تحلیل‌ها بود.

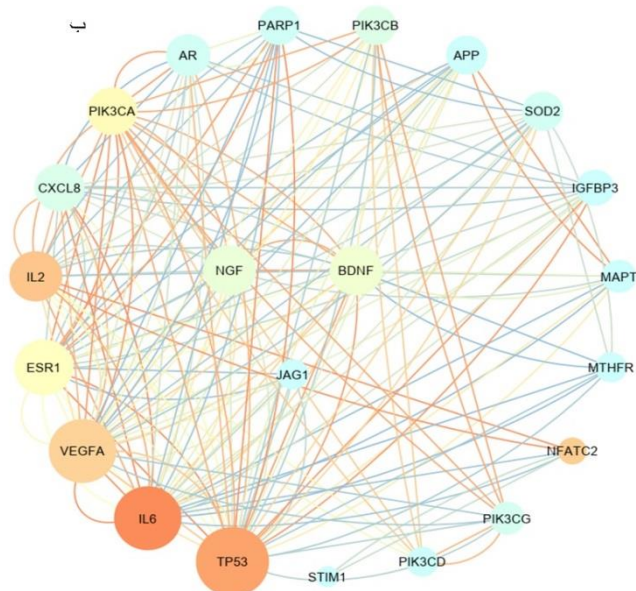
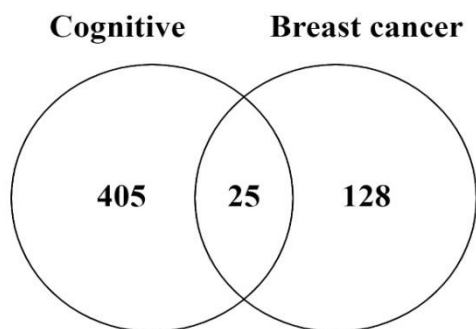
یافته‌ها

شناسایی ارتباط ژن‌های ضروری مرتبط با سرطان سینه و مارکرهای نورونز در هیپوکامپ مغز توسط آنالیزهای بیوانفورماتیکی: در بررسی و آنالیزهای بیوانفورماتیکی، لیست ژن‌های مرتبط با سرطان سینه‌ی پیشرفته شامل ۱۵۲ ژن و لیست ژن‌های مرتبط با شناخت شامل ۴۳۱ ژن می‌باشد. اشتراکات ژنی بین این دو لیست شامل ۲۵ ژن است که با استفاده از ابزار بیوانفورماتیکی Venny بدست آمد (شکل ۱. الف). شبکه‌ی تعاملات ژنتیکی ۲۵ ژن مشترک با سطح اطمینان متوسط ($score > 0/4$) بر اساس مستندات در پایگاه داده STRING طراحی گردید و آنالیز پارامترهای شبکه در نرم‌افزار CytoScape ۲۲ ژن را در شبکه‌ی تعاملات ژنتیکی در محور سرطان سینه-شناخت بالاترین درجه و مرکزیت بینایی به عنوان ژن‌های اصلی درگیر در این مسیر مشخص کرد (شکل ۱. ب).

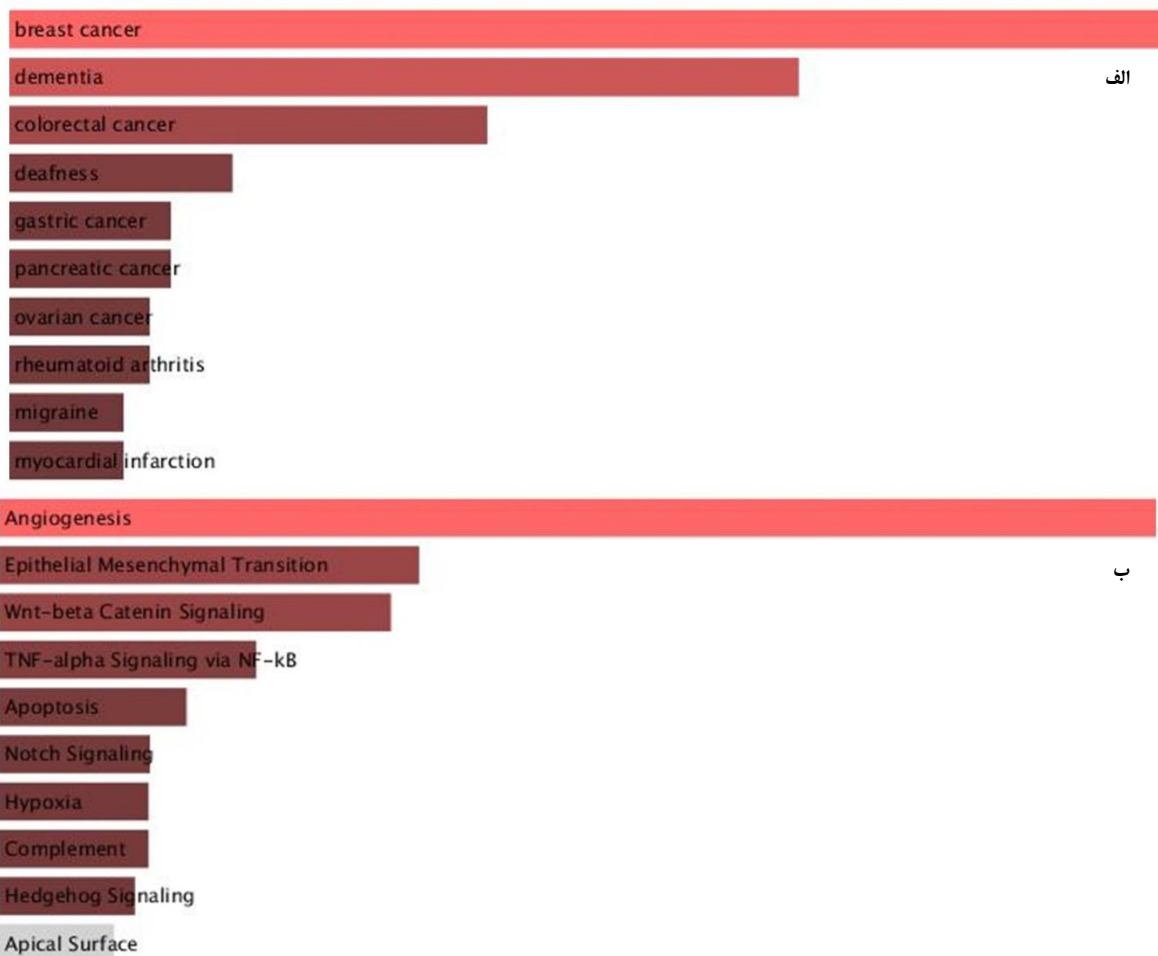
پس از آن، سنتز cDNA مطابق پروتکل کیت BIOFACT انجام گرفت. توالی ژن‌های مورد نظر از سایت NCBI بدست آمد و توالی نوکلئوتیدی پرایمر Forward و توالی نوکلئوتیدی پرایمر Revers مکمل ژن‌های NGF، JAG1، BDNF از طریق نرم‌افزارهای Oligo7 و Beacon designer طراحی گردید (جدول ۲). در نهایت Real-Time PCR توسط کیت SYBR Green و دستگاه Corbett rotore gene 6000 انجام گرفت. ژن B2M به عنوان ژن‌خانه‌گردان (Housekeeping) در این پژوهش استفاده شد. آنالیز بیان ژن‌ها با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه و ارزیابی گردید.

