Iranian Journal of Cancer Care (IJCA) Original Article

Vol. 2 No. 3 Autumn 2023

The Effect of Consumption Nettle Extract and Aerobic Training on MMP2 and FGF2 Gene Expression in Mice with Melanoma

Vahid Z[1], Alireza B[2*], Asieh AD[3], Hosein AN[4]

1- PhD Student in Sport Physiology, Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran
2- Associate Professor, Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran.
3- Associate Professor, Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran.
4- Assistant Professor, Department of Sport Physiology, Science and research Branch, Islamic Azad University, tehran, Iran.

Corresponding Author: Alireza B, Associate Professor, Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran.
Email: alireza54.barari@gmail.com

Received: 12 Jan 2022 Accepted: 15 Feb 2022

Abstract

Introduction: Cancer is one of causes of death in the world that resulting of abnormal cells growth in the body.

Methods: 20 male Wistar rats were randomly divided into 4 groups including: control, aerobic, nettle and aerobic + nettle. The training program included running on a treadmill for 30 minutes at a speed of 16 meters per minute. One meter per minute was added every week until it reached 22 meters per minute in the eighth week. The experimental group consumed 30 mg / kg / day of nettle ethanol extract orally for 8 weeks. RT PCR was used to measure the expression of MMP2 and FGF2 genes.

Results: Data analysis showed that consumption of nettle extract and endurance training did not have a significant effect on MMP2 and FGF2 gene expression in different groups ($p = 0.064$, $p = 0.405$, respectively). Although a decrease in MMP2 and FGF2 gene expression was observed in nettle and hybrid groups; but it did not reach a significant level.

Conclusions: The results showed that nettle may reduce angiogenic activity and cancer prognostic factor in mice with melanoma.

Keywords: Nettle extract, MMP2, FGF2, Melanoma cancer.

[Downloaded from ijca.ir on 2025-11-04]

نشریه مراقبت سرطان | مقاله پژوهشی

دوره ۲، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۲

تاثیر مصرف عصاره گزنه و تمرینات هوازی بر بیان ژن MMP2 و FGF2 در موش های مبتلا به سرطان ملانوما

وحید ذوالقدری[۱]، علیرضا براری[۲*]، آسیه عباسی دلویی[۳]، حسین عابد نطنزی[۴]

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران.
۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران.
۳- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی ، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران.
۴- استادیار،گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

نویسنده مسئول: علیرضا براری، دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران.
ایمیل: alireza54.barari@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۲۶

چکیده

مقدمه: سرطان یکی از علل مرگ و میر در جهان است که در نتیجه رشد غیرطبیعی سلول ها در بدن ایجاد می شود.

روش کار: ۲۰ موش صحرایی نر ویستار به صورت تصادفی به ۴ گروه شامل گروه های: کنترل، هوازی، گزنه و هوازی+گزنه تقسیم شدند. برنامه تمرین شامل دویدن روی تردمیل بدون شیب به مدت ۳۰ دقیقه و با سرعت ۱۶ متر در دقیقه بود. هر هفته یک متر بر دقیقه اضافه شد تا در هفته هشتم به ۲۲ متر بر دقیقه رسید. گروه تجربی میزان 30 mg/kg/day عصاره اتانولی گیاه گزنه را به روش خوراکی و به مدت ۸ هفته مصرف کردند. برای اندازه گیری میزان بیان ژن MMP2 و FGF2 از RT PCR استفاده شد.

یافته ها: تجزیه و تحلیل داده ها نشان داد که مصرف عصاره گزنه و تمرینات استقامتی بر بیان ژن MMP2 و FGF2 در گروه های مختلف تاثیر معناداری ندارد (به ترتیب p=۰.۴۰۵, p=۰.۰۶۴). اگرچه روند کاهشی در بیان ژن MMP2 و FGF2 در گروه های گزنه و ترکیبی مشاهده شد؛ ولی به سطح معناداری نرسید.

نتیجه گیری: نتایج نشان داد که احتمال دارد گزنه فعالیت آنژیوژنیک و میزان فاکتور پیش آگهی سرطان را در موش‌های مبتلا به سرطان ملانوما کاهش دهد.

کلیدواژه ها: عصاره گزنه، MMP2، FGF2، سرطان ملانوما.

مقدمه

سرطان رشد و تکثیر کنترل نشده سلول ها ی غیر طبیعی در بدن می‌باشد و یک بیماری مهلک با آمار مرگ و میر بالا هست که درگیری‌های روانی و اقتصادی زیادی را به دنبال دارد (۱). درمان و پیشگیری از سرطان یک چالش بزرگ در جوامع بشری در سراسر دنیا به شمار می‌رود. میزان شیوع آن در کشورهای دنیا متفاوت گزارش شده است و روز به روز در حال افزایش می‌باشد (۲). برابر آمارهای منتشر شده در مجموع سالانه ۵۰ میلیون مرگ در جهان روی می‌دهد که بیش از ۵ میلیون آن‌ها به انواع مختلف سرطان نسبت داده می شوند. ملانومای بدخیم ۲ درصد از کل سرطان‌ها را شامل می شود، ولی عامل ۱ درصد مرگ و میرهای ناشی از سرطان است. عوامل مستعد کننده‌ی این بیماری داشتن نژاد سفید، در معرض آفتاب شدید قرار گرفتن، سابقه‌ی خانوادگی، ژنتیک، سابقه‌ی ملانومای قبلی، سرکوب ایمنی و خال های غیر طبیعی است. بررسی داده‌های پزشکی در آمریکا بین سال های ۱۹۷۵ تا ۲۰۰۶ نشان داد که میزان بروز ملانوم در میان زنان بیشتر از مردان است و سن بروز این سرطان بالای ۴۰ سال می‌باشد و میزان مرگ و میر در میان افراد سالخورده و میان سال بیشتر

[Downloaded from ijca.ir on 2025-11-04]

