Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 34, No. 4, Winter 2024 ORIGINAL ARTICLE

# The effect of endurance training and consumption of nettle extract on the gene expression of caspase 8 and p53 in mice with melanoma

***Leila Mousavi[1], Alireza Barari[2], Asieh Abbassi Daloii[2], Hossein Abed Natanzi[3]***
*[1] PhD Student, 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]Assistant Professor, Department of Sport Physiology, Science and Research University, Islamic Azad University, Tehran, Iran*

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10 ]

[ DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.3.8 ]
[ DOI: 10.61186/iau.34.4.375 ]

## Abstract

**Background**: The aim of this study was to evaluate endurance training and nettle consumption on the expression of caspase 8 and p53 genes in mice with melanoma.
**Materials and methods**: The subjects included male Wistar rats that were randomly divided into 4 groups, including control, exercise, extract and exercise + extract, after two weeks of adjustment. Exercise program included 30 minute of running on a treadmill without incline at a speed of 16 meters per minute for the first week, and one meter per minute was added every week until it reached 22 meters per minute in the eighth week. One week after melanoma induction, the experimental group consumed 30 mg / kg / day of nettle ethanol extract orally for 8 weeks. RT PCR was used to evaluate gene expression.
**Results**: The use of nettle extract and endurance training significantly increased the level of caspase 8 and P53 in rats with melanoma in different groups (p=0.047, p=0.03, respectively). Also, there was a significant difference in the gene expression level of caspase 8 and p53 between the control group and train and extract groups (p=0.039, p=0.017, respectively).
**Conclusion**: The results showed that physical training and consumption of nettle extract could possibly be effective in the expression of p53 as an inhibitor and the expression of caspase-8 as a primer in apoptotic function and the treatment of melanoma cancer.
**Keywords**: *Endurance training, Apoptosis, P53, Melanoma cancer.*

**Cited as:** Mousavi L, Barari A, Abbassi Daloii A, Abed Natanzi H. The effect of endurance training and consumption of nettle extract on the gene expression of caspase 8 and p53 in mice with melanoma. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2024; 34(4): **375-384.**

**Correspondence to:** Alireza Barari
***Tel:*** *+98 9111277793*
***E-mail:*** alireza54.barari@gmail.com
**ORCID ID:** 0000-0001-5199463X
**Received:** 13 Nov 2021; **Accepted:** 1 Feb 2022

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۴، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۳، صفحات ۳۷۵ تا ۳۸۴

Original Article

# تاثیر تمرینات استقامتی و مصرف عصاره گزنه بر بیان ژن کاسپاز ۸ و p53 در موش‌های مبتلا به سرطان ملانوما

لیلا موسوی[۱]، علیرضا براری[۲]، آسیه عباسی دلویی[۲]، حسین عابد نطنزی[۳]

[۱] دانشجوی دکتری، 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]استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد علوم وتحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

## چکیده

**سابقه و هدف:** *هدف از تحقیق حاضر بررسی تاثیر تمرینات استقامتی و مصرف گزنه بر بیان ژن کاسپاز ۸ و p53 در موش های مبتلا به سرطان ملانوما بود.*

**روش بررسی:** *آزمودنی‌ها شامل موش‌های صحرایی نر ویستار بودند که پس از سازگاری دو هفته‌ای به صورت تصادفی به ۴ گروه شامل گروه-های: کنترل ، تمرین، عصاره و تمرین+عصاره تقسیم شدند. برنامه تمرین شامل ۳۰ دقیقه دویدن روی تردمیل بدون شیب و با سرعت ۱۶ متر در دقیقه برای هفته اول بود و هر هفته یک متر بر دقیقه اضافه شد تا در هفته هشتم به ۲۲ متر بر دقیقه رسید. یک هفته پس از القا سرطان ملانوما، گروه تجربی میزان ۳۰mg/kg/day عصاره اتانولی گیاه گزنه را به روش خوراکی و به مدت ۸ هفته مصرف کردند. برای اندازه گیری میزان بیان ژن از qRT-PCR استفاده شد.*

**یافته‌ها:** *مصرف عصاره گزنه و تمرینات استقامتی بر سطح کاسپاز ۸ وP53 در موش‌های مبتلا به سرطان ملانوما در گروه‌های مختلف افزایش معنی‌داری داشت (به ترتیب p= ۰/۰۴۷ و p= ۰/۰۳). همچنین تفاوت سطح بیان ژن کاسپاز ۸ وP53 بین گروه کنترل با گروه تمرین و عصاره (به ترتیب p= ۰/۰۳۹ و p= ۰/۰۱۷) معنی‌دار بود.*

**نتیجه‌گیری:** *نتایج نشان داد که تمرینات بدنی و مصرف عصاره گزنه احتمالا می‌تواند با بیان p53 به عنوان یک بازدارنده و بیان کاسپاز ۸ به عنوان آغازگر در عملکرد آپوپتوزی و درمان سرطان ملانوما موثر باشد.*

***واژگان کلیدی:*** *تمرینات استقامتی، آپوپتوز، P53، سرطان ملانوما.*

## مقدمه

سرطان یکی ازمشکلات اصلی سلامت در سراسر جهان و یکی ازمهم‌ترین علت مرگ و میر و بیماری درکودکان و بزرگسالان به شمار می‌رود. سرطان درانواع مختلفی بروز می‌کند و بالغ بر ۲۰۰ بیماری را شامل می‌شود (۱). ملانوما شدیدترین زیرمجموعه سرطان پوست است. داده‌های اپیدمیولوژیک اخیر از اروپا و ایالات متحده حاکی از افزایش نگران کننده میزان بروز ملانوما در چند دهه اخیر است (۲). آپوپتوز یا مرگ برنامه ریزی شده سلول، فرآیند مرگ فیزیولوژیک سلولی است که در شرایط طبیعی سبب حذف سلول‌های پیر، آسیب دیده، اضافی و مضر می‌شود و برای تکامل و هموستاز بافتی ضروری است. هرگونه اختلال در روند آپوپتوز منجر به بیماری می‌شود که می‌تواند ناشی از کاهش مرگ سلولی باشد که منجر به ایجاد و رشد سلول های سرطانی و یا اختلالات خود ایمنی می‌گردد (۳). رادیکال‌های آزاد ناشی از ورزش و تولید گونه-