تجزیه و تحلیل آماری: تجزیه و تحلیل واریانس توسط نرم افزار GraphPad Prism (نسخه‌ی ۹ GraphPad Software Inc., La Jolla, CA) انجام شد. همچنین در این مطالعه از آزمون Shapiro-Wilk برای نرمال‌سازی توزیع استفاده شد. تمامی داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) با آزمون Tukey's post hoc محاسبه گردید. نتایج به عنوان میانگین \pm انحراف

الف



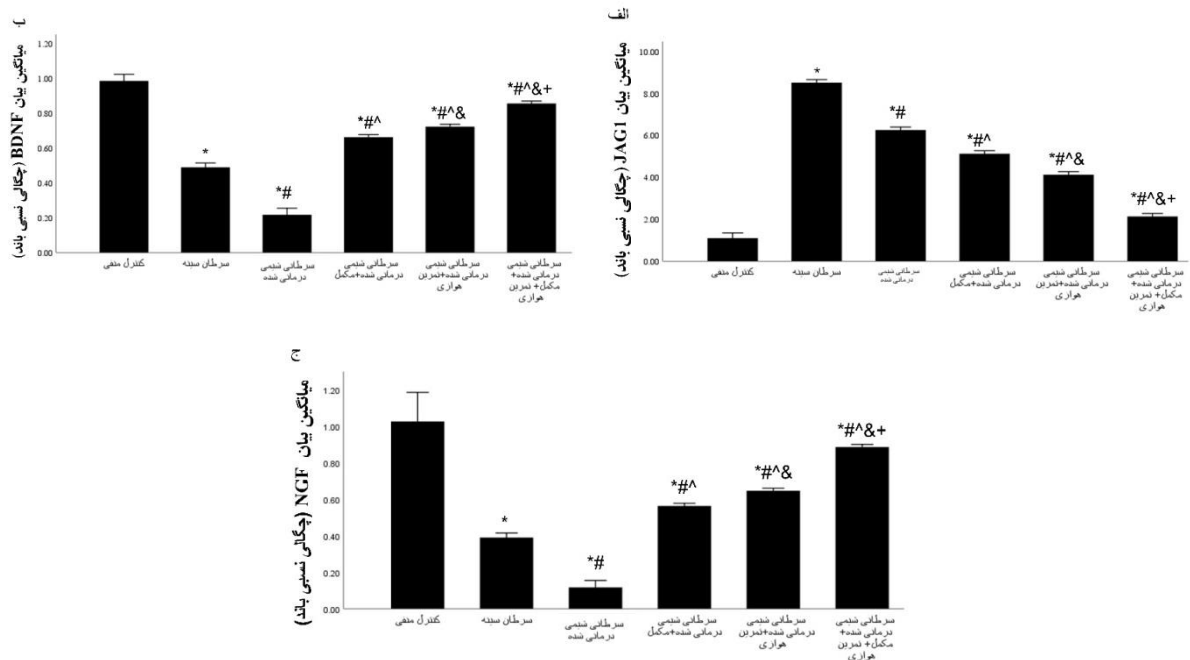
شکل ۱. تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیکی. (الف) اشتراکات بین لیست ژن‌های دخیل در سرطان سینه و شناخت شامل ۲۵ ژن می‌باشد که با استفاده از ابزار بیوانفورماتیکی Venny بدست آمد. (ب) شبکه‌ی تعاملات ژنتیکی ۲۵ ژن مشترک با سطح اطمینان متوسط ($score > 0/4$) بر اساس مستندات در پایگاه داده STRING طراحی گردید که به عنوان ژن‌های کلیدی دخیل در سرطان سینه و شناخت شناسایی شدند (۲۵-۲۲).



