

## Research Paper

# Effect of Eight Weeks of Aerobic Exercise and Pomegranate Juice Consumption on miR-155, miR-21 and P53 in Men With Prostate Cancer



Mohsen Akbarpour<sup>1</sup>, \*Fazlollah Fahollahi<sup>2</sup>, Mohammad Reza Muradpourian<sup>3</sup>

1. Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Qom University, Qom, Iran.

2. Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Literature and Human Sciences, Shahrekord University, Shahrekord, Iran.

3. Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Islamic Azad University, Khorramabad Branch, Iran.



**Citation:** Akbarpour M, Fahollahi F, Lkjh V. [The Effect of Eight Weeks of Aerobic Exercise and Pomegranate Juice Consumption on Some Mir-155, Mir-21 And P53 in Men with Prostate Cancer (Persian)]. *Complementary Medicine Journal*. 2022; 12(1):70-83. <https://doi.org/10.32598/cmja.12.1.1136.1>

**doi** <https://doi.org/10.32598/cmja.12.1.1136.1>



### Article Info:

Received: 12 Dec 2021

Accepted: 20 Jun 2022

Available Online: 01 Apr 2022

### Key words:

Aerobic exercise,  
Pomegranate juice,  
microRNAs, P53,  
Prostate cancer

## ABSTRACT

**Objective** Prostate cancer is the second leading cause of cancer mortality among men worldwide and in Iran. This study aims to assess the effect of eight weeks of aerobic training and consumption of pomegranate juice on some MicroRNAs and a tumor suppressor protein (P53) in men with prostate cancer.

**Methods** This quasi-experimental study was conducted in 2021 on 40 men with prostate cancer with a mean age of 61 years who were randomly divided into four groups (10 individuals): control, exercise, exercise + supplementation, and supplementation. Exercise groups performed aerobic exercises for eight weeks, three sessions per week, each for 60-90 minutes with an intensity of 50-70% of maximum heart rate. Supplementation groups consumed 100 cc of pomegranate juice for 8 weeks, three times per week. Blood samples were taken from the participants 48 hours before and after the implementation of the exercise protocol. Dependent t-test and one-way ANOVA with the least significant difference post hoc test were used to analyze the data, considering a significance level of  $P \leq 0.05$ .

**Results** Eight weeks of aerobic exercise combined with consumption of pomegranate juice caused a significant decrease in serum levels of miR-21 ( $P = 0.001$ ) and miR-155 ( $P = 0.001$ ) and a significant increase in P53 protein level in men with prostate cancer.

**Conclusion** Aerobic exercise and consumption of pomegranate juice simultaneously can reduce miR-21 and miR-155 levels and increase the P53 protein level in men with prostate cancer.

## Extended Abstract

### Introduction

Prostate cancer is the second leading cause of death in men worldwide. According to the statistics in 2012, it had the highest prevalence (28%) among the known cancers, and was the second cause of death (11%) after lung cancer (29%). The main problem in prostate cancer

treatment currently is the lack of sensitive and specific biomarkers, but according to the role and function of microRNAs, one of the biomarkers in cancer diagnosis and treatment is miR-21. The miR-21 and miR-155 are known as two oncogenic protein activators. The miR-155 dysregulation has been reported in many malignant tumors including leukemia, breast and lung cancers. Recent studies have shown that miR-155 can be significantly expressed in prostate cancer cells.

### \* Corresponding Author:

Fazlollah Fahollahi shoorabeh

Address: Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Literature and Human Sciences, Shahrekord University, Shahrekord, Iran.

Tel: +98 (916) 0779310

E-mail: f.fahollahi1363@gmail.com



Studies on the effect of physical activity on prostate cancer have shown different results. Physical activity and exercise can play a significant role in accelerating recovery and delaying its development. Considering that so far no study has been conducted in this field in Iran and other countries, this study aims to assess the effect of eight weeks of aerobic exercise and consumption of pomegranate juice on some miR-155, miR-21 and P53 in men with prostate cancer.

## Methods

This is a quasi-experimental study with a pre-test/post-test design. Participants were men with prostate cancer referred to treatment centers in 2020-2021 who were randomly divided into four groups of control, exercise, exercise + supplementation, and supplementation (Figure 1)

The patients in the exercise group participated in the aerobic exercise program for eight weeks, three sessions per week, each for 60-90 minutes. Each session of the aerobic exercise program was performed in three parts including warm-up, main activity, and cool-down. The warm-up was for 10-15 minutes and included stretching and softening movements, and then the participants performed the main activity for 35-65 minutes on a stationary bike with an intensity of 50-70% of the maximum heart rate. At the end of each session, there was a 10-min stretching and softening movements for cooling down. During this period, no exercises were performed

by the control group. The patients in the supplementation and exercise+supplementation groups received 100 cc of natural pomegranate juice one day in the evenings after exercises.