آدرس نویسنده مسئول: آمل، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی، علیرضا براری (email: alireza54.barari@gmail.com)
ORCID ID: 0000-0001-5199463X
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۸/۲۲
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۱۱/۱۲

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.3.8 ]
[ DOI: 10.61186/iau.34.4.375 ]

های اکسیژن فعال به خوبی به اثبات رسیده است که ممکن است استرس اکسایشی به عنوان شرایطی که در آن تولید گونه‌های فعال اکسیژن افزایش یافته تعریف شود که در نتیجه آن به آسیب بافت‌های بدن منتهی می‌شود. در تحقیقات آمده است که استرس اکسیداتیو از طریق محصولات ژن‌های چرخه سلولی متفاوت مانند p53 در آپوپتوز نقش دارد (۳). P53 از ۳۹۳ امینواسید تشکیل یافته است که در پاسخ به طیف گسترده‌ای از استرس‌ها شامل آسیب DNA، فعالسازی انکوژن، هایپوکسی، محدودیت غذایی، عدم تعادل نوکلئوتید و سطح گونه‌های فعال اکسیژن فعال می‌شود (۴).

زمانی که سلول تحت فشار قرار می‌گیرد، تخریب p53 کاهش می‌یابد، در نتیجه تجمع سریع پروتئین p53 می‌تواند در تنظیم چرخه سلولی، تکثیر و تعمیر DNA، پاسخ استرس سلولی، تکثیر سلولی و آپوپتوز نقش داشته باشد (۵). مطالعات نشان دادند که p53 آپوپتوز را از طریق مکانیسم‌های وابسته به رونویسی (از طریق تنظیم بیان ژن فاکتور ۱ فعال کننده پپتیداز آپوپتوزیک که به فعال سازی کاسپاز ۹ و بیان ژن خانواده Bcl-2 کمک می‌کند) و مستقل از رونویسی (از طریق انتقال به میتوکندری که پتانسیل غشای میتوکندری را تغییر داده و به رهایی سیتوکروم c و تعامل با پروتئین‌های آنتی آپوپتوزیک Bcl-2 و Bcl-xL در غشای خارجی میتوکندری منتهی می‌شود) تنظیم می‌کند (۶). کاسپازها اجراکنندگان اصلی آپوپتوز هستند. تا به امروز دو مسیر پیام رسانی عمده آپوپتوز مشخص شده‌اند. نخست، مسیر وابسته به میتوکندری، که به نشانه‌های خارج سلولی و عوامل داخلی از قبیل آسیب DNA پاسخ می‌دهد. دومین مسیر آپوپتیک به وسیله اعضای خانواده بزرگ گیرنده‌های مرگ به واسطه فعالسازی کاسپاز ۱ تحریک می‌شود. اکثر داروهای ضدسرطان، آپوپتوز را از مسیر میتوکندریایی تحریک می‌کنند (۷). کاسپازها، پروتئازهایی هستند که به عنوان آغازکننده‌ها و اجراکننده‌های ضروری فرآیند آپوپتیک ایفای نقش می‌کنند. به صورت کلاسیک، آبشار کاسپازی به وسیله شکستن کاسپازهای به اصطلاح آغازگر (کاسپاز ۲، کاسپاز ۸، کاسپاز ۹ و کاسپاز ۱۰) به احتمال زیاد به واسطه اتوپروتئولیز آغاز می‌شود. کاسپازهای آغازگر به نوبه خود، کاسپازهای اجراکننده (کاسپازهای ۸، ۶ و ۷) را شکسته و فعال می‌کنند که به فرآیند آپوپتوز منجر می‌گردد (۸). کاسپاز۸ یکی از مهم‌ترین پروتئازهای اجراکننده در مسیر شناخته شده آپوپتوز است. کاسپاز ۸ تا زمانی که کاسپازهای آغازگر به وسیله پروتئولیز مستقیم فعالش می‌کنند، به صورت خاموش باقی می‌ماند. کاسپاز -۸ فعال شده، مهارکننده DNase فعال کننده کاسپاز را می‌شکند و به مرگ سلولی منجر می‌شود. فعال شدن کاسپاز -۸ درشرایط هیپوکسیک در چندین گونه سلول از قبیل میوسیت‌های بطنی، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های سنگفرشی کارسینومای ریه نشان داده شده است (۹). رهایش عوامل آپوپتوزی از میتوکندری به سیتوزول، موجب فعال‌سازی پروکاسپاز ۸ و سپس کاسپاز ۸ به عنوان کاسپاز آغازگر آپوپتوز در مسیر میتوکندریایی می‌شود. این روند در نهایت موجب فعال‌سازی کاسپاز ۳ به عنوان کاسپاز اجرایی و فصل مشترک همه مسیرهای آپوپتوزی می‌گردد. کاسپازها پس از فعال شدن، بسیاری از پروتئین‌های حیاتی سلولی را هیدرولیز و تجزیه می‌کنند و باعث ورود سلول به مرحله غیر قابل برگشت مرگ سلولی می‌شوند (۱۰). همچنین مک میلان و همکارانش گزارش کردند که شش هفته تمرینات استقامتی موجب کاهش بیان پروتئین AIF، رهایش سیتوکروم c و قطعه قطعه شدن DNA در عضله نعلی موش‌های صحرایی تمرین کرده شد (۱۱). در رابطه با کاسپاز ۹ نیز هوانگ و همکارانش عنوان کردند که ۱۲ هفته تمرین هوازی موجب کاهش معنی‌دار بیان کاسپاز ۹ در موش‌های تمرین کرده شد (۱۲).