شکل ۲. شناسایی مسیرهای مرتبط با ژن‌های کلیدی بر اساس غنی‌سازی داده‌ها در پایگاه داده **Enrich-r**. نتایج تجزیه و تحلیل غنی‌سازی اشتراکات ژنی در مسیر **KEGG** و **panther** نشان‌دهنده‌ی ارتباط ژن‌های شناسایی شده با مسیرهای آنژیوزنز، گذار اپیتلیال-مزانشیمی، **WNT-β Catenin**، **Notch**، **TNF-α**، آپوپتوز و هیپوکسی را به عنوان مسیرهای سیگنالینگ دخیل در محور سرطان سینه- شناخت مشخص کرد. همچنین غنی‌سازی ژن‌های اصلی در پایگاه داده **OMIM** نشان داد، این ژن‌ها با علائم فنوتیپی سرطان سینه و زوال عقل مرتبط هستند (۲۵-۲۲).

مطالعه، اندازه‌ی سایز تومورها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج جدول ۳ نشان داد که میزان اندازه‌ی تومور در اثر مکمل‌های گالیک اسید و کامپفرول و انجام تمرینات هوازی بطور معنی‌داری نسبت به موش‌های القا شده به سرطان سینه کاهش یافته است. همچنین، مشخص شد که مصرف همزمان مکمل‌های گالیک اسید و کامپفرول همراه با انجام تمرینات هوازی، سبب کاهش معنی‌دار اندازه‌ی تومورها نسبت به سایر گروه‌ها شده است ($P < 0/05$). در این مطالعه مشخص گردید که بیان نسبی **JAG1** در موش‌های القا شده به سرطان سینه، بطور معنی‌داری افزایش یافته است. همچنین، مشخص شد که میزان بیان ژن **JAG1** در اثر مکمل‌های گالیک اسید و کامپفرول و انجام تمرینات هوازی بطور معنی‌داری نسبت به موش‌های القا شده به سرطان سینه کاهش یافته است ($P < 0/05$ ، شکل ۳ الف).

در این بین، ژن‌های **BDNF** و **NGF** به عنوان مارکرهای نوروزنز و شناخت مشخص گردید. همچنین ژن **JAG1** به عنوان سوئیچ مولکولی اصلی در اختلالات شناختی به واسطه‌ی مسیر **NOTCH** شناسایی شد. غنی‌سازی داده‌های بیوانفورماتیکی مسیرهای سیگنالینگ مولکولی و سلولی مرتبط با ژن‌های اصلی شامل مسیرهای آنژیوزنز، گذار اپیتلیال-مزانشیمی، **WNT-β Catenin**، **NOTCH**، **TNF-α**، آپوپتوز و هیپوکسی را به عنوان مسیرهای سیگنالینگ دخیل در محور سرطان سینه- شناخت مشخص کرد. همچنین غنی‌سازی ژن‌های اصلی در پایگاه داده **OMIM** نشان داد، این ژن‌ها با علائم فنوتیپی سرطان سینه و زوال عقل مرتبط هستند (شکل ۲ الف و ب).
تأثیر تمرین هوازی و مصرف مکمل‌های گالیک اسید و کامپفرول بر اندازه‌ی تومور و بیان ژن‌های **BDNF-NGF-JAG1** در این



شکل ۳. تأثیر مصرف مکمل کامپفرول، گالیک اسید و تمرین هوازی بر بیان ژن‌های NGF, BDNF, JAG1 در بافت هیپوکامپ مغز موش‌های مبتلا به سرطان سینه. الف) تأثیر مصرف مکمل کامپفرول، گالیک اسید و تمرین هوازی بر تغییرات بیان ژن JAG1 در موش‌های مبتلا به سرطان سینه. ب) تأثیر مصرف مکمل کامپفرول، گالیک اسید و تمرین هوازی بر تغییرات بیان ژن BDNF در موش‌های مبتلا به سرطان سینه. ج) تأثیر مصرف مکمل کامپفرول، گالیک اسید و تمرین هوازی بر تغییرات بیان ژن NGF در موش‌های مبتلا به سرطان سینه. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار نمایش داده شده است. برای مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی Tukey استفاده گردید. ژن B2M به عنوان ژن خانه‌گردان در این پژوهش استفاده شد. آنالیز بیان ژن‌ها با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه و ارزیابی گردید.

* نشانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی با گروه کنترل منفی می‌باشد ($P < 0/05$). # نشانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی با گروه سرطان سینه می‌باشد ($P < 0/05$).
 † نشانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی با گروه سرطان شیمی‌درمانی شده می‌باشد ($P < 0/05$). ‡ نشانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی با گروه سرطان شیمی‌درمانی+مکمل می‌باشد ($P < 0/05$).
 § نشانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی با گروه سرطان شیمی‌درمانی+تمرین هوازی می‌باشد ($P < 0/05$).

مکمل‌های گالیک اسید و کامپفرول همراه با انجام تمرینات هوازی سبب کاهش معنی‌دار بیان ژن JAG1 نسبت به سایر گروه‌ها شده است ($P < 0/05$ ، شکل ۳ الف). با توجه به شکل (۳ ب و ج) نتایج به دست آمده مشخص گردید که میزان بیان ژن‌های BDNF و NGF در گروه موش‌های القا شده به سرطان سینه نسبت به سایر گروه‌ها بطور معنی‌داری کاهش یافته است ($P < 0/05$). از سویی، میزان بیان ژن‌های BDNF و NGF در اثر مکمل‌های گالیک اسید و کامپفرول و انجام تمرینات هوازی بطور معنی‌داری نسبت به موش‌های القا شده به سرطان سینه افزایش یافته است ($P < 0/05$ ، شکل ۳ ب و ج). علاوه بر این، مصرف همزمان مکمل‌های گالیک اسید و کامپفرول همراه با انجام تمرینات هوازی سبب افزایش معنی‌دار بیان ژن‌های BDNF و NGF نسبت به سایر گروه‌ها شده است ($P < 0/05$ ، شکل ۳ ج).