## Results

The Kolmogorov-Smirnov test was used to check the normal distribution of the data, and Levene's test was used to check the equality of variances. Considering the significance of the tests, dependent t-test and analysis of variance (ANOVA) along with LSD post hoc test were used to examine the differences between groups. A  $P < 0.05$  was statistically significant.

## Discussion

The purpose of this study was to investigate the effect of eight weeks of aerobic training and consumption of pomegranate juice on some Micro RNAs and tumor suppressor proteins in men with prostate cancer. The results showed that eight weeks of aerobic exercise combined with consumption of pomegranate juice caused a significant increase in the level of tumor suppressor protein P53. The type and severity of cellular stress may control p53 function by acting on the surface or the activity of p53 protein inducing it. This suggests that proteins that regulate the expression of apoptotic genes associate p53 binding with lower affinity for targets of cell cycle ar-

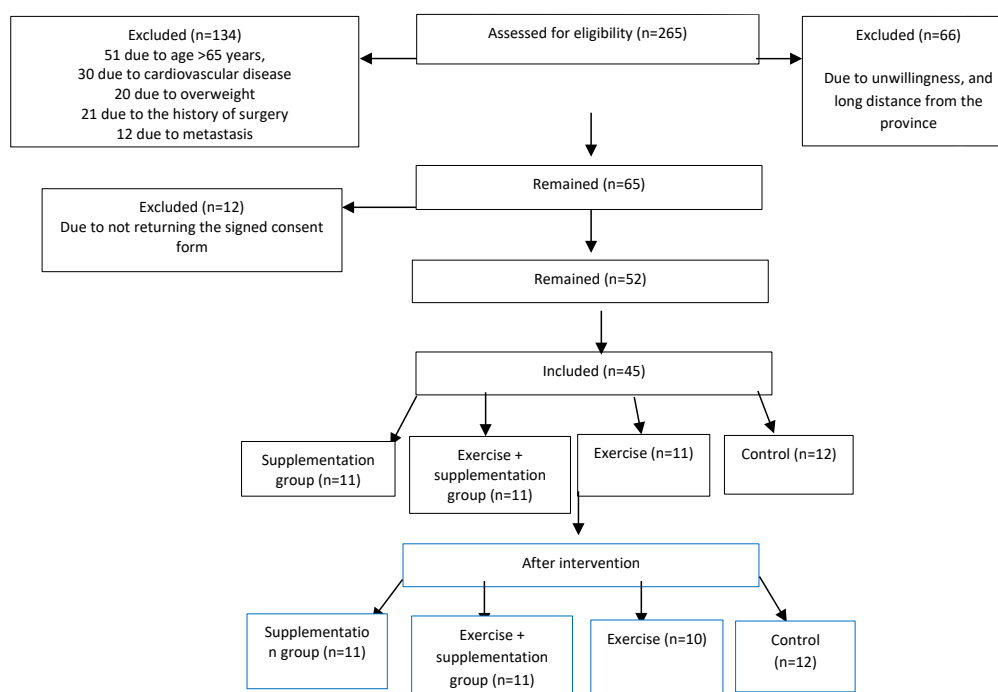


Figure 1. Flow diagram of sampling and allocation



**Table 1.** Mean values of study variables in the study groups before and after intervention

Variable	Time	Mean±SD			
		Control Group	Supplementation Group	Exercise Group	Exercise + Supplementation Group
Age (year)		60.15±3.19	62.57±2.11	63.35±2.7	59.1±3.25
Height (cm)		173.23±2.11	170.18±2.84	168.15±3.27	171.25±4.11
Weight (kg)	Pre-test	76.11±5.14	77.25±3.66	80.25±6.11	79.28±4.15
	Post-test	77.23±4.55	76.11±3.25	75.17±3.87	74.54±3.44
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	Pre-test	24.14±1.74	23.55±1.41	24.81±1.12	24.18±1.12
	Post-test	32.54±2.65	23.11±1.15	22.14±1.14	22.19±1.55
Maximum oxygen consumption (ml/kg/min)	Pre-test	32.14±2.51	34.24±3.47	33.47±3.54	31.15±2.35
	Post-test	25.26±2.52	34.26±2.74	40.14±2.34	40.41±2.15
PSA (ng/ml)	Pre-test	11.57±3.25	12.77±2.17	12.9±3.11	12.41±3.58
	Post-test	11.5±3.2	11.4±2.1	9.21±2.14	8.63±2.98**
		P=712	P=625	P=598	P=0.0001*
P53	Pre-test	175.57±21.18	182.54±24.47	184.15±19.74*	177.89±23.29
	Post-test	175.51±21.15	190.75±25.47	206.41±27.54	215.36±15.74**
		P=712	P=595	P=0001*	P=0001*
miR-21	Pre-test	4.32±1.15	3.92±1.19*	4.88±1.35	3.9±9.12
	Post-test	4.30±1.1	2.76±0.92*	2.66±1.1†	2.1±1.25**
		P=724	P=675	P=0001*	P=0001*
miR-155	Pre-test	3.66±1.17	3.77±1.35	4.1±1.55	4.12±1.63
	Post-test	3.7±1.24	2.95±1.1	3.1±1.1	2.66±0.850
		P=642	P=597	P=008*	P=0001*