بنابراین پژوهشگران همواره به دنبال اتخاذ راهکارهای مناسب برای پیشگیری از آپوپتوز و بیماریهای مختلف عضلانی مرتبط با آن هستند. در دهه اخیر، تأثیر فعالیت‌ها و تمرینات ورزشی بر آپوپتوز مورد علاقه محققان حوزه ورزش قرارگرفته است (۱۳). امروزه فعالیت بدنی منظم به عنوان ابزاری در ارتقاء سلامت بافت‌های بدن و بهبود دستگاه دفاعی آنتی اکسیدانی مطرح است 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. دراین زمینه، تعدادی ازمحققان عنوان کردند که یک جلسه فعالیت ورزشی شدید تا ۴۸ ساعت می‌تواند موجب تسریع درفرآیند آپوپتوز شود (۱۴). این درحالی است که برخلاف تمرینات بدنی، انجام تمرینات بدنی با شدت متوسط و مداوم احتمالاً موجب کاهش آپوپتوزدربافتهای مختلف می شود (۱۴). تمرین و فعالیت بدنی منظم می‌تواند خطر آسیب دیدگی، استرس اکسایشی و واکنش‌های التهابی از آشفتگی-های مکانیکی و اکسیدانی را کاهش دهد (۱۵).

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.3.8 ]
[ DOI: 10.61186/iau.34.4.375 ]

همچنین نشان داده شده که یک سری از ترکیبات طبیعی از جمله گیاهان باعث القاء مسیرهای آپوپتوزی می‌شوند که در سلول‌های سرطان مهار شده‌اند. توانایی القاء آپوپتوز در سلول-های سرطانی و توقف تکثیر این سلول‌ها موضوع بسیاری از تحقیقات ایمونوفارماکولوژی است. از جمله علل اصلی بروز سرطان‌ها می‌توان به تأثیر عوامل محیطی در ایجاد جهش و تغییرات ژنتیکی مسئول بروز بدخیمی‌ها اشاره کرد (۱۶). فرآورده‌های طبیعی به ویژه گیاهان دارای پتانسیل بالایی برای ساخت ترکیبات دارویی هستند. بسیاری از داروهای ضدسرطانی که سنتز شده‌اند، ازجمله تاکسان‌ها، وینکاآلکالوئیدها، پودوفیلوتوکسین‌ها و کامپتوتسین‌ها ازترکیبات گیاهی مشتق شده‌اند و برای درمان سرطان‌های مختلف متاستاتیک و غیرمتاستاتیک استفاده می‌شود (۱۷). از گیاهان دارویی می‌توان به گیاه گزنه اشاره کرد که دارای حدود ۵۰۰ گونه است. گزنه دارای تانن، موسیلاژ، نوعی ماده مومی، اسیدفورمیک، فیتوسترین، نیترات پتاسیم و کلسیم، ترکیبات آهن، نوعی گلوکوزید با اثر قرمزکننده پوست است (۱۸). پژوهش حاضر به دنبال پاسخ به این سوال است که آیا هشت هفته تمرینات استقامتی همراه با مصرف عصاره گزنه می‌تواند بر بیان ژن کاسپاز ۸ و p53 در موش های مبتلا به سرطان ملانوما تاثیر گذار باشد.

## مواد و روشها

آزمودنی‌های این طرح پژوهشی شامل موش‌های صحرایی نر بالغ ۸-۶ هفته‌ای ویستار با میانگین وزن اولیه ۳۰۰ تا ۳۵۰ گرم بودند. این حیوانات پس از خریداری از انستیتو پاستور تهران 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 و هر گروه ۸ سر موش تقسیم شدند: ۱- کنترل (سرطانی)، ۲- تمرین (سرطانی)، ۳- گزنه (سرطانی) و ۴- تمرین + گزنه(سرطانی). پس از انتقال حیوانات به آزمایشگاه در قفس‌هایی از جنس پلی کربنات شفاف به ابعاد ۱۵ × ۲۶/۵ × ۴۲ ، دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتیگراد، رطوبت ۵ ± ۵۵ درصد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ با تهویه مناسب نگهداری شدند. همچنین حیوانات در طی پژوهش از غذای پلت ساخت شرکت بهپرور کرج روزانه به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن(با توجه به وزن کشی هفتگی) تغذیه شدند و به صورت آزاد از طریق بطری-هایی به آب مصرفی دسترسی داشتند. پوشال مصرفی جهت استفاده در بستر قفس نگهداری حیوانات، خاک اره درشت از جنس چوب نرات ( با رنگ روشن بدون گرد و خاک ) در نظرگرفته شد که به ارتفاع ۳ تا ۵ سانتی متر از کف قفس قرار داده شد و دو بار در هفته در تمام دوره پژوهش تعویض انجام می‌شد. در تمام مراحل پژوهش، آب مورد نیاز حیوان به صورت آزاد در اختیار آن‌ها قرار داده می‌شد. تمامی مراحل نگهداری و کشتار موش‌ها براساس کمیته اخلاقی حیوانات مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه شهید بهشتی انجام شد. از آنجا که موش‌های آزمایشگاهی به بیماری‌های تنفسی بسیار حساس هستند، از این رو تهویه مناسب برای جلوگیری از تجمع آمونیاک حاصل از ادرار حیوانات در محل نگهداری قرار داده شد. تمرین ورزشی چهار روز بعد از شروع مکمل دهی به مدت شش هفته، هفته‌ای ۵ جلسه بر روی تردمیل انجام شد. موش‌ها در گروه تمرین به منظور آشنا سازی 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 تثبت با سرعت ۲۸ متربر دقیقه و به مدت یک ساعت ادامه یافت.

جهت کشت سلول‌های تومور ملانوما، سلول‌های B16F10 از انیستیتو پاستور ایران خریداری شدند. این سلول‌ها به دلیل یکسان بودن نوع سلول با گونه موش موردمطالعه انتخاب شدند. سلول‌ها در محیط کشت M199 کشت داده شدند و و زمانی که تراکم سلول به ۸۰ درصد رسید، برای تزریق به موش آماده شدند. تعداد سلول‌های زنده قبل از تزریق با رنگ آمیزی تریپان بلو شمارش شد.