است (۳). متاستاز فرآیند پیچیده‌ی چند مرحله ای است که در نتیجه‌ی گسترش سلول‌های سرطانی از یک ضایعه‌ی اصلی به عضو و یا اندام‌های بدن ایجاد شده و منجر به افزایش مرگ و میر می‌گردد. سلول‌های متاستاتیک دارای ویژگی‌های منحصر به فردی هستند که آن‌ها را قادر به تکثیر و مهاجرت به بافت های طبیعی غیرآلوده می‌کنند. مهاجرت از طریق خون یا غدد لنفاوی اتفاق می‌افتد و هم‌زمان با رگ‌زایی و مصرف مواد لازم برای رشد به بافت های دوردست حمله می‌کند (۴). آنژیوژنز یا رگ‌زایی به معنی تشکیل مویرگهای جدید از عروق اولیه است که در حالات مختلف پاتولوژیک از قبیل رشد تومور، متاستاز و همچنین در فرآیندهای فیزیولوژیک مانند رشد و نمو ارگان، ترمیم زخم و تولید مثل دخالت دارد. فرآیند آنژیوژنز نه تنها در القای رشد تومور بلکه در فرآیند پیچیده گسترش و متاستاز تومورها که شامل دورشدن سلولهای سرطانی از محل اولیه خودشان، مهاجرت آنها در طول عروق خونی و لنفاوی و پراکنده شدن آنها در نقاط دوردست است، نیز نقش مهمی دارد. به این ترتیب که هر چه عروق بیشتری در بافت تومور تشکیل می‌شود، سلولهای تومور بیشتری از دیواره نفوذپذیر عروق عبور می‌کنند و وارد گردش خون می شوند. بنابراین درمانهای آنتیآنژیوژنیک در جلوگیری از رشد و متاستاز تومورها مورد توجه فراوان قرار گرفته اند (۵). FGF تولید شده به‌وسیله سلول‌های سرطانی باعث القای تکثیر و افزایش زنده ماندن سلول‌ها اندوتلیال می‌شود، FGFs، فعال کننده کلاژناز هستند و جوانه‌زنی رگ‌های جدید را از عروق خونی منجر می‌شوند. باور بر این است درحالی که VEGF برای آغاز رگ‌زایی در تومورها عمل می‌کند، FGF برای نگه‌داری رگ‌زایی و پیشرفت آن مورد نیاز می‌باشد (۶).مطالعات متعددی همبستگی بین تولید عوامل آنژیوژنز و عود، متاستاز و پیش‌آگهی ضعیف در بیماران مبتلابه سرطان را نشان می‌دهند. بیماران مبتلا به سرطان کلیه با سطح بالایی از فاکتور آنژیوژنیک bFGF نسبت به بیماران با سطوح پایین bFGF در تومورهای اولیه میزان بقای کمتری دارند. درنتیجه افزایش آنژیوژنز با توجه به تولید bFGF ممکن است منجر به افزایش پتانسیل متاستاتیک و در نتیجه کاهش بقای بیماران شود (۷).

پژوهش‌هاي مختلف نشان دادند ورزش منظم خطر انواع سرطان را کاهش می دهد (۸) و موجب کاهش حجم تومور می‌گردد. با این وجود ساز و کارهای آن به طور دقیق مشخص نشده است. زیلینسکی و همکاران (۲۰۰۴) گزارش کردند فعالیت استقامتی چگالی ماکروفاژها و نوتروفیل‌های داخل توموری که در تولید سایتوکاین های رگ زا نقش دارند را به ویژه در مراحل اولیه رشد تومور کاهش می‌دهد و منجر به کاهش حجم تومور می‌شود (۹). مورفی و همکاران (۲۰۱۱) نیز کاهش حجم تومور را در موش های سرطانی گروه تجربی که به مدت ۲۰ هفته فعالیت استقامتی انجام می دادند را مشاهده کردند و آن را به افت عوامل التهابی نسبت دادند (۱۰). برخی پژوهش‌ها نشان داده اند فعالیت ورزشی منظم دارای اثرات ضدالتهابی است و موجب کاهش سطوح مارکرهای التهابی در افراد سالم و بیماران مبتلا به بیماری های متابولیکی می‌شود. این احتمال وجود دارد که ورزش منظم از طریق افت عوامل التهابی از جمله TNF-α که به عنوان پل ارتباطی بین التهاب و سرطان معرفی شده است، در کاهش حجم تومور و کمک به بهبود درمان سرطان عمل کند (۱۱). بنابراین پژوهشگران همواره به دنبال اتخاذ راهکاره ای مناسب برای پیشگیری از آپوپتوز وبیمار های مختلف عضلانی مرتبط با آن هستند. دردهه‌ی اخیر، تأثیر فعالیت ها و تمرینات ورزشی بر آپوپتوز مورد علاقه‌ی محققان حوزه‌ی ورزش قرارگرفته است. امروزه فعالیت بدنی منظم به عنوان ابزاری در ارتقاء سلامت بافتهای بدن و بهبود دستگاه دفاعی آنتی اکسیدانی مطرح بوده و توجه بسیاری از پژوهشگران حوزه مطالعات آسیب سلولی به ویژه در اندامهای مهم حیاتی از جمله قلب، مغز، کبد، عضلات و سلولهای خونی را به خود جلب کرده است. در این زمینه، تعدادی از محققان عنوان کردند که یک جلسه فعالیت ورزشی شدید تا ۴۸ ساعت می‌تواند موجب تسریع در فرآیند آپوپتوز شود. این درحالی است که برخلاف فعالیت ورزشی، انجام تمرینات ورزشی با شدت متوسط و مداوم احتمالاً موجب کاهش آپوپتوز در بافتهای مختلف می شود (۱۲). تمرین و فعالیت بدنی منظم می تواند خطر آسیب دیدگی، استرس اکسایشی و واکنشهای التهابی از آشفتگی‌های مکانیکی و اکسیدانی را کاهش دهد (۱۳).

از طرفی طب سنتی سالها است که به عنوان منبع ارزشمندی در صنعت داروسازی می‌باشد و ایران سابقه طولانی در استفاده از ترکیبات طبیعی بویژه گیاهان دارد. بسیاری از داروهای متداول از منابع گیاهی منشأ گرفته‌اند. در گذشته پایه بسیاری از داروها از جمله آسپیرین، دیگوسین و مورفین گیاهی بود (۱۴). همچنین نشان داده شده که یک سری ازترکیبات طبیعی از جمله گیاهان باعث القاء مسیرهای.آپوپتوزی می‌شوند که در سلولهای سرطان مهار شده‌اند. توانایی القاء آپوپتوز در سلولهای سرطانی و توقف تکثیر این سلولها موضوع بسیاری از تحقیقات ایمونوفارماکولوژی می‌باشد. ازجمله علل اصلی بروز سرطانها می‌توان به تأثیرعوامل محیطی در ایجاد جهش و تغییرات ژنتیکی مسئول بروز بدخیمی ها اشاره کرد (۱۳). فرآورده‌های طبیعی به ویژه گیاهان دارای

[Downloaded from ijca.ir on 2025-11-04]