\* Significant difference from pre-test to post-test phases; \*\* Significant difference compared to the experimental groups

rest. The P53 plays an important role in metabolism, and since most cancer cells depend on anaerobic glycolysis for energy, the increase in p53 protein due to aerobic exercise can lead to a decrease in anaerobic glycolysis and interrupt the tumor growth.

Eight weeks of aerobic exercise combined with consumption of pomegranate juice and 8 weeks of pomegranate juice consumption alone caused a significant decrease in miR-21 in men with prostate cancer, where the reduction was higher in the group received combined intervention. The miR-21 is considered to be a common oncomiR that limits the activity of signaling pathways

such as AKT and MAPK by inhibiting the expression of phosphatases.

Eight weeks of aerobic exercise combined with consumption of pomegranate juice and 8 weeks of pomegranate juice consumption alone caused a significant decrease in miR-155 in men with prostate cancer, where the reduction was higher in the group received combined intervention. The effect of this microRNA is exerted through the reduction of the FOXO3a transcription factor. Aberrant expression of miR-155 increases the survival of cancer cells and increases the resistance of these cells to chemotherapy. Reduction in miR-155 expression can improve cell sensitivity to chemotherapy



and promote apoptosis. This suggests a possible functional link between inflammation and cancer by miR-155. Moreover, it has been reported that caspase-3, which is a strong suppressor of apoptosis, is another target of miR-155; in this way, it can also contribute to the occurrence of cancer.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

This article is taken from the research plan approved by Qom University, No. 99/14973/D. And its protocols have been approved by the code of ethics IR.GOM.IEC.1398.021 issued by the Ethics Committee of [Qom University](#).

### Funding

This study was supported by [Qom University](#).

### Authors' contributions

All authors equally contributed to preparing this article.

### Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

### Acknowledgements

The authors of this article thank [Qom University](#) and all the participants.

This Page Intentionally Left Blank

## مقاله پژوهشی

# تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف آب انار بر mir-21، mir-155 و P53 در مردان مبتلا به سرطان پروستات

محسن اکبریور بنی<sup>۱</sup>، \*فضل الله فتح‌الهی شورا به<sup>۲</sup>، محمدرضا مرادپوریان<sup>۳</sup>

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه قم، قم، ایران.
۲. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.
۳. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد خرم‌آباد، خرم‌آباد، ایران.

## چکیده

**هدف:** سرطان پروستات دومین علت عمده مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در میان مردان سراسر جهان و ایران است. هدف از انجام این پژوهش بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی و مصرف آب‌انار بر برخی میکرو RNAها و پروتئین‌های سرکوبگر تومور در مردان مبتلا به سرطان پروستات است.

**روش‌ها:** در این مطالعه نیمه‌تجربی که در سال ۱۴۰۰ انجام شد، ۴۰ مرد مبتلا به سرطان پروستات با میانگین سنی ۶۱ سال انتخاب شده و به‌طور تصادفی به ۴ گروه ۱۰ نفری تمرین هوازی، مصرف آب‌انار، تمرین هوازی همراه با مصرف آب‌انار و کنترل تقسیم شدند. گروه‌های تمرینی طی ۸ هفته و هر هفته ۳ جلسه، تمرینات هوازی ۶۰ تا ۹۰ دقیقه با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب انجام دادند. گروه‌های مصرف‌کننده آب‌انار نیز قبل از هر جلسه تمرین به مدت هشت هفته و هر هفته سه جلسه، ۱۰۰ سی‌سی آب‌انار مصرف کردند. جهت بررسی متغیرهای پژوهش ۴۸ ساعت قبل و بعد از اجرای پروتکل تمرینی از شرکت‌کننده‌ها جهت بررسی متغیرهای تحقیق خون‌گیری به عمل آمد. پس از پایان تمرینات جهت بررسی داده‌ها از آزمون تی‌وابسته، تحلیل واریانس یک‌طرفه آنووا و آزمون تعقیبی LSD استفاده شده و نتایج آزمون با سطح معناداری  $P \leq 0.05$  بررسی شد.

**یافته‌ها:** نتایج این پژوهش نشان داد ۸ هفته تمرین هوازی به همراه مصرف آب‌انار باعث کاهش معنی‌دار در سطح سرمی mir-21 ( $P=0.001$ ) و mir-155 ( $P=0.001$ ) و افزایش معنی‌داری در سطوح پروتئین P53 در مردان مبتلا به سرطان پروستات شد.