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

| Gene | Forward | Reverse |
|---|---|---|
| Casp8 | 5’- CCCAAGAGGAACAGCGATAAG -3’ | 5’-GGTCGATGGTGGTGTCAAAG -3’ |
| *P53* | CCTCAGCATCTTATCCGAGTGG | TGGATGGTGGTACAGTCAGAGC |

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.3.8 ]
[ DOI: 10.61186/iau.34.4.375 ]

به موش‌های مورد نظر در روز مطالعه، $10^6$سلول ملانوما به صورت زیر جلدی در پهلوی چپ تزریق شد (۱۹).

مقداری از ساقه و برگ گیاه گزنه را پس از برش به قطعات کوچک جمع آوری و شستشو داده، سپس در هوای آزاد خشک کرده و با دستگاه به صورت پودر در آمد. 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 4003 ساخت شرکت Heiodolf آلمان) با دمای ۴۵ درجه سانتیگراد و فشار خلا mbar۶۵ و دور ۲۰ rpm قرار داده شد. برای تهیه محلول، عصاره آبی گیاه گزنه را در آب مقطر حل کرده و برای آنکه کاملا حل شود و محلولی رقیق و صاف بدست آید ان را داخل لوله فالکون و روی ورتکس قرار دادیم به نحوی که محلول بدست امده 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 ۸ هفته و به مقدار ۳۰ میلی گرم روزانه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند.

**نحوه اجرا و گردآوری اطلاعات پژوهش**

۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه فعالیت استقامتی نمونه‌گیری انجام شد. موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰mg/kg) و زایلوزین (۵,۳g/kg) بیهوش و به منظور خون گیری از محفظه خارج و به روی میز جراحی انتقال داده شدند. جهت خون گیری آزمودنی‌ها به پشت روی میز آزمایشگاه ثابت و با استفاده از سرنگ ۵ سی سی بعد از برش شکم به صورت مستقیم از بطن راست حیوانات خون گیری انجام شد. خون جمع آوری شده با سرعت ۳۰۰۰ دور در ثانیه سانتریفوژ و پس از جداسازی سرم و پلاسما، بافت‌های موردنظر برداشته شد و در تانک ازت ۸۰- درجه فریز شد. سپس بافت‌ها برای نگهداری به آزمایشگاه بیمارستان خاتم النبیاء تهران انتقال داده شدند و تا زمان اجرای پروتکل آزمایشگاهی مورد نظر نگهداری شدند. برای بررسی بیان ژن‌ها از تکنیک Real time PCR توسط دستگاه Rotor Gene 6000 (Corbett Research, Australia) با تعداد ۴۰ سیکل استفاده شد. پرایمرهای ۳ ژن به همراه ۱ ژن کنترل یا رفرانس GAPDH (glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase) طراحی شد و برای سنتز به شرکت سیناکلون سفارش داده شد (جدول ۱). برای PCR از 2x master mix buffer، ترکیب پرایمر forward و reverse، cDNA و آب تزریقی استفاده شد. ترکیب حاصله به میزان ۱۰ مایکرولیتر در ویال مخصوص دستگاه کوربت تهیه شد و سپس در روتر دستگاه قرار گرفت. میزان سطح mRNAs هر یک از ژن‌ها به طور نسبی در مقایسه با میزان سطح mRNAs ژن GAPDH محاسبه شد.

**تحلیل آماری**

توصیف کمی داده‌ها با استفاده ازشاخص‌های پراکندگی مرکزی از قبیل میانگین و انحراف استاندارد انجام شد و جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو ویلک و بررسی تجانس واریانس‌ها از آزمون لوین استفاده شد. همچنین برای بررسی تغییرات معنی‌داری هریک ازمتغیرهای تحقیق، بین گروه‌های مختلف از روش آنالیز واریانس یکطرفه و در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار آماری از آزمون تعقیبی توکی در برنامه ANOVA جهت تعیین محل اختلاف بین گروهی استفاده شد. سطح معنی‌داری برای تمام محاسبات $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزارSPSS نسخه ۲۰ انجام شد.

## یافته‌ها

داده‌های حاصل از متغیرهای تحقیق برای ۴ گروه در قالب جدول ۲ به صورت توصیفی آورده شده است.

**جدول ۲.** میانگین و انحراف معیار مربوط به متغیرهای تحقیق

| متغیر | کاسپاز ۸ | P53 |
|---|---|---|
| کنترل | ۴/۴۱±۰/۹۳ | ۴/۹۹±۰/۶۵ |
| تمرین | ۷/۰۱±۲/۰۶ | ۷/۸۴±۲/۱ |
| عصاره | ۶/۰۵±۱/۷ | ۷/۷۹±۲/۱۵ |
| تمرین + عصاره | ۷/۷۸±۲/۱۸ | ۱۰/۷۴±۴/۳۷ |

میانگین و انحراف معیار مربوط به سطح بیان ژن کاسپاز ۸ در گروه‌های مختلف مورد مطالعه نشان داد که کمترین غلظت کاسپاز ۸ در گروه کنترل و بیشترین سطوح آن در گروه‌های تمرین و تمرین-عصاره مشاهده شد. همچنین نتایج نشان داد که کمترین غلظت P53 در گروه کنترل و بیشترین سطوح آن در گروه تمرین-عصاره مشاهده شد. نمودارهای ۱ و ۲ تغییرات بیان ژن کاسپاز ۸ و تغییرات بیان ژن P53 را در گروه‌های مختلف تحقیق نشان می‌دهند.

تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد بیان ژن کاسپاز ۸ و p53 در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل روند افزایشی داشت (به ترتیب

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.3.8 ]
[ DOI: 10.61186/iau.34.4.375 ]

p=۰/۰۴۷، p=۰/۰۳) (جدول‌های ۳ و ۴). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که این تغییرات افزایشی بیان ژن کاسپاز ۸ و p53 فقط در گروه تمرین+عصاره نسبت به گروه کنترل معنی‌دار است (به ترتیب p=۰/۰۳۹، p=۰/۰۱۷) و در سایر گروه‌ها علیرغم افزایش به سطح معنی‌داری نرسید.