پتانسیل بالایی برای ساخت ترکیبات دارویی می‌باشند. بسیاری از داروهای ضد سرطانی که سنتز شده‌اند ، ازجمله تاکسانها، وینکاآلکالوئیدها، پودو فیلوتوکسین ها و کامپتوتسینها و ... ازترکیبات گیاهی مشتق شده‌اند و برای درمان سرطان های مختلف متاستاتیک و غیر متاستاتیک استفاده می شود (۱۵). از گیاهان دارویی میتوان به گیاه گزنه اشاره کرد که دارای ۴۰ جنس و حدود ۵۰۰ گونه می‌باشد که اکثر آنها در آمریکا، هند، مالزی و نواحی حاره‌ای می‌رویند. در آفریقا و اروپا گونه‌های این تیره بسیار نادر است. گزنه دارای تانن، موسیلاژ، نوعی ماده مومی، اسید فورمیک، فیتوسترین، نیترات پتاسیم و کلسیم، ترکیبات آهن، نوعی گلوکوزید با اثر قرمزکننده پوست است. از سرشاخه‌های گیاه، ماده رنگی اورتیسین به دست می آید. محققان نشان دادند که گیاه دارویی گزنه با مهار آنزیم reductase-5α می‌تواند به عنوان یک داروی موثر برای درمان هیپرپلازی پروستات مورد استفاده قرار گیرد (۱۴). پژوهش حاضر به دنبال پاسخ به این سوال است که هشت هفته تمرینات استقامتی همراه با مصرف عصاره گزنه چه تاثیری بر بیان ژن MMP2 و FGF2 در موش‌های مبتلا به سرطان ملانوما دارد؟

روش کار

آزمودنی‌های این طرح پژوهشی شامل موش‌های صحرایی نر بالغ ۸-۶ هفته‌ای ویستار با میانگین وزن اولیه ۳۰۰-۳۵۰گرم بودند. این تحقیق که نتیجه کار گروهی می‌باشد با کد اخلاق شماره IR.IAU.M.REC.1399.008 در دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت مصوب گردید. این حیوانات پس از خریداری به مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی انتقال داده شدند. حیوانات پس از ورود به محیط پژوهش و آشنایی دو هفته‌ای با محیط جدید و نحوه فعالیت روی نوارگردان، به صورت تصادفی به ۴ گروه ۱.کنترل۲-هوازی۳- گزنه ۴- هوازی + گزنه تقسیم شدند. پس از انتقال حیوانات به آزمایشگاه در قفس‌هایی از جنس پلی کربنات شفاف به ابعاد ۱۵ × ۲۶/۵ × ۴۲، دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتی گراد، رطوبت ۵ ± ۵۵ درصد و چرخه روشنایی به تاریکی۱۲:۱۲با تهویه مناسب نگهداری شدند. همچنین حیوانات درطی پژوهش از غذای پلت ساخت شرکت به‌پرورکرج روزانه به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن (با توجه به وزن‌کشی هفتگی) تغذیه شدند و بصورت آزاد از طریق بطری‌هایی به آب مصرفی دسترسی داشتند. تمامی مراحل نگهداری و کشتار موش ها براساس کمیته اخلاقی حیوانات مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه شهید بهشتی انجام شد. از آنجا که موش¬های آزمایشگاهی به بیماری-های تنفسی بسیار حساس هستند، از این رو تهویه مناسب برای جلوگیری از تجمع آمونیاك حاصل از ادرار حیوانات در محل نگهداری قرار داده شد. تمرین هوازی چهار روز بعد از شروع مکمل دهی به مدت شش هفته، هفته¬ای ۵ جلسه بر روی تردمیل انجام شد. موش‌ها در گروه تمرین به منظور آشناسازی با تردمیل یک هفته به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۵ روز ورزش کردند. از هفته دوم مرحله اضافه بار به مدت سه هفته تا پایان هفته چهارم اعمال شد. مرحله اضافه بار بدین گونه بود که در هر روز تمرینی ۳ دقیقه به زمان فعالیت و یک متر بر دقیقه به بر سرعت تردمیل افزوده شد، تا اینکه در پایان هفته چهارم سرعت تردمیل به ۲۸ متر بر دقیقه و به مدت ۶۰ دقیقه فعالیت رسید. از هفته چهارم تا ششم به مدت سه هفته مرحله تثبیت با سرعت ۲۸ متربر دقیقه و به مدت یک ساعت ادامه یافت. سلولهای B16F10 از انیستیتو پاستور ایران خریداری شدند. این سلولها به دلیل یکسان بودن نوع سلول با گونهی موش مورد مطالعه انتخاب شدند. سلولها در محیط کشت M199 کشت داده شده‌اند و و زمانی که تراکم سلول ی به ۸۰ درصد رسید، برای تزریق به موش آماده شدند. تعداد سلول های زنده قبل از تزریق با رنگ آمیزی تریپان بلو شمارش شد. به موش‌های موردنظر در روز مطالعه، ۱۰۶ سلول ملانوما به صورت زیر جلدی در پهلوی چپ تزریق شد (۱۹). جهت تهیه عصاره گزنه مقداری از ساقه و برگ گیاه گزنه را پس از برش به قطعات کوچک جمع‌آوری و شستشو داده، سپس در هوای آزاد خشک کرده و با دستگاه به صورت پودر درآمد. سپس ۶۰ گرم پودر گیاه گزنه را داخل یک بشر ۲/۵ لیتری قرار داده و ۲ لیتر آب مقطر را به ان اضافه کرده و بشر را روی هیتر مخصوص (مدل MR3001 K، شرکت Heidolphl آلمان) را حرارت ملایم قرار داده شد. پس از جوشاندن با کاغذ صافی جوشانده مورد نظر تصفیه شد. عصاره گیری داخل دستگاه تقطیر در خلا دوار روتاری (Laboratory ۴۰۰۳ ساخت شرکت Heiodolf آلمان) با دمای ۴۵ درجه سانتیگراد و فشار خلا 65mbar و دور 20 rpm قرار داده شد. برای تهیه محلول، عصاره آبی گیاه گزنه را در آب مقطر حل کرده و برای انکه کاملا حل شود و محلولی رقیق و صاف بدست آید آن را داخل لوله فالکون و روی ورتکس قرار دادیم به نحوی که محلول بدست آمده به راحتی از سرنگ انسولین عبور کند، برای تهیه عصاره موردنظر مراحل بالا چندین بار تکرار شد. گروه های تجربی عصاره گزنه را به مدت ۶ هفته و به مقدار ۳۰ میلی گرم روزانه به ازای هر کیلوگرم وزن

[Downloaded from ijca.ir on 2025-11-04]

بـدن دریافـت کردنـد.