**نتیجه‌گیری:** تمرین هوازی و مصرف آب‌انار به‌طور همزمان باعث کاهش میکرو RNAهای انکوژن مثل mir-21 و mir-155 و افزایش پروتئین‌های سرکوبگر تومور در مردان مبتلا به سرطان پروستات شد.

## اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۱ آبان ۱۴۰۰

تاریخ پذیرش: ۳۰ خرداد ۱۴۰۱

تاریخ انتشار: ۱۲ فروردین ۱۴۰۱

## کلیدواژه‌ها:

تمرین هوازی، آب‌انار، میکرو RNAها، P53، سرطان پروستات

## مقدمه

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 غیرفعال شدن پروتئین P53، منجر به بروز سرطان می‌شود [۳].

چالش‌های مهم توانایی شناسایی سرطان در مراحل اولیه به‌منظور درمان سریع و به‌موقع و یا پیش‌بینی سرطان برای بهبود بیمار و جلوگیری از رویه‌های سخت درمانی بیماران سرطانی، باعث شده است که میکرو RNAها به‌عنوان مارکرهای زیستی برای شناسایی، کنترل و پیشگیری از سرطان به کار روند [۴]. میکرو RNAها گروهی از RNAهای کوچک غیرکدکننده با طول حدود ۱۸ تا ۲۵ نوکلئوتیدهای هستند که به‌طور اختصاصی با

سرطان پروستات دومین علت مرگ‌ومیر در مردان است. براساس آمار سال ۲۰۱۲، این سرطان از بین سرطان‌های شناخته‌شده بین مردان، بیشترین موارد بروز (۲۸ درصد) و دومین علت مرگ‌ومیر (۱۱ درصد) پس از سرطان ریه (۲۹ درصد) را به خود اختصاص داده است. در سراسر دنیا ۱۱۱۱۶۸۹ به سرطان پروستات مبتلا شدند [۱] که با ۳۰۷۴۷۱ مورد مرگ (۳۲ درصد)، این سرطان ششمین علت مرگ (با سرطان‌های مردان) در سال ۲۰۱۲ بود [۲]. P53 سیکل سلولی و مسیرهای بازسازی DNA را به‌عنوان بخشی از عملکرد صریح و مهم آن در

\* نویسنده مسئول:

فضل‌الله فتح‌الهی شورا به

نشانی: شهرکرد، دانشگاه شهرکرد، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی.

تلفن: 0779310 (916) 98+

پست الکترونیکی: f.fathollahi1363@gmail.com

می‌تواند به‌طور قابل توجهی در سلول‌های سرطانی پروستات بیان شود. یافته‌های تحقیقاتی درباره تأثیر فعالیت بدنی بر سرطان پروستات نتایج مختلفی را نشان می‌دهد. در کل، در پژوهش‌های همه‌گیرشناسی، ارتباطی بین فعالیت بدنی و سرطان پروستات به‌طور قطعی مشاهده نشده است [۱]. از طرفی به نظر می‌رسد فعالیت بدنی و ورزشی بتواند در روند کمک به تسریع بهبودی و نیز به تعویق انداختن آن نقش قابل ملاحظه‌ای ایفا کند [۱۶]. همچنین با توجه به میزان بالای آنتی اکسیدانت‌های موجود در آب انار و ضد سرطان بودن این میوه و نتایج متناقض با این موضوع با این حال، هنوز این پرسش که آیا فعالیت ورزشی همراه با مصرف آب انار می‌تواند مانع از رخداد و بازرخداد سرطان پروستات شود، در حاله‌ای از ابهام قرار دارد. به همین دلیل برخی از پژوهشگران مطالعات خود را در این زمینه آغاز کرده‌اند. بنابراین با توجه به اینکه تاکنون هیچ‌گونه مطالعه‌ای در این زمینه در داخل و خارج کشور انجام نشده است هدف از انجام این مطالعه تغییر مسیر سلولی پروتئین‌های آنکوژن و ضد تومور با مصرف آب انار و تمرین هوازی در مردان مبتلا به سرطان پروستات می‌باشد.

### مواد و روش‌ها

با توجه به اینکه شرکت‌کننده‌های مطالعه حاضر را مردان مبتلا به سرطان پروستات تشکیل داده و به‌لحاظ برخی متغیرها کاملاً تحت کنترل نبودند، تحقیق حاضر از نوع پژوهش‌های نیمه‌تجربی به شمار می‌رود که در قالب یک طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون با ۴ گروه ۱۰ نفری تمرین هوازی، گروه تمرین هوازی و مصرف آب‌انار، گروه مصرف آب‌انار و گروه کنترل اجرا شد. **تصویر شماره ۱** روند اجرای این مطالعه را از ابتدا تا انتها نشان می‌دهد.