تحلیل واریانس دوراهه نیز در جدول‌های ۵ و ۶ مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که مقادیر کاسپاز ۸ و p53 بین گروه عصاره و تمرین معنی‌دار است.

همچنین نتایج یافته‌ها در جدول ۷ نشان داد که همبستگی معنی‌داری بین کاسپاز ۸ و p53 فقط در گروه عصاره وجود دارد.

## بحث

پیشرفت‌های اخیر در زمینه تشخیص‌های مولکولی و سلولی سبب شناسایی فاکتورهایی شده است که منجر به کاهش پیشرفت و سرعت سلول‌های سرطانی می‌گردند. پروتئین سرکوبگر تومور P53 یکی از آنهاست که به عنوان مهارکننده تومور معرفی شد.

**جدول ۳.** نتایج آزمون تحلیل واریانس مربوط به بیان ژن کاسپاز ۸ در گروه‌های مختلف

| متغیر | | مجموع مجذورات | درجات آزادی | میانگین مجذورات | نسبت F | سطح معنی‌داری |
|---|---|---|---|---|---|---|
| کاسپاز ۸ | بین گروه‌ها | ۳۱/۷۳۴ | ۳ | ۱۰/۵۷۸ | ۳/۳۰۵ | ۰/ ۰۴۷ |
| | درون گروه | ۵۱/۲۰۹ | ۱۶ | ۳/۲۰۱ | | |
| | مجموع | ۸۲/۹۴۳ | ۱۹ | | | |

**جدول ۴.** نتایج آزمون تحلیل واریانس مربوط به بیان ژن P53 در گروههای مختلف

| متغیر | | مجموع مجذورات | درجات آزادی | میانگین مجذورات | نسبت F | سطح معنی‌داری |
|---|---|---|---|---|---|---|
| P53 | بین گروه‌ها | ۸۲/۸۴۹ | ۶ | ۲۷/۶۱۶ | ۳/۸۵۳ | ۰/ ۰۳ |
| | درون گروه | ۱۱۴/۶۶۶ | ۱۶ | ۷/۱۶۸ | | |
| | مجموع | ۱۹۷/۵۳۵ | ۱۹ | | | |

**جدول ۵.** یافته‌های حاصل از مداخله عوامل مختلف (عصاره، تمرین و اثر تعاملی) بر سطح کاسپاز ۸ در گروه‌های مختلف

| عامل مداخله‌ای | مجذور مربعات | میانگین مربعات | مقدار F | مقدار P |
|---|---|---|---|---|
| عصاره | ۰/۰۰۶ | ۰/۰۰۶ | ۰/۰۰۱ | ۰/۹۷۱ |
| فعالیت | ۲/۷۸۵ | ۲/۷۸۵ | ۰/۵۹۴ | ۰/۴۵۱ |
| اثر تعاملی عصاره و تمرین | ۶۰/۳۹۸ | ۶/۰۴ | ۲/۲۸۴ | ۰/۰۱۳ |

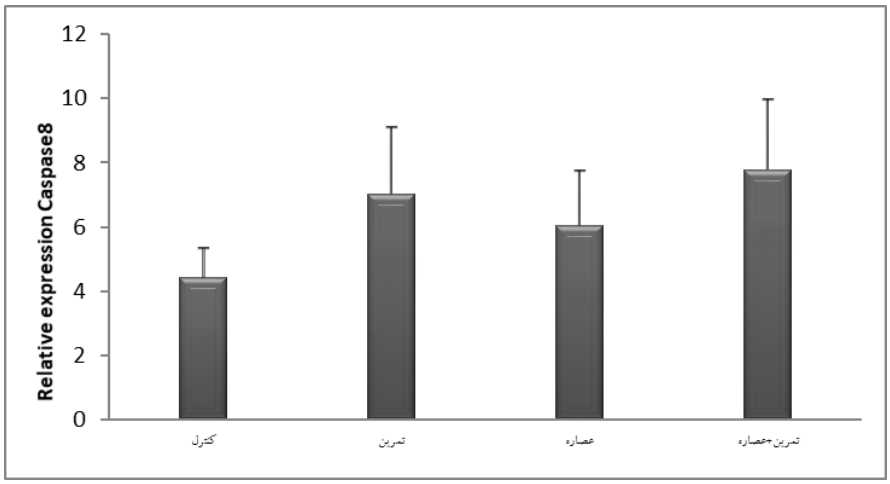
**جدول ۶.** یافته‌های حاصل از مداخله عوامل مختلف (عصاره، تمرین و اثر تعاملی) بر سطح P53 در گروه‌های مختلف

| عامل مداخله‌ای | مجذور مربعات | میانگین مربعات | مقدار F | مقدار P |
|---|---|---|---|---|
| عصاره | ۰/۲۱۸ | ۰/۲۱۸ | ۰/۱ | ۰/۸۵۳ |
| فعالیت | ۳/۰۵۶ | ۳/۰۵۶ | ۰/۷۹۷ | ۰/۶۳۲ |
| اثر تعاملی عصاره و تمرین | ۵۴/۲۶۵ | ۸/۰۶ | ۴/۷۵۶ | ۰/۰۰۴ |