جدول ۳. میزان تغییرات حجم تومور در تیمارهای مختلف

گروه	سایز تومور (میلی‌متر مکعب)	P
سرطان سینه	492/7±5	
سرطانی شیمی‌درمانی شده	29±292°	<0/05
سرطانی شیمی‌درمانی شده+مکمل	12±181**	<0/05
سرطانی شیمی‌درمانی شده+تمرین هوازی	16±142***	<0/05
سرطانی شیمی‌درمانی شده+مکمل+	29±91****	<0/05

° نشانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی با گروه سرطان سینه می‌باشد ($P < 0/05$). ** نشانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی با گروه سرطان شیمی‌درمانی شده می‌باشد ($P < 0/05$). *** نشانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی با گروه سرطان شیمی‌درمانی+مکمل می‌باشد ($P < 0/05$). **** نشانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی با گروه سرطان شیمی‌درمانی+تمرین هوازی می‌باشد ($P < 0/05$).

بحث

بر اساس نتایج، میزان بیان ژن JAG1 در اثر ابتلا به سرطان سینه

از سویی، در این مطالعه مشخص شده که مصرف همزمان

می‌شود. بیان بالا JAG1 به طور قابل توجهی با متاستاز پیشرفته‌ی غدد لنفاوی، و متاستاز دوردست مرتبط بود (۳۵، ۳۶). بیان بالای JAG1 را در تومورهای مغزی نشان داده است که در بافت‌های گلیوما در غشاء، سیتوپلاسم و سلول‌های اپی‌تلیال عروق سلول‌های تومور توزیع شده است (۳۷-۳۹).

این مطالعه نشان داد که میزان بیان ژن‌های BDNF و NGF در اثر مصرف مکمل‌های کامپفرول و گالیک اسید، بطور معنی‌داری نسبت به گروه سرطان پستان افزایش یافته است. گالیک اسید (۳-۴-۵ تری هیدروکسی بنزوئیک اسید) یکی از مهم‌ترین ترکیبات پلی‌فنولی در گیاهان است و محصول طبیعی از هیدرولیز تانن‌ها می‌باشد. این ترکیب می‌تواند به راحتی از طریق سد خونی مغزی عبور کند و عملکرد شناختی را پس از آسیب مغزی بهبود بخشد (۲۰).

کامپفرول، یکی از رایج‌ترین فلاونوئیدهای آگلیکون به شکل گلیکوزید است (۴۰). کامپفرول و مشتقات گلیکوزیده‌ی آن نشان داده شده است محافظت‌کننده‌ی قلب، محافظت‌کننده‌ی عصبی، ضد التهابی، ضد دیابت، آنتی‌اکسیدان، ضد میکروبی، ضد تومور و فعالیت ضد سرطانی دارند (۲۱). Hajipour و همکاران، تأثیر گالیک اسید بر ناحیه‌ی شناختی موش‌های آلزایمری طی ۱۰ روز با دوز مکمل ۲۰۰، ۱۰۰، ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت گاوژ دریافت کردند (۴۱). غلظت دوز ۲۰۰، مؤثرترین در کشتن سلول‌های سرطانی بود (۴۲). گالیک اسید باعث کاهش آسیب عصبی و آمیلوئید مغز می‌شود، آسیب‌شناسی عصبی و عملکرد شناختی را از طریق مهار رادیکال‌های آزاد بهبود بخشید (۴۱).

مصرف داروی پاکلیتاکسل جهت شیمی‌درمانی در موش‌های مبتلا به سرطان سینه، سبب کاهش میزان بیان ژن‌های BDNF و NGF شده است. مطالعات نشان دادند که موش‌های تحت درمان با پاکلیتاکسل، کاهش قابل توجهی در تعداد نوروبلاست‌ها داشتند (۴۳، ۴۴). Sonveaux و همکاران در پژوهشی بیان کردند که داروی ممانتین از طریق تعدیل نوروزنز و التهاب در موش مبتلا به سرطان سینه در برابر اختلالات شناختی ناشی از پاکلیتاکسل محافظت می‌کند. نتایج نشان داد که ممانتین، به طور موفقیت‌آمیزی اختلال نوروزنز و اختلال حافظه‌ی فضایی را در آزمون‌های رفتاری معکوس کرد و تغییرات خلقی را پس از درمان با پاکلیتاکسل بهبود بخشید (۴۵).

در این مطالعه به بررسی تمرین هوازی با شدت متوسط در موش‌های سرطانی شیمی‌درمانی شده پرداخته شد. بر اساس نتایج، میزان بیان ژن‌های BDNF و NGF افزایش یافته و میزان بیان ژن JAG1 در اثر تمرین هوازی کاهش یافت. مطالعه‌ی نشان داده است که هشت هفته تمرین تناوبی در زنان نجات یافته از سرطان پستان،