چهـل و هشـت سـاعت بعـد از آخریـن جلسـه فعالیـت اسـتقامتی نمونه¬گیـری انجـام شـد. مـوش هـا بـا تزریـق درون صفاقـی ترکیبـی از کتامیـن (mg/kg70) و زایلوزیـن (g/kg5.3) بیهـوش و بـه منظـور خـون گیـری از محفظـه خـارج و بـه روی میـز جراحـی انتقـال داده شـدند. جهـت خـون گیـری آزمودنـی هـا بـه پشـت روی میـز آزمایشـگاه ثابـت و بـا اسـتفاده از سرنـگ ۵ سـی سـی بعـد از بـرش شـکم بصـورت مسـتقیم از بطـن راسـت حیوانـات خـون گیـری انجـام شـد. خـون جمـع آوری شـده بـا سرعـت ۳۰۰۰ دور در ثانیـه سـانتریفوژ و پـس از جداسـازی سرم و پلاسـما، بافـت هـای مـورد نظـر برداشـته شـده و در تانـک اذت ۸۰- درجـه فریـز شـد. بـرای بررسـی بیـان ژنهـا از تکنیـک Real time PCR توسـط دسـتگاه (Rotor Gene 6000 (Corbett Research, Australia بـا تعـداد ۴۰ سـیکل اسـتفاده شـد. پرایمرهـای ۳ ژن بهمـراه ۱ ژن کنـترل یـا رفرانـس GAPDH(glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase) طراحـی شـد و بـرای سـنتز بـه شرکـت سـیناکلون سـفارش داده شـد (جـدول ۱). بـرای PCR از 2x master mix buffer، ترکیـب پرایمـر forward و reverse، cDNA و آب تزریقـی اسـتفاده شـد. ترکیـب حاصلـه بـه میـزان ۱۰ مایکرولیـتر در ویـال مخصـوص دسـتگاه کوربـت تهیـه شـد و سـپس در روتـر دسـتگاه قـرار گرفـت. میـزان سـطح mRNAs هـر یـک از ژنهـا بـه طـور نسـبی در مقایسـه بـا میـزان سـطح mRNAs ژن GAPDH محاسـبه گردیـد.

جدول ۱. مشخصات توالی پرایمرهای مربوط به هر یک از ژنها

Gene	Forward	Reverse
MMP2	AGCGAGTGGATGCCGCCTTTAA	CATTCCAGGCATCTGCGATGAG
FGF2	AGCGGCTGTACTGCAAAAACGG	CCTTTGATAGACACAACTCCTCTC

توصیـف کمـی داده‌هـا بـا اسـتفاده از شـاخص‌های پراکندگـی مرکـزی از قبیـل میانگیـن وانحـراف اسـتاندارد انجـام شـد و جهـت تعییـن نرمـال بـودن توزیـع داده‌هـا ازآزمـون شـاپیرو ویلـک و بـررسی تجانـس واریانس‌هـا ازآزمـون لویـن اسـتفاده شـد. همچنیـن بـرای بررسـی تغییـرات معنـی‌داری هریـک از متغیرهـای تحقیـق، بیـن گروههـای مختلـف ازروش آنالیـز واریانـس یکطرفـه و در صـورت مشـاهده تفـاوت معنـی‌دار آمـاری از آزمـون تعقیبـی توکـی در برنامـه ANOVA جهـت تعییـن محـل اختـلاف بیـن گروهـی اسـتفاده شـد. سـطح معنـی‌داری بـرای تمـام محاسـبات p<۰/۰۵ در نظـر گرفتـه شـد. کلیـه عملیـات آمـاری بـا اسـتفاده از نـرم افـزار SPSS نسـخه ۲۰ انجـام شـد.

یافته ها

داده‌هـای حاصـل از متغیرهـای تحقیـق بـرای ٤ گـروه در قالـب (جـدول۲) بـه صـورت توصیفـی آورده شـده اسـت. میانگیـن و انحراف معیـار مربـوط بـه سـطح بیـان ژن MMP2 در گروه‌هـای مختلـف مـورد مطالعـه نشـان می‌دهـد کـه کمتریـن غلظـت MMP2 در گـروه گزنـه و بیشـترین سـطوح آن در گروه‌هـای هـوازی مشـاهده شـد. همچنیـن نتایـج نشـان می‌دهـد کـه کمتریـن غلظـت FGF2 در گـروه گزنـه و بیشـترین سـطوح آن در گـروه هـوازی مشـاهده شـد.

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار مربوط به متغیرهای تحقیق

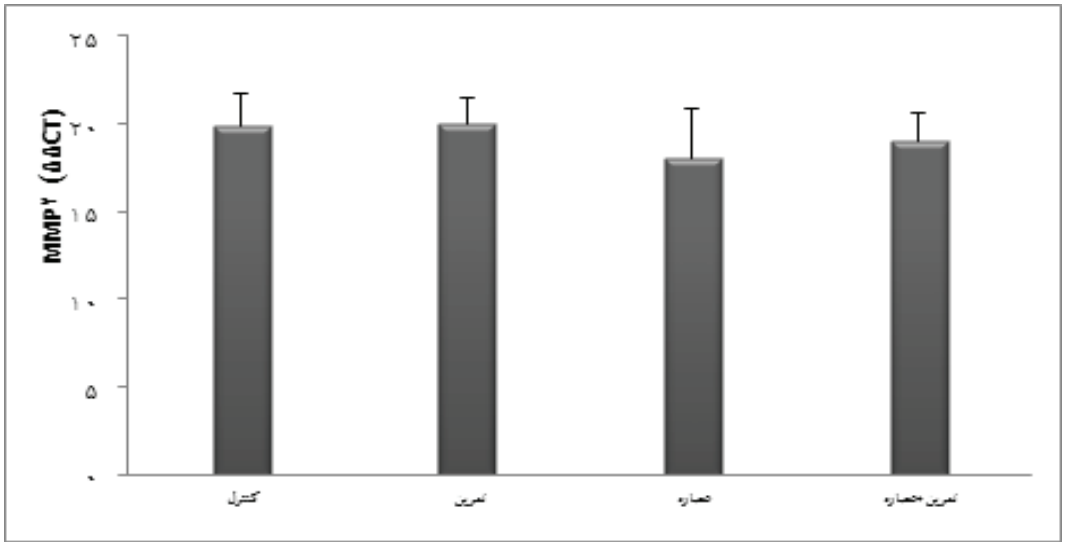
متغیر / گروه	MMP2	FGF2
کنترل	۱۹/۸۷±۱/۸۷	۱۸/۴۹±۰/۸۴
هوازی	۱۹/۹۹±۱/۵	۲۰/۹±۲/۶۸
گزنه	۱۸/۰۲±۲/۷۹	۱۸/۲۲±۰/۵۷
هوازی+گزنه	۱۹/۰۵±۱/۵۷	۱۸/۳±۱/۷۱