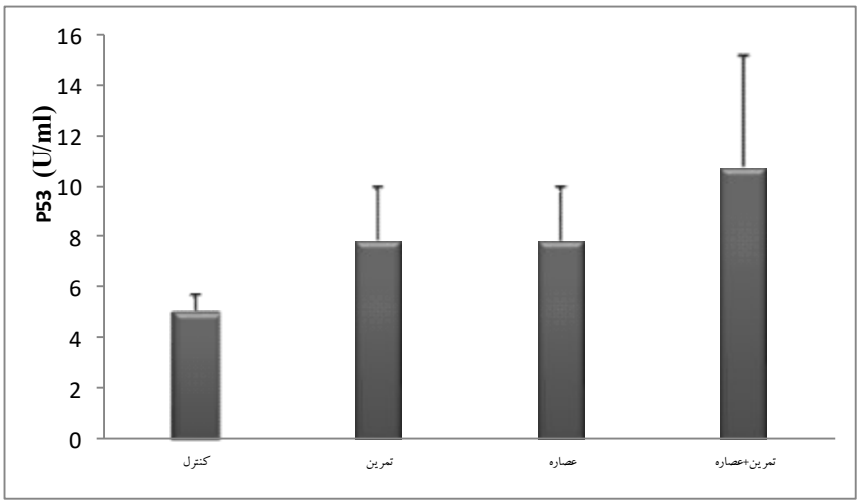
**جدول ۷.** همبستگی پیرسون‌بین سطوح کاسپاز ۸ و p53

| | ضریب همبستگی و مقدار معنی‌داری | |
|---|---|---|
| عصاره | ضریب همبستگی (r) | ۰/۹۷۰ |
| | مقدار معنی‌داری (P) | ۰/۰۰۶ |
| تمرین | ضریب همبستگی (r) | ۰/۲۸۵ |
| | مقدار معنی‌داری (P) | ۰/۶۴۲ |
| تمرین+عصاره | ضریب همبستگی (r) | ۰/۴۴۸ |
| | مقدار معنی‌داری (P) | ۰/۴۵۰ |

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.3.8 ]
[ DOI: 10.61186/iau.34.4.375 ]




**نمودار ۱.** تغییرات بیان ژن کاسپاز ۸ در گروه‌های مختلف تحقیق




**نمودار ۲.** تغییرات بیان ژن P53 در گروههای مختلف تحقیق

P53 سیکل سلولی و مسیرهای بازسازی DNA را به عنوان بخشی از عملکرد صریح و مهم آن در حفظ پایداری ژنوم تنظیم می‌کند. P53 در تنظیم چرخه سلولی، پیری، آپوپتوز و ثبات ژنوم فعال است. ژن P53 روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۱۷ قرار دارد و ایجاد اختلال و یا غیر فعال شدن پروتئین P53، منجر به بروز سرطان می‌گردد(۲۰). در پژوهشی نشان داده شد مسیرهای ژنتیکی که توسط P53 طی فعالیت‌های ورزشی تنظیم می‌شود، ممکن است به تشریح مشاهدات اپیدمیولوژیک مرتبط با آمادگی قلبی تنفسی و سرطان کمک کند. یافته‌های بیشتر این مسیرهای مولکولی در میان مطالعات انسانی ممکن است پیشرفت استراتژی‌های جدید پیش گیری از سرطان را توسعه دهد (۲۱). همچنین این نتایج نشان داد که P53 می‌تواند در ژن‌هایی که در هماهنگ کردن دو مسیر اصلی تولید انرژی متابولیسم هوازی فعالیت می‌کنند دخالت کند، اما این که چگونه این عمل برای حفظ پایداری ژنوم بوده، کمتر روشن است و نشان داده شده بهبود متابولیسم هوازی توسط P53 که به عنوان یک سرکوب کننده تومور عمل می‌کند، ممکن است بینش برای راهبردهای پیشگیری از سرطان در آینده ارائه دهد (۲۱).

تحلیل داده ها نشان داد که مصرف عصاره گزنه و تمرینات استقامتی بر سطح P53 در موشهای مبتلا به سرطان ملانوما در گروه‌های مختلف افزایش معنی‌داری دارد (p=۰/۰۳). همچنین با استفاده از آزمون تعقیبی توکی نشان داده شد، تفاوت سطح تغییرات بیان ژن P53 بین گروه کنترل با گروه تمرین+عصاره معنی‌دار است (p=۰/۰۱۷). نتایج پژوهش اصغری و همکارانش نشان داد که ۸ هفته تمرین ترکیبی، منجر به افزایش معنی‌دار در توان هوازی، سطح پروتئین سرکوبگر تومور P53 و کاهش معنی‌دار نمایه توده بدنی در

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.3.8 ]
[ DOI: 10.61186/iau.34.4.375 ]

مردان مبتلا به سرطان پروستات شد که با نتایج تحقیق حاضر همسو است (۲۲). عملکرد سرکوب کننده تومور p53 عمدتا بر توانایی آن در جلوگیری از تکثیر سلولی در پاسخ به محرک-های استرس که در طی پیشرفت تومورها مواجه می‌شوند بستگی دارد. فعال سازی p53 منجر به توقف چرخه سلولی و آپوپتوز می‌شود و می‌تواند نقش مهمی در ایجاد تمایز و پیری سلولی داشته باشد. نشان داده شده است که p53 مانع آنژیوژنز در تومورها با فعال یا سرکوب کردن ژنهایی است که سلول جدید را تشکیل می‌دهند می‌گردد. P53 همچنین می‌تواند نقش مستقیمی در بهبود آسیب DNA، هم از طریق ترمیم برداشتن نوکلئوتیدی (Nucleotide Excision Repair) NER و ترمیم برداشتن بازی (base excision repair) BER ایفا کند (۲۳). همچنین Leung و همکارانش به بررسی P53 در سلول‌های تومور پروستات با استفاده از تمرینات بدنی پرداختند. در این تحقیق پروتئین‌های P53 در سلول‌های تومور پروستات به صورت invivo روند افزایشی داشت. نتیجه این تحقیق بیان داشت تمرینات ورزشی فاکتورهای سرمی را تغییر می‌دهد که به صورت invivo نشان دهنده افزایش محتوی پروتئینهای P53 سلولی و همراه با کاهش رشد و نشان دهنده آپوپتوز در سلولهای سرطانی پروستات بود. داده‌های جمع آوری شده در این تحقیق نشان داد که بهبود متابولیسم هوازی توسط P53 که به عنوان یک سرکوب کننده تومور عمل می‌کند، ممکن است بینش برای راهبردهای پیشگیری از سرطان در آینده ارائه دهد (۲۴).

نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف عصاره گزنه و تمرینات استقامتی بر سطح بیان کاسپاز ۸ در موش‌های مبتلا به سرطان ملانوما در گروه‌های مختلف افزایش معنی‌داری دارد (p=۰/۰۴۷). همچنین با استفاده از آزمون تعقیبی توکی نشان داده شد که تفاوت سطح تغییرات بیان ژن کاسپاز ۸ بین گروه کنترل با گروه تمرین+عصاره معنی‌دار است (p=۰/۰۳۹). لی و همکارانش مطالعه‌ای را برای بررسی اثر تمرین ورزشی بر شاخص‌های آپوپتوزیس روی ۱۶ موش لاغر و ۳۲ موش چاق پنج تا شش ماهه انجام دادند. از ۳۲ موش چاق، ۱۶ موش را وادار به تمرین ورزشی به مدت سه ماه و با تواتر هر روز یک ساعت دویدن روی تردمیل کردند. نتایج مطالعه بیانگر پایین بودن سطوح کاسپاز ۳ و ۹ و α-TNF در عضلات قلبی گروه تمرین نسبت به دو گروه دیگر بود (۲۵). هوانگ و همکارانش با در نظر گرفتن اینکه آپوپتوزیس قلبی در موش‌های دارای پرفشاری خون افزایش می‌یابد، مطالعه‌ای را روی این گروه از موش‌ها انجام دادند. چهارده موش با پرفشاری خون مجبور به فعالیت روی تردمیل، یک ساعت در روز و پنج روز در هفته به مدت دوازده هفته شدند. نتایج نشان داد سطوح کاسپاز ۳ و ۹ در عضلات قلبی گروه تمرین کاهش یافته بود. از طرفی گزارش شده است که دوازده هفته تمرین استقامتی با شدت نسبی ۷۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه، موجب کاهش کاسپاز ۳ در عضلات موش‌های پیر شده است (۲۶). کاسپازها جزء خانوادهٔ سیستئین پروتئاز هستند که نقش محوری در شروع و فاز اجرایی آپوپتوز ایفا می‌کنند. به دنبال فعال شدن، این آنزیم‌ها روی سوبستراهای خاصی عمل می‌کنند و تغییرات بیوشیمیایی و مورفولوژیک در سلول آپوپتوتیک از جمله چروک شدن سلول، متراکم شدن کروماتین و قطعه قطعه شدن DNA ایجاد می‌کنند. بنابراین ارزیابی فعالیت کاسپاز به عنوان یک مارکر بیوشیمیایی آپوپتوز مطرح است (۲۷). فعال شدن کاسپاز به میزان زیادی مختص آپوپتوز است و تعیین فعالیت کاسپازها برای تمایز بین نکروز و آپوپتوز می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. علاوه بر نقش و اهمیت کاسپازها در فرایند آپوپتوز، کاسپازها درفرایند تکامل، تمایز و التهاب نیز دخالت دارند (۲۸). آبشار کاسپازی به وسیله شکستن کاسپازهای به اصطلاح آغازگر به احتمال زیاد به واسطه اتوپروتئولیز آغاز می‌شود. کاسپازهای آغازگر به نوبه خود، کاسپازهای اجراکننده را شکسته و فعال می‌کنند که به فرآیند آپوپتوز منجر می‌گردد (۸). کاسپاز ۸ یکی از مهم‌ترین پروتئازهای اجراکننده در مسیر شناخته شده آپوپتوز است. کاسپاز ۸ تا زمانی که کاسپازهای آغازگر به وسیله پروتئولیز مستقیم فعالش می-کنند، به صورت خاموش باقی می ماند. کاسپاز -۸ فعال شده، مهارکننده DNase فعال کننده کاسپاز را می‌شکند و به مرگ سلولی منجر می‌شود. فعال شدن کاسپاز -۸ در شرایط هیپوکسیک در چندین گونه سلول از قبیل میوسیت‌های بطنی، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های سنگفرشی کارسینومای ریه نشان داده شده است (۹).

تحت شرایط نرمال سلولی، p53 در غلظت‌های پائین موجود است و در حالت غیرفعال قرار دارد که توسط لیپاز یوبیکوئیتین E2 (lipaseubiquitinE2) کنترل می‌شود. زمانی که سلول تحت فشار قرار می‌گیرد، تخریب p53 کاهش می-یابد، در نتیجه تجمع سریع پروتئین p53 می‌تواند در تنظیم چرخه سلولی، تکثیر و تعمیر DNA، پاسخ استرس سلولی، تکثیر سلولی و آپوپتوز نقش داشته باشد (۵). مطالعات نشان دادند که p53 آپوپتوز را از طریق مکانیسم‌های وابسته به رونویسی (از طریق تنظیم بیان ژن فاکتور ۱ فعال کننده پپتیداز آپوپتوزیک که به فعال سازی کاسپاز ۹ و بیان ژن

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.3.8 ]
[ DOI: 10.61186/iau.34.4.375 ]

خانواده Bcl-2) کمک می‌کند و مستقل از رونویسی (از طریق انتقال به میتوکندری که پتانسیل غشای میتوکندری را تغییر داده و به رهایی سیتوکروم c و تعامل با پروتئینهای آنتی آپوپتوزیک Bcl-2 و Bcl-xL در غشای خارجی میتوکندری منتهی می‌شود) تنظیم می‌کند (۶).

نتایج این تحقیق نشان داد که مصرف عصاره گزنه و تمرینات استقامتی بر سطح کاسپاز ۸ و P53 در موش‌های مبتلا به سرطان ملانوما افزایش معنی‌داری دارد که این افزایش بین گروه کنترل با گروه تمرین و عصاره در مقادیر فوق معنی‌دار است. در مجموع نتایج این تحقیق نشان داد که مصرف عصاره گزنه به همراه تمرینات بدنی احتمالا اثرات مثبتی در درمان سرطان داشته باشد.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات دکتر عابد نطنـزی در جهـت کمـک در اجرای این پروتکل تشکر می‌نماییم.

## *REFERENCES*

1. Jehn CF, Flath B, Strux A, Krebs M, Possinger K, Pezzutto A, et al. Influence of age, performance status, cancer activity, and IL-6 on anxiety and depression in patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 136:789-94.