افزایش یافته است. تمرین هوازی و مصرف مکمل‌های گالیک اسید و کامپفرول سبب کاهش میزان بیان ژن JAG1 در گروه‌های شیمی‌درمانی+مکمل ترکیبات زیست فعال و تمرین هوازی+تمرین هوازی شده است. از سویی، در این مطالعه مشخص شد که میزان بیان ژن‌های BDNF و NGF در اثر مصرف مکمل‌های گالیک اسید و کامپفرول و انجام تمرینات هوازی در موش‌های شیمی‌درمانی شده به وسیله‌ی پاکلیتاکسل در موش‌های مبتلا به سرطان سینه به طور معنی‌داری افزایش یافته است. علاوه بر این، میزان بیان ژن JAG1 در موش‌های سرطانی شیمی‌درمانی شده و تیمار شده با مکمل‌های کامپفرول و گالیک اسید همراه با تمرین هوازی (گروه شیمی‌درمانی+مکمل ترکیبات زیست فعال+تمرین هوازی) بطور معنی‌داری نسبت به سایر گروه‌ها کاهش یافته است. همچنین، میزان بیان ژن‌های BDNF و NGF در موش‌های سرطانی شیمی‌درمانی شده و تیمار شده با مکمل‌های کامپفرول و گالیک اسید همراه با تمرین هوازی (گروه شیمی‌درمانی+مکمل ترکیبات زیست فعال+تمرین هوازی) بطور معنی‌داری نسبت به سایر گروه‌ها افزایش یافته است. بنابراین، در اثر مصرف مکمل‌های گالیک اسید و کامپفرول و انجام تمرین هوازی سبب کاهش معنی‌دار بیان ژن JAG1 و افزایش بیان BDNF و NGF شده است.

در این مطالعه مشخص شد که میزان بیان ژن‌های BDNF و NGF که مرتبط با مسیر نوروزنز هستند در موش‌های سرطانی تیمار شده با داروی پاکلیتاکسل جهت شیمی‌درمانی (گروه شیمی‌درمانی) بطور معنی‌داری کاهش یافته است. اختلال شناختی مرتبط با شیمی‌درمانی در حوزه‌های حافظه‌ی فعال، عملکرد اجرایی، توجه، سرعت پردازش اطلاعات و حافظه‌ی کلامی-بصری توصیف شده است (۳۳). تغییرات خاص نوروزنز در اختلالات ناشی از شیمی‌درمانی گزارش شد. تشکیل نورون‌های جدید در شکنج دندانه‌دار (DG) (Dentate gyrus) توسط هر دو سد خونی-مغزی کاهش می‌یابد. شیمی‌درمانی، سبب اختلال در عملکرد هیپوکامپ به دلیل کاهش نوروزنز می‌گردد (۳۴). در بیماران مبتلا به سرطان پستان، کاهش BDNF در سلول‌های سرطانی، منجر به کاهش رشد و تکثیر سلول‌ها شده است (۱۰). از سویی، میزان بیان ژن JAG1 در موش‌های مبتلا به سرطان پستان (گروه سرطان پستان) بطور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد منفی، افزایش یافته است. ژن JAG1 دستورالعمل‌هایی را برای ساخت پروتئینی به نام JAGGED-1 ارائه می‌کند که در مسیر مهمی نقش دارد که سلول‌ها می‌توانند از طریق آن به یکدیگر سیگنال دهند. پروتئین JAGGED-1 به غشای سلول‌های خاصی وارد می‌شود. با پروتئین‌های دیگری به نام گیرنده‌های NOTCH که به غشای سلول‌های مجاور متصل هستند، متصل

کردن روند رشد سرطان پستان از طریق مهار محور $TNF-\alpha$ و ایترفرن گاما در موش‌های مبتلا به سرطان پستان داشته باشد. Hajipour و همکاران، تأثیر گالیک اسید بر ناحیه‌ی شناختی موش‌های مبتلا به آلزایمر را بررسی کردند. نتایج نشان داد که گالیک اسید باعث کاهش آسیب عصبی و آمیلوئید مغز می‌شود و آسیب‌شناسی عصبی و عملکرد شناختی را از طریق مهار رادیکال‌های آزاد بهبود می‌بخشد (۴۱). یافته‌های حاصل از این مطالعه در راستای نتایج مطالعه‌ی ما بود.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم اندازه‌گیری میزان تغییرات پروتئین BDNF-NGF-JAG1 اشاره نمود. همچنین، در این مطالعه انجام توموگرافی امکان پذیر نبوده است که از محدودیت‌های مطالعه محسوب می‌شود.

نتیجه‌گیری

این مطالعه کاندیداهای ژنی را برای پیش‌آگهی، تشخیص و رویکردهای درمانی سرطان پستان و همچنین اختلالات شناختی ناشی از درمان با داروی پاکلیتاکسل بر اساس تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک و مطالعات آزمایشگاهی مشخص کرده است. تجزیه و تحلیل یافته‌های این مطالعه، اثرات طب مکمل و جایگزین مانند تمرین هوازی با شدت متوسط را بررسی نمود و ترکیبات مؤثر کامپفرول و گالیک اسید را به عنوان یک ترکیب پیشگیرانه برای اختلالات شناختی در زمان استفاده از ترکیبات شیمی‌درمانی ارائه کرد. بر اساس نتایج بدست آمده، تمرین هوازی با شدت متوسط و به همراه مصرف ترکیبات مؤثر کامپفرول و گالیک اسید را می‌توان به عنوان رویکرد جدیدی از طب مکمل و جایگزین مؤثر بر عملکرد حافظه و شناخت در طی اجرای درمان‌های شیمی‌درمانی پیشنهاد کرد. از سوی دیگر، بیان افتراقی ژن‌های اصلی به عنوان نشانگرهای زیستی جدید برای پیگیری و پایش وضعیت سرطان و شناخت توصیه می‌شوند.

تشکر و قدردانی

از حمایت‌ها و کمک‌های جناب آقای نوید عابدپور کمال تشکر را داریم.