تجزیـه و تحلیـل داده هـا بـا اسـتفاده از آزمـون آنالیـز واریانـس یـک طرفـه نشـان داد بیـان ژن MMP2 و FGF2 در گروه‌هـای تجربـی نسـبت بـه گـروه کنـترل تفاوتـی نداشـت بـه ترتیـب p=۰.۰۶۴ (p=۰.۴۰۵). هـر چنـد مقادیـر بیـان ژن MMP2 و FGF2 در گـروه تمریـن هـوازی در مقایسـه بـا سـایر گروهـا رونـد افزایشـی داشـت، ولـی بـه سـطح معنـاداری نرسـید. همچنیـن مقادیـر بیـان ژن MMP2 و FGF2 در گـروه هـای گزنـه و ترکیبـی رونـد کاهـش غیـر معنـاداری داشـت (جـدول۳ و نمـودار۱) (جـدول ٤ و نمـودار۲).

[Downloaded from ijca.ir on 2025-11-04]

جدول ۳. نتایج آزمون تحلیل واریانس مربوط به بیان ژن MMP2 در گروههای مختلف

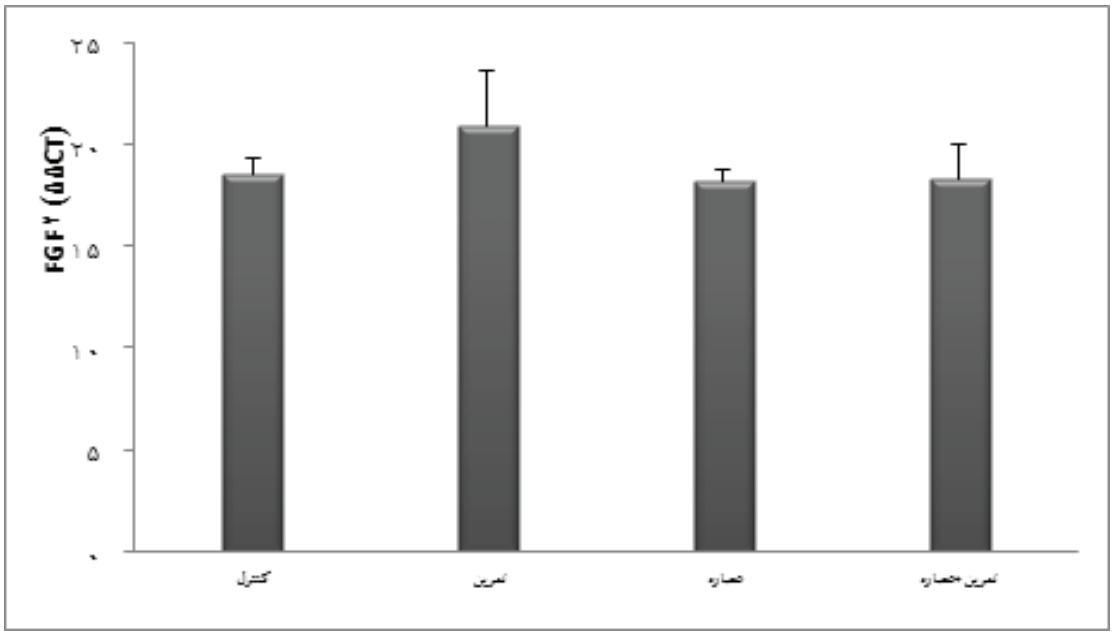
متغیر		مجموع مجذورات	درجات آزادی	میانگین مجذورات	نسبت F	سطح معناداری
MMP2	بین گروه ها	۱۲/۴۱۵	۳	۴/۱۳۸	۱/۰۳۲	۰/ ۴۰۵
	درون گروه	۶۴/۱۸	۱۶	۴/۰۱۱		
	مجموع	۷۶/۵۹۵	۱۹			



نمودار ۱. تغییرات بیان ژن MMP2 در گروههای مختلف تحقیق

جدول ٤. نتایج آزمون تحلیل واریانس مربوط به بیان ژن FGF2 در گروههای مختلف

متغیر		مجموع مجذورات	درجات آزادی	میانگین مجذورات	نسبت F	سطح معناداری
FGF2	بین گروه ها	۲۴/۸۳	۶	۸/۲۷۷	۲/۹۵۳	۰/ ۰۶۴
	درون گروه	۴۴/۸۵	۱۶	۲/۸۰۳		
	مجموع	۶۹/۶۸	۱۹			



نمودار۲. تغییرات بیان ژن FGF2 در گروه‌های مختلف تحقیق

[Downloaded from ijca.ir on 2025-11-04]