2. Mattia G, Puglisi R, Ascione B, Malorni W, Carè A, Matarrese P. Cell death-based treatments of melanoma:conventional treatments and new therapeutic strategies. Cell Death Dis 2018;9:112.

3. Bonini P, Cicconi S, Cardinale A, Vitale C, Serafi no AL, Cioli MT, et al. Oxidative stress induces p53-mediated apoptosis in glia:p53 transcription-independent way to die. J Neurosci Res 2004;75:83-95.

4. Millau JF, Bastien N, Drouin R. P53 transcriptional activities: A general overview and some thoughts. Mutat Res 2009;681:118-33.

5. Holley AK, Dhar SK, St Clair DK. Manganese superoxide dismutasevs. p53: Regulation of mitochondrial ROS. Mitochondrion 2010;10:649-61.

6. Robles AI, Bemmels NA, Foraker AB, Harris CC. APAF-1 is atranscriptional target of p53 in DNA damage-induced apoptosis. Cancer Res 2001;61:6660-4.

7. Creagh EM. Caspase crosstalk: integration of apoptotic and innate immune signaling pathways. Trends Immunol 2014; 35(12): 631-40.

8. Rodríguez-Berriguete G, Galvis L, Fraile B, de Bethencourt FR, Martínez-Onsurbe P, Olmedilla G, et al. Immunoreactivity to caspase-3, caspase-7, caspase-8, and caspase-9 forms is frequently lost in human prostate tumors. Hum Pathol. 2012; 43: 229-37.

9. Harada H, Hiraoka M, Kizaka-Kondoh S. Antitumor effect of TAT-oxygendependent degradation-caspase-3 fusion protein specifically stabilized and activated in hypoxic tumor cells. Cancer Re. 2002; 62: 2013-8.

10. Brentnall M, Rodriguez-Menocal L, Guevara RL, Cepero E, Boise LH. Caspase-9, caspase-3 and caspase- 7 have distinct roles during intrinsic apoptosis. BMC Cell Biol 2013; 14: 32.

11. McMillan EM, Graham DA, Rush JWE, Quadrilatero J. Decreased DNA fragmentation and apoptotic signaling in soleus muscle of hypertensive rats following 6 weeks of treadmill training. J Appl Physiol 2012; 113: 1048-1057.

12. Huang CC, Lin TJ, Chen CC, Lin WT. Endurance training accelerates exhaustive exercise-induced mitochondrial DNA deletion and apoptosis of left ventricle myocardium in rats. Eur J Appl Physiol 2009;107:697-706.

13. Koçtürk S, Kayatekin BM, Resmi H, Açıkgöz O, Kaynak C, Özer E. The apoptotic response to strenuous exercise of the gastrocnemius and solues muscle fibers in rats. Eur J Appl Physiol 2008; 102:515-524.

14. Würstle ML, Laussmann MA, Rehm M. The central role of initiator caspase-9 in apoptosis signal transduction and the regulation of its activation and activity on the apoptosome. Exp Cell Res 2012; 318:1213-1220.

15. Papathanasiou JV, Ilieva EM, Nikolov FP. Exercise training modes in rehabilitation of patients with chronic heart failure. Folia Med (Plovdiv) 2012;54:22-28.

16. Moller P, Wallin H, Knudsen LE. Oxidative stress associated with exercise, psychological stress and life-style factors. Chem Biol Interact 1996;102:17-36.

17. Namiki M. Antioxidants/antimutagens in food. Crit Rev Food Sci Nutr 1990;29:273-300

18. Hamilton H, Hall G, eds. Virginia Native Plants. King George, Virginia: Black Cat Press; 2005. P.500.

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.3.8 ]
[ DOI: 10.61186/iau.34.4.375 ]

19. Amjadi F, Javanmard SH, Zarkesh-Esfahani H, Khazaei M, Narimani M. Leptin promotes melanoma tumor growth in mice related to increasing circulating endothelial progenitor cells numbers and plasma NO production. J Exp Clin Cancer Res 2011; 30: 21

20. Borst JM, Frings-Dresen MH, Sluiter JK. Prevalence and incidence of mental health problems among Dutch medical students and the study-related and personal risk factors: a longitudinal study. Int J Adolesc Med Health 2015:1;28:349-355.

21. Yusoff MSB, Pa MNM, Rahim AFA. Mental health of medical students before and during medical education: A prospective study. J Taibah Univ Med Sci 2013; 8: 86-92.

22. Asghari Rakabdarkolaee M, Barari A, Abdi A, Hasrak K. The Effect of Eight-Week Concurrent Training on Aerobic Capacity and Serum Level of P53 Tumor Suppressor Protein in Prostate Cancer Patients: A Clinical Trial. JRUMS 2018; 17 :731-744. [In Persian]

23. Sohrabi M-R, Karimi HR, Malih N, Keramatinia AA. Mental Health Status of Medical Students in Tehran: A Cross Sectional Study. Soc Determin Health 2015; 1: 81-8. [In Persian]

24. Tabrizizade M AM, Rostamzade P, Zare M. Studying the mental health status of medical students and dental students of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences in Yazd based on SCL-90 test. J Develop Step Med Edu 2012; 9: 153-61.

25. Lee SD, Shyu WC, Cheng IS, Kuo CH, Chan YS, Lin YM, et al. Effects of exercise training on cardiac apoptosis in obese rats. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2013;23:566-73.

26. Huang CY, Yang AL, Lin FNW, Lin JA, Chan YS, Tsai FJ, et al. Anti-apoptotic and pro-survival effects of exercise training on hypertensive hearts. J Appl Physiol 2012; 112: 883-891.

27. Ko¨hler C, Orrenius S, Zhivotovsky B. Evaluation of caspase activity in apoptotic cells. J Immun Methods 2002; 265:97-110.

28. Sadowski-Debbing K, Coy JF, Mier W, Hug H, Los M. Caspases--their role in apoptosis and other physiological processes as revealed by knock-out studies. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2002;50:19-34.

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.3.8 ]
[ DOI: 10.61186/iau.34.4.375 ]