بدون تأثیر بر سطوح سرمی BDNF و $TNF\alpha$ ، می‌تواند توان هوازی آن‌ها را افزایش دهد (۴۶).

مطالعات نشان داده است که تمرینات ورزشی، سبب فعال کردن افزایش عصب‌زایی و رگ‌زایی، ایجاد ساختار سیناپسی، افزایش ظرفیت سوخت و ساز مغز، افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانت می‌گردد. علاوه بر این فعالیت ورزشی، سبب افزایش چرخه‌ی انتقال الکترون و در نهایت سنتز ATP را در مغز افزایش می‌یابد. تمرینات ورزشی، سبب فعال شدن مکانیسم‌های مولکولی مسؤول رمزگذاری است که منجر به کاهش آستانه‌ی اکتساب و تسهیل جنبه‌های دیگر انعطاف‌پذیری سیناپسی می‌گردد (۴۷). مطالعات نشان دادند که احتمالاً سیگنالینگ BDNF آبخاری از حوادث پایین دست را آغاز می‌کند که این حوادث، اثرات فعالیت ورزشی روی عملکرد شناختی را میانجی‌گری می‌کنند (۴۸). دوازده هفته تمرین هوازی با شدت متوسط با تأثیر بر روی متابولیسم تومور که با کاهش ظرفیت تنفسی میتوکندری مشخص می‌شود، باعث کاهش رشد تومور شده است (۳۰). در پژوهشی با عنوان پروتکل مطالعه‌ی تمرین هوازی و عملکرد شناختی در زنان مبتلا به سرطان سینه انجام شد، زنان مبتلا به سرطان سینه به صورت تصادفی در دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول شرکت‌کنندگان در طول دوره‌ی شیمی‌درمانی خود در برنامه‌ی ورزش هوازی شرکت نمودند و گروه دوم فقط به دریافت شیمی‌درمانی بدون شرکت در فعالیت ورزشی هوازی بسنده کردند. نتایج نشان داد که مداخله از طریق ورزش در حین و یا پس از اتمام دوره‌ی شیمی‌درمانی می‌تواند کیفیت زندگی مبتلایان و عملکرد شناختی و فعالیت مغزی نواحی درگیر در فرایندهای شناختی را بهبود بخشند. در مطالعه‌ی Kim و همکاران نشان داده شد که تمرینات هوازی با شدت کم و کنترل رژیم پر چرب می‌تواند رشد تومور در سرطان پستان را به تأخیر بیندازد (۴۹).

اثر هم‌افزایی مؤثر ۵ هفته تمرین استقامتی و مکمل کورکومین بر سرعت رشد سرطان پستان از طریق مهار مسیر التهابی در موش‌های مبتلا به سرطان داشته است. نتایج نشان داد، تمرین استقامتی منظم، کورکومین و ترکیبی از هر دو، می‌تواند نقش مؤثری در مهار یا کند

References

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA: Cancer J Clin 2023; 73(1): 17-48.
2. Hajibabae F, Abedpoor N, Assareh N, Tabatabaiefar MA, Shariati L, Zarrabi A. The importance of SNPs at miRNA binding sites as biomarkers of gastric and colorectal cancers: a systematic review. J Pers Med 2022; 12(3): 456.
3. Jassim GA, Doherty S, Whitford DL, Khashan AS. Psychological interventions for women with non-metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2023; (1).
4. Sant M, Bernat-Peguera A, Felip E, Margelí M. Role of ctDNA in breast cancer. Cancers 2022; 14(2): 310.
5. Ahmadi-Baloutaki S, Doosti A, Jaafarinia M, Goudarzi H. Editing of the MALAT1 gene in MDA-MB-361 breast cancer cell line using the novel CRISPR method [in Persian]. J Ilam Univ Med Sci 2022; 30(2): 18-31.