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که عصاره گزنه و تمرینات هوازی بر سطح بیان ژن MMP2 و FGF2 در گروه‌های مختلف تاثیر معناداری ندارد. اگرچه افزایش غیرمعناداری در گروه تمرین مشاهده شد، ولی روند کاهشی در گروه های عصاره و ترکیبی محسوس‌تر بود؛ هر چند به سطح معناداری نرسید. امروزه درمان سرطان بیشتر از تومورهای اولیه روی بیماریهای متاستاتیک تمرکز دارد. اکنون ما می‌دانیم که گسترش تومور اولیه و متاستاز به اندامهای دور، بستگی به تشکیل رگهای خونی جدید دارد که باعث افزایش دسترسی اکسیژن و مواد مغذی به تومور می‌شوند. تومورهای جامد بزرگ شامل سلولهایی هستند که یک یا چند عامل آنژیوژنیک مانند فاکتور رشد فیبروبلاست پایه و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی را آزاد می‌کنند. بهترین استراتژی برای مهار آنژیوژنز، به‌جای جلوگیری از تولید یک عامل آنژیوژنیک خاص از سلولهای توموری توانایی سلول اندوتلیال را برای شرکت درروند آنژیوژنز را متوقف می‌کند، زیرا انعطاف پذیری جمعیت سلولهای تومور به طورکلی منجر به گسترش سلولها و تولید فاکتورهای رگ زایی دیگر می شود (۱۶).اگر آنژیوژنز یک عامل مهم در پیشرفت تومور باشد، آنگاه مسدود کردن آنژیوژنز باید مانع پیشرفت سرطان شود. الزم به ذکر است که تومورهای بدخیم همزمان چندین فاکتور رگزایی را ترشح می‌کنند. VEGF یک فاکتور رگزایی است که به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است. واضح است که اکثر مهارکننده‌های آنژیوژنز در حال حاضر در آزمایش‌های بالینی مسیر سیگنالینگ VEGF را هدف قرار می‌دهند. بسیاری از تومورها در ابتدا به درمان با هدف‌گیری VEGF تنها به دلیل فرار از تومور پاسخ می‌دهند. فرار از تومور به یک سلول توموری اشاره دارد که در پاسخ به مسدود شدن یک مسیر آنژیوژنیک باعث افزایش بیان عوامل متعدد آنژیوژنیک دیگر می‌شود. به عنوان مثال، تومورهایی که در معرض استراتژیهای ضد VEGF هستند، ممکن است FGF یا سایر عوامل آنژیوژنیک را تعدیل کنند (۱۷). آنژیوژنز بر پیش‌آگهی سرطانهای انسان تأثیر دارد. مطالعات متعددی همبستگی بین تولید عوامل آنژیوژنز و عود، متاستاز و پیش‌آگهی ضعیف در بیماران مبتلا به سرطان را نشان می‌دهند. بیماران مبتلا به سرطان کلیه با سطح بالایی از فاکتور آنژیوژنیک bFGF نسبت به بیماران با سطوح پایین bFGF در تومورهای اولیه، میزان بقای کمتری دارند. درنتیجه افزایش آنژیوژنز با توجه به تولید bFGF ممکن است منجر به افزایش پتانسیل متاستاتیک و درنتیجه کاهش بقای بیماران شود (۱۸). FGF ها خانواده‌ای از ۲۲ پروتئین هستند که توسط سلول‌های بنیادی ترشح می‌شوند و به میوسیت‌های قلبی و سلول‌های اندوتلیال عروقی آسیب می‌رسانند. FGF نشان داده است که باعث تحریک سلول‌های اندوتلیال، تکثیر، مهاجرت، مورفوژنز و بقا، تخریب ماتریس خارج سلولی با تحریک ترشح پروتئازها، مانند فعال کننده پلاسمینوژن و متالوپروتئینازها و بلوغ عروق می‌شود (۱۹). علاوه بر رگ زایی، FGF-2 در محافظت از قلب نقش دارد و تمایز غیر میوسیت‌های قلبی را به کاردیومیوسیت‌های عملکردی تنظیم می‌کند. فعالیت رگزایی FGF ها از طریق اتصال به گیرنده‌های سطح سلول، از جمله تیروزین کیناز FGFRs، اینتگرین‌ها و پروتئوگلیکان سولفات هپارین، از طریق مسیر Ras/MAP-kinase رخ می‌دهد. علاوه بر این فعالیت FGF-2 تا حدی غیرمستقیم است، زیرا فرآیند رگزایی با اثرات هم افزایی با مولکول‌های مختلف مرتبط با ماتریس خارج سلولی، مانند VEGF ها و سیتوکین‌ها و کموکاین‌های التهابی تعدیل می‌شود (۲۰).

در تحقیق حاضر سطوح MMP2 در گروه کنترل در مقایسه با سایر گروهها بالاتر بود. گودزالسکا و همکاران در پژوهشی به بررسی سطوح بیان ژن متالوپروتئیناز ماتریکس در سلولهای سرطانی پرداختند. نتایج نشان داد که سطوح MMP2 در سلول‌های سرطانی بیان افزایشی داشت که با نتایج تحقیق حاضر همسو است (۲۱). سطوح بیان ژن MMP2 در گروه‌های عصاره گزنه و ترکیبی (گزنه و تمرین هوازی) روند کاهشی داشت. یافته‌ها نشان می‌دهد که شاید MMP2 را بتوان به عنوان عوامل پیش‌آگهی سلول‌های سرطانی استفاده کرد. گیگانتی و همکاران در پژوهشی به بررسی فعالیت جسمانی بر سطوح MMP2 و MMP9 در افراد مبتلا به سرطان پستان پرداختند. نتایج این مطالعه نشان داد که سطوح MMP2 سرم توسط فعالیت جسمانی تعدیل می‌شود (۲۲). MMPهای در گردش در تجزیه ECM در سرطان‌زایی و بیماریهای قلبی عروقی نقش دارند. MMP ها فعال‌سازی فاکتورهای رشد، سایتوکین‌ها و رگزایی را تعدیل می‌کنند و سازگاری فیزیولوژیکی با ورزش را تسهیل می‌کنند (۲۳). با این حال، سطوح بالای استرس مکانیکی، مانند تحریک ناشی از تمرینات فیزیکی زیاد، ممکن است تولید موضعی MMP ها را در ماهیچه‌های اسکلتی فعال کند. رولمن و همکاران (۲۴) گزارش کردند که یک جلسه تمرین باعث فعال شدن MMP-9 شده و باعث افزایش قابل توجه غلظت سرمی MMP-9 می‌شود. کادوگلو و همکاران (۲۵) نشان دادند که ورزش سطح سرمی MMP-9 را کاهش می‌دهد،

[Downloaded from ijca.ir on 2025-11-04]

اما سطح MMP-2 را در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 کاهش نمی‌دهد. مطالعات اضافی عملکرد گردش MMP-2 و MMP-9 را در بیماران BC بررسی کرده است. نتایج نشان داد افزایش بیان و فعالیت MMP-9 در تومورهای بدخیم و افزایش فعالیت MMP-2 در تومورهای بدخیم که بیان گیرنده استروژن بالا را نشان می‌دهند. این مطالعات نشان می‌دهد که سطح سرمی MMP-2 یا 9- ممکن است نشانگرهای مفیدی برای مرحله‌بندی و پیش‌آگهی باشد (۲۶). قبلاً نشان داده شده بود که تمرینات استقامتی غلظت MMP-9 و تمرینات هوازی باعث کاهش سطح پلاسمایی MMP-2 در افراد دارای شرایط پاتولوژیک می‌شود (۲۷). اورسو و همکاران (۲۸) مشاهده کردند که تغییرات در سطح سرمی MMP -2 و 9- به رژیم‌های مختلف تمرینی وابسته است. مطالعه قبلی ما در مورد ورزش در بیماران به درک اثرات تعدیل کننده ورزش بر تنظیم MP-2 و MMP-9 کمک کرد. نشان داده شد که سایتوکاین‌های مشتق شده از ماهیچه ها پس از یک برنامه تمرینی آزاد می‌شوند، در حالی که استرس اکسیداتیو را کاهش می دهند (۲۹). تغییرات در سطح سرمیMMP ممکن است تأثیر ورزش بر تولید مولکول‌های التهابی را منعکس کند. این فرضیه وجود دارد که ورزش باعث کاهش رادیکال‌های آزاد و افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌شود که ممکن است بر شرایط التهابی تأثیر گذاشته و متعاقباً غلظت سرمی MMP را تغییر دهد. اثرات مختلف ورزش مشاهده شده بر سطح سرمی MMP-2 و 9- ممکن است با پاسخ های متفاوت وابسته به دوز به فعالیت بدنی مرتبط باشد(30). از طرفی آنزیمهای انعقادی در فعال شدن MMP-2 نقش دارند، به عنوان مثال، پلاسمینوژن اوروکیناز، پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل می کند، که باعث رشد و رگ زایی تومور می‌شود، ECM و غشای پایه را تخریب می کند و pro-MMP ها را فعال می‌کند (۳۱). MMP ها و فعال کننده‌های پلاسمینوژن اوروکیناز در تهاجم تومور و متاستاز نقش دارند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که MMP-2 در گروه کنترل سرطانی افزایش دارد. این نتایج ممکن است به دلیل افزایش بیان فعال کننده پلاسمینوژن اوروکیناز باشد، زیرا نشان داده شده است که ورزش فعالیت فیبرینولیتیک پلاسما را افزایش می‌دهد. علاوه بر این ورزش جامع با افزایش بیان فعال کننده پلاسمینوژن در پلاسما (۳۲) همراه است و ترومبین و پلاسمین تحریک شده توسط ورزش قبلاً در افراد سالم که به مدت طولانی‌تری ورزش می‌کردند، مشخص شد (۳۳). تمرینات بدنی طولانی مدت با تغییرات متعدد در هموستاز خون همراه است و سطوح بالاتری از آمادگی هوازی با افزایش فعالیت فیبرینولیتیک همراه است، در حالی که فعال شدن MMP -2 توسط مهار کننده‌های پلاسمین مهار می‌شود (۳۴). اینتگرین‌های فعال بیان MMPها را تقویت می کنند که ماتریس خارج سلولی را تخریب می‌کند تا محصولات تخریب شده‌ای مانند کلاژن و فیبرونکتین تولید کند. این محصولات به عنوان لیگاند برای اینتگرین‌های متعدد عمل می کنند که اثرات آنها را روی رگ‌زایی و تهاجم تومورها تقویت می‌کند. فیبریل کلاژن تخریب شده توسط MMP-1 و MMP-2 به عنوان یکلیگاند برای اینتگرین $\alpha v\beta 3$ عمل می‌کند، در حالی که فیبرونکتین به عنوان یک لیگاند برای اینتگرین $\alpha 5\beta 1$، در مرحله رشد ملانوم عمل می‌کند (۳۵). اتصال این لیگاندها به اینتگرینهای مربوطه آبشارهای سیگنالینگ مورد نیاز برای تبدیل بدخیم ملانوسیتها را فعال می‌کند و بیان MMP را در این سلولها تحریک می‌کند، در نتیجه تهاجم آنها را افزایش داده و باعث هضم ماتریس بیشتر می‌شود. مطالعات بر روی مدل‌های موش نشان داده است که آنها هر دو عامل آنژیوژنز تومور ناشی از VEGF و عامل رشد فیبروبلاست ((FGF 2- را تعدیل می‌کنند (۳۶). مهارکننده‌های MMP به عنوان تک درمانی یا در ترکیب با شیمی درمانی نتایج امیدوارکننده‌ای از جمله حداقل عوارض جانبی را در مدل‌های پیش بالینی ملانوم به همراه داشت. در واقع، MMP ها دارای دو نقش ضد رگ‌زایی و ضد حساسیت‌زایی هستند که به پیچیدگی هدف قرار دادن آنها با یک درمان موثر می‌افزاید (۳۷).

نتیجه‌گیری

نتایج نشان داد که احتمال دارد گزنه فعالیت آنژیوژنیک و میزان فاکتور پیش‌آگهی سرطان را در موش‌های مبتلا به سرطان ملانوما کاهش دهد.

سپاسگزاری

به این وسیله از زحمت‌های دکتر حسین عابد نطنزی که در اجرای این کار گروهی با ما همکاری نمودند تشکر می‌نماییم.

[Downloaded from ijca.ir on 2025-11-04]

References

1. Jena J, Ranjan R, Ranjan P, Sarangi MK. A Study on Natural Anticancer Plants. Int J PharmaceutChem Sci. 2012 Jan; 1(1): 365-8.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. CA CANCER J CLIN. 2015 Jan; 65(1):5- 29 https://doi.org/10.3322/caac.21254
3. Esther E, Salina MT. A new understanding in the epidmiology of melanoma. Expert Rev Anticancer. 2010; 10 (11): 1811-23 https://doi.org/10.1586/era.10.170
4. David A. Kirchar DA, Mark R, et al. Melanoma brain metastasis mechanisms models and medicine. J MolSci. 2016; 17 (7): 1-29 https://doi.org/10.3390/ijms17091468
5. FolkmanJ.Fundamentalconceptsoftheangiogenic process. CurrMol Med. 2003; 3(7): 643-51 https://doi.org/10.2174/1566524033479465
6. Cross MJ, Claesson-Welsh L. FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition. Trends Pharmacol Sci. 2001; 22(4): 201-207 https://doi.org/10.1016/S0165-6147(00)01676-X
7. Rajabi M, Mousa SA. The role of angiogenesis in cancer treatment. Biomedicines. 2017; 5(2): 34 https://doi.org/10.3390/biomedicines5020034
8. Na H-K, Oliynyk S. Effects of physical activity on cancer prevention. Ann N Y Acad Sci. 2011; 1229: 176-83 https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06105.x
9. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. J Appl Physiol. 2004; 96: 2249-56 https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01210.2003
10. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux T, et al. Cytokine 2011; 55: 274-9. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.04.007
11. Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. Brain Behav Immun. 2011; 25: 811-6 https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.02.010
12. McIlwain DR, Berger T, Mak TW. Caspase functions in cell death and disease. Cold Spring HarbPerspect Biol. 2013; 5:a008656 https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008656
13. Favaloro B, Allocati N, Graziano V, Di Ilio C, De Laurenzi V. Role of apoptosis in disease. Aging (Albany NY). 2012; 4:330-349.. https://doi.org/10.18632/aging.100459
14. Pal SK, Shukla Y. Herbal medicine: current status and the future. APJCP. 2003 Jul; 4(4): 281-8
15. Flanagan L, Meyer M, Fay J, Curry S, Bacon O, Duessmann H, John K, Boland KC, McNamara DA, Kay EW, Bantel H, Schulze-Bergkamen H, Prehn JH. Low levels of caspase-3 predict favourable response to 5FU-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: caspase-3 inhibition as a therapeutic approach. Cell Death Dis. 2016; 7:e2087 https://doi.org/10.1038/cddis.2016.7
16. Taghizadeh E, Jahangiri S, Rostami D, Taheri F, Renani P, Taghizadeh H, et al. Role of E6 and E7 Human Papillomavirus Proteins in Molecular Pathogenesis of Cervical Cancer. Current protein & peptide science. 2019 https://doi.org/10.2174/1389203720666190618101441
17. Lee J-W, Yang DH, Park S, Han H-K, Park J-W, Kim BY, et al. Trichostatin A resistance is facilitated by HIF1α acetylation in HeLa human cervical cancer cells under normoxic conditions. Oncotarget. 2018; 9(2): 2035 https://doi.org/10.18632/oncotarget.23327
18. Abdollahi A, Folkman J. Evading tumor evasion: current concepts and perspectives of anti-angiogenic cancer therapy. Drug Resistance Updates. 2010;13(1- 2):16-28 https://doi.org/10.1016/j.drup.2009.12.001
19. Tanaka M, Yonemitsu Y, Higashi Y, Murohara T. Eds.;. Fibroblast growth factor in extremities. In Therapeutic Angiogenesis. Springer Singapore. 2017; pp: 145-158 https://doi.org/10.1007/978-981-10-2744-4_10
20. Shoeibi S, Mozdziak P, Mohammadi S. Important signals regulating coronary artery angiogenesis. Microvasc Res. 2018; 117: 1-9 https://doi.org/10.1016/j.mvr.2017.12.002
21. Goździalska A, Wojas-Pelc A, Drąg J, Brzewski P, Jaśkiewicz J, Pastuszczak M. (). Expression of metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in basal-cell carcinoma. Molecular biology reports. 2016; 43(10) : 1027-1033 https://doi.org/10.1007/s11033-016-4040-9
22. Giganti MG, Tresoldi I, Sorge R, Melchiorri G, Triossi T, Masuelli L, et al. Physical exercise modulates the level of serum MMP-2 and MMP-9 in patients with breast cancer. Oncology letters. 2016; 12(3): 2119-2126 https://doi.org/10.3892/ol.2016.4887