6. Pakravan G, Peymani M, Abedpoor N, Safaeinejad Z, Yadegari M, Derakhshan M, et al. Antiapoptotic and anti-inflammatory effects of Ppar γ agonist, pioglitazone, reversed Dox-induced cardiotoxicity through mediating of miR-130a downregulation in C57BL/6 mice. *J Biochem Mol Toxicol* 2022; 36(6): e23041.
7. Donovan FD, Green-Nigro CJ. Phipps medical surgical nursing health and illness perspective. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
8. Baghbehsheti S, Baniyasi S. Comparing adverse effects of docetaxel-doxorubicin and paclitaxel-doxorubicin regimens in breast cancer patients [in Persian]. *Koomesh* 2019; 21(3): 449-55.
9. Pearse RN, Swendeman SL, Li Y, Rafii D, Hempstead BL. A neurotrophin axis in myeloma: TrkB and BDNF promote tumor-cell survival. *Blood* 2005; 105(11): 4429-36.
10. Brodeur GM, Minturn JE, Ho R, Simpson AM, Iyer R, Varela CR, et al. Trk receptor expression and inhibition in neuroblastomas. *Clin Cancer Res* 2009; 15(10): 3244-50.
11. Boehme F, Gil-Mohapel J, Cox A, Patten A, Giles E, Brocardo PS, et al. Voluntary exercise induces adult hippocampal neurogenesis and BDNF expression in a rodent model of fetal alcohol spectrum disorders. *Eur J Neurosci* 2011; 33(10): 1799-811.
12. Chaldarov GN, Tonchev AB, Aloe L. NGF and BDNF: from nerves to adipose tissue, from neurokines to metabokines. *Riv Psichiatr* 2009; 44(2): 79-87.
13. Jones LW, Viglianti BL, Tashjian JA, Kothadia SM, Keir ST, Freedland SJ, et al. Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. *J Appl Physiol* (1985) 2010; 108(2): 343-8.
14. Sousa RALD, Lima NSd, Amorim FT, Gripp F, Magalhães COD, Pinto SH, et al. Endurance and high-intensity interval training improve the levels of anxiety and quality of life in overweight men. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2021; 67(8): 1177-81.
15. Abedpoor N, Taghian F, Hajibabae F. Cross brain-gut analysis highlighted hub genes and LncRNA networks differentially modified during leucine consumption and endurance exercise in mice with depression-like behaviors. *Mol Neurobiol* 2022; 59(7): 4106-23.
16. Schutz S, Aidar FJ, Souza RLM, dos Santos JL, Voltarelli FA, Junior RCV, et al. Different methods of physical training applied to women breast cancer survivors: A systematic review. *Front Physiol* 2021; 12: 639406
17. Sak K. Chemotherapy and dietary phytochemical agents. *Chemother Res Pract* 2012; 2012: 282570.
18. Hajibabae F, Abedpoor N, Taghian F, Safavi K. A cocktail of polyherbal bioactive compounds and regular mobility training as senolytic approaches in age-dependent alzheimer's: the in silico analysis, lifestyle intervention in old age. *J Mol Neurosci* 2023; 73(2-3): 171-84.
19. Hajibabae F, Abedpoor N, Safavi K, Taghian F. Natural remedies medicine derived from flaxseed (secoisolariciresinol diglucoside, lignans, and α -linolenic acid) improve network targeting efficiency of diabetic heart conditions based on computational chemistry techniques and pharmacophore modeling. *J Food Biochem* 2022; 46(12): e14480.
20. Farbood Y, Sarkaki A, Hashemi S, Mansouri MT, Dianat M. The effects of gallic acid on pain and memory following transient global ischemia/reperfusion in Wistar rats. *Avicenna J Phytomed* 2013; 3(4): 329-40.
21. Calderon-Montano JM, Burgos-Morón E, Pérez-Guerrero C, López-Lázaro M. A review on the dietary flavonoid kaempferol. *Mini Rev Med Chem* 2011; 11(4): 298-344.
22. Oliveros JC. VENNY. An interactive tool for comparing lists with Venn Diagrams. [Online]. [cited 2007]; Available from: URL: <http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>
23. Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, Nastou K, Mehryary F, Hachilif R, et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Res* 2023; 51(D1): D638-46.
24. Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res* 2003; 13(11): 2498-504.
25. Xie Z, Bailey A, Kuleshov M, Clarke D, Evangelista J, Jenkins S, et al. Gene set knowledge discovery with Enrichr. *Curr Protoc* 2021; 1(3): e90.
26. Atiya HI, Dvorkin-Gheva A, Hassell J, Patel S, Parker RL, Hartstone-Rose A, et al. Intraductal adaptation of the 4T1 mouse model of breast cancer reveals effects of the epithelial microenvironment on tumor progression and metastasis. *Anticancer Res* 2019; 39(5): 2277-87.
27. Rodallec A, Vaghi C, Ciccolini J, Fanciullino R, Benzekry S. Tumor growth monitoring in breast cancer xenografts: A good technique for a strong ethic. *Plos One* 2022; 17(9): e0274886.
28. Lee BE, Choi BY, Hong DK, Kim JH, Lee SH, Kho AR, et al. The cancer chemotherapeutic agent paclitaxel (Taxol) reduces hippocampal neurogenesis via down-regulation of vesicular zinc. *Sci Rep* 2017; 7(1): 11667.
29. Sólamo AM, Santacruz MS, Vanzulli S, Coggiola O, de Kier Joffé EB, Finkielstein L, et al. Anti-metastatic action of an N4-aryl substituted thiosemicarbazone on advanced triple negative breast cancer. *Heliyon* 2020; 6(10): e05161.
30. Vulczak A, de Oliveira Souza A, Ferrari GD, Azzolini AECS, Pereira-da-Silva G, Alberici LC. Moderate exercise modulates tumor metabolism of triple-negative breast cancer. *Cells* 2020; 9(3): 628.
31. Wang T, Wu Q, Zhao T. Preventive effects of Kaempferol on high-fat diet-induced obesity complications in C57BL/6 mice. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 4532482.
32. Variya BC, Bakrania AK, Madan P, Patel SS. Acute and 28-days repeated dose sub-acute toxicity study of gallic acid in albino mice. *Regul Toxicol Pharmacol* 2019; 101: 71-8.
33. Sadeghian S, Kazemzadeh Y, Mohammadnejadpanah