[Downloaded from ijca.ir on 2025-11-04]

23. Carmeli E, Haimovitch TG, Nemcovsky CE. Expression of matrix metalloproteinase 2 and heat shock protein-72 in immobilized muscle in rats. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2006; 6: 96-102 https://doi.org/10.1100/tsw.2006.107
24. Rullman E, Olsson K, Wagsater D, Gustafsson T. Circulating MMP-9 during exercise in humans. Eur J ApplPhysiol. 2013; 113: 1249-1255 https://doi.org/10.1007/s00421-012-2545-z
25. Kadoglou NP, Vrabas IS, Sailer N, Kapelouzou A, Fotiadis G, Noussios G, et al. Exercise ameliorates serum MMP-9 and TIMP-2 levels in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2010; 36: 144-151 https://doi.org/10.1016/j.diabet.2009.11.004
26. Jinga DC, Blidaru A, Condrea I, Ardeleanu C, Dragomir C, Szegli G, et al. MMP-9 and MMP-2 gelatinases and TIMP-1 and TIMP-2 inhibitors in breast cancer: Correlations with prognostic factors. J Cell Mol Med. 2006; Vol 10: 499-510 https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2006.tb00415.x
27. Koskinen SO, Höyhtyä M, Turpeenniemi-Hujanen T, Martikkala V, Mäkinen TT, Oksa J, et al. Serum concentrations of collagen degrading enzymes and their inhibitors after downhill running. Scand J Med Sci Sports. 2001; 11: 9-15 https://doi.org/10.1034/j.1600-0838.2001.011001009.x
28. Urso ML, Pierce JR, Alemany JA, Harman EA, Nindl B. Effects of exercise training on the matrix metalloprotease response to acute exercise. Eur J ApplPhysiol. 2009; 106: 655-663 https://doi.org/10.1007/s00421-009-1063-0
29. Tresoldi I, Foti C, Masuelli L, Frajese GV, Rossi P, Modesti A, et al. Effects of dragon boat training on cytokine production and oxidative stress in breast cancer patients. A pilot study. Open J Immunol. 2014; 4: 22-29 https://doi.org/10.4236/oji.2014.41004
30. NascimentoDda C, DuriganRde C, Tibana RA, Durigan JL, Navalta JW and Prestes J: The response of matrix metalloproteinase-9 and -2 to exercise. Sports Med. 2015; 45: 269-278 https://doi.org/10.1007/s40279-014-0265-8
31. Roomi MW, Kalinovsky T, Rath M, Niedzwiecki A. Down-regulation of urokinase plasminogen activator and matrix metalloproteinases and up-regulation of their inhibitors by a novel nutrient mixture in human prostate cancer cell lines PC-3 and DU-145. Oncol Rep. 2011; 26: 1407-1413
32. Booth NA, Walker E, Maughan R and Bennett B. Plasminogen activator in normal subjects after exercise and venous occlusion: t-PA circulates as complexes with C1-inhibitor and PAI-1. Blood. 1987; 69: 1600-1604 https://doi.org/10.1182/blood.V69.6.1600.1600 https://doi.org/10.1182/blood.V69.6.1600.bloodjournal6961600
33. Small M, Simpson I, McGhie I, Douglas JT, Lowe GD, Forbes CD. The effect of exercise on thrombin and plasmin generation in middle-aged men. Haemostasis. 1987; 17: 371-376 https://doi.org/10.1159/000215772
34. Francis RM, Romeyn CL, Coughlin AM, Nagelkirk PR, Womack CJ and Lemmer JT. Age and aerobic training status effects on plasma and skeletal muscle tPA and PAI-1. Eur J ApplPhysiol. 2014; 114: 1229-1238 https://doi.org/10.1007/s00421-014-2857-2
35. Seftor RE. Role of the beta3 integrin subunit in human primary melanoma progression: multifunctional activities associated with alpha(v)beta3 integrin expression. Am J Pathol. 1998;153:1347-51 https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65719-7
36. Geissinger E, Weisser C, Fischer P, et al. Autocrine stimulation by osteopontin contributes to antiapoptoticsignalling of melanocytes in dermal collagen. Cancer Res. 2002; 62: 4820-8
37. Pavlaki M, Zucker S. Matrix metalloproteinase inhibitors (MMPIs): the beginning of phase I or the termination of phase III clinical trials. Cancer Metastasis Rev. 2003; 22: 177-203 https://doi.org/10.1023/A:1023047431869

[Downloaded from ijca.ir on 2025-11-04]