- Kandi Y, Mirzayan Shanjani S, Sadeghati S. Effect of concomitant use of curcumin during six weeks of aerobic exercise on antioxidant indices of liver tissue in mice with included breast cancer in the doxorubicin treatment phase [in Persian]. *Iran J Breast Dis* 2023; 15(4): 17-32.
34. Nokia MS, Anderson ML, Shors TJ. Chemotherapy disrupts learning, neurogenesis and theta activity in the adult brain. *Eur J Neurosci* 2012; 36(11): 3521-30.
35. Qiao X, Ma B, Sun W, Zhang N, Liu Y, Jia L, et al. JAG1 is associated with the prognosis and metastasis in breast cancer. *Sci Rep* 2022; 12(1): 21986.
36. Xiu MX, Liu YM, Kuang BH. The oncogenic role of Jagged1/Notch signaling in cancer. *Biomed Pharmacother* 2020; 129: 110416.
37. Qiu XX, Chen L, Wang CH, Lin ZX, Chen BJ, You N, et al. The vascular notch ligands delta-like ligand 4 (DLL4) and Jagged1 (JAG1) have opposing correlations with microvascularization but a uniform prognostic effect in primary glioblastoma: A preliminary study. *World Neurosurg* 2016; 88: 447-58.
38. Jubb AM, Browning L, Campo L, Turley H, Steers G, Thurston G, et al. Expression of vascular Notch ligands Delta-like 4 and Jagged-1 in glioblastoma. *Histopathology* 2012; 60(5): 740-7.
39. Qiu XX, Wang CH, You N, Chen BJ, Wang XF, Chen YP, et al. High Jagged1 expression is associated with poor outcome in primary glioblastoma. *Med Oncol* 2015; 32(1): 341.
40. Li H, Ji HS, Kang JH, Shin DH, Park HY, Choi MS, et al. Soy leaf extract containing kaempferol glycosides and pheophorbides improves glucose homeostasis by enhancing pancreatic β -cell function and suppressing hepatic lipid accumulation in db/db mice. *J Agric Food Chem* 2015; 63(32): 7198-210.
41. Hajipour S, Sarkaki A, Farbood Y, Eidi A, Mortazavi P, Valizadeh Z. Effect of gallic acid on dementia type of Alzheimer disease in rats: electrophysiological and histological studies. *Basic Clin Neurosci* 2016; 7(2): 97-106.
42. Khorsandi K, Kianmehr Z, Hosseinmardi Z, Hosseinzadeh R. Anti-cancer effect of gallic acid in presence of low level laser irradiation: ROS production and induction of apoptosis and ferroptosis. *Cancer Cell Int* 2020; 20(1): 18.
43. Cristiano C, Cuzzo M, Coretti L, Liguori FM, Cimmino F, Turco L, et al. Oral sodium butyrate supplementation ameliorates paclitaxel-induced behavioral and intestinal dysfunction. *Biomed Pharmacother* 2022; 153: 113528.
44. Devi S, Sharma YK. CHEMOTHERAPY AND HORMONE THERAPY FOR BREAST CANCER AND COMPLICATIONS.
45. Sonveaux P, Végran F, Schroeder T, Wergin MC, Verrax J, Rabbani ZN, et al. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J Clin Invest* 2008; 118(12): 3930-42.
46. Shiravand F, Nourollahi Z, Valipour Dehnou V. The effect of 8 weeks of HICT training on serum levels of BDNF and TNF α and aerobic power in breast cancer survivors: Randomized clinical trial [in Persian]. *Iran J Breast Dis* 2020; 13(1): 55-65.
47. Abedpoor N, Taghian F, Hajibabaie F. Physical activity ameliorates the function of organs via adipose tissue in metabolic diseases. *Acta Histochem* 2022; 124(2): 151844.
48. Berchtold NC, Castello N, Cotman CW. Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. *Neuroscience* 2010; 167(3): 588-97.
49. Kim MK, Kim Y, Park S, Kim E, Kim Y, Kim Y, et al. Effects of steady low-intensity exercise on high-fat diet stimulated breast cancer progression via the alteration of macrophage polarization. *Integr Cancer Ther* 2020; 19: 1534735420949678.

The Effect of Aerobic Exercise Combined with the Combination of Gallic Acid and Kaempferol on Neurogenesis Caused by the Side Effects of Paclitaxel in Mice with Breast Cancer

Zeytoon Malekpoor¹, Farzaneh Taghian², Khosro Jalali Dehkordi²

Original Article

Abstract

Background: The research aims to evaluate the impact of aerobic exercise, Gallic acid, and Kaempferol on neurogenesis caused by the side effects of the paclitaxel drug in mice with breast cancer.

Methods: 36 female BALB/c mice were randomly divided into six groups, including the negative control group, the breast cancer group (induced with 4T1 cell line injection), the cancer-chemotherapy group (10 mg/kg injected paclitaxel), the cancer mice treated with chemotherapy+supplement (Gallic acid and Kaempferol), the cancer mice treated with chemotherapy+aerobic exercise, the cancer mice treated with chemotherapy+supplement+aerobic exercise for eight weeks. Gene expressions were measured using the Real Time-PCR method. Genes were selected using bioinformatics software.

Findings: The expression level of JAG1 decreased in the chemotherapy group. Moreover, the expression level of JAG1 was significantly reduced by Gallic acid, Kaempferol supplements, and aerobic exercise compared to the breast cancer and cancer-chemotherapy groups. Additionally, Gallic acid and Kaempferol supplements, along with aerobic exercise, significantly declined JAG1 gene expression compared to other groups. The expression levels of BDNF and NGF genes increased in the cancer group treated with chemotherapy+supplement and chemotherapy+aerobic exercise group. The expression genes of BDNF and NGF in the cancer group treated with chemotherapy+supplements+aerobic exercise significantly increased compared to other groups.

Conclusion: Aerobic exercises+supplements declined the side effects of paclitaxel and enhanced neurogenesis.

Keywords: Chemotherapy-Induced cognitive impairments; Aerobic exercise; Breast cancer; Paclitaxel; Gallic acid; Kaempferol; Neurogenesis

Citation: Malekpoor Z, Taghian F, Jalali Dehkordi K. **The Effect of Aerobic Exercise Combined with the Combination of Gallic Acid and Kaempferol on Neurogenesis Caused by the Side Effects of Paclitaxel in Mice with Breast Cancer.** J Isfahan Med Sch 2023; 41(722): 427-37.

1- PhD Student, Department of Sports Physiology, School of Sports Sciences, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Sports Physiology, School of Sports Sciences, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Farzaneh Taghian, Associate Professor, Department of Sports Physiology, School of Sports Sciences, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran; Email: ft.taghian@gmail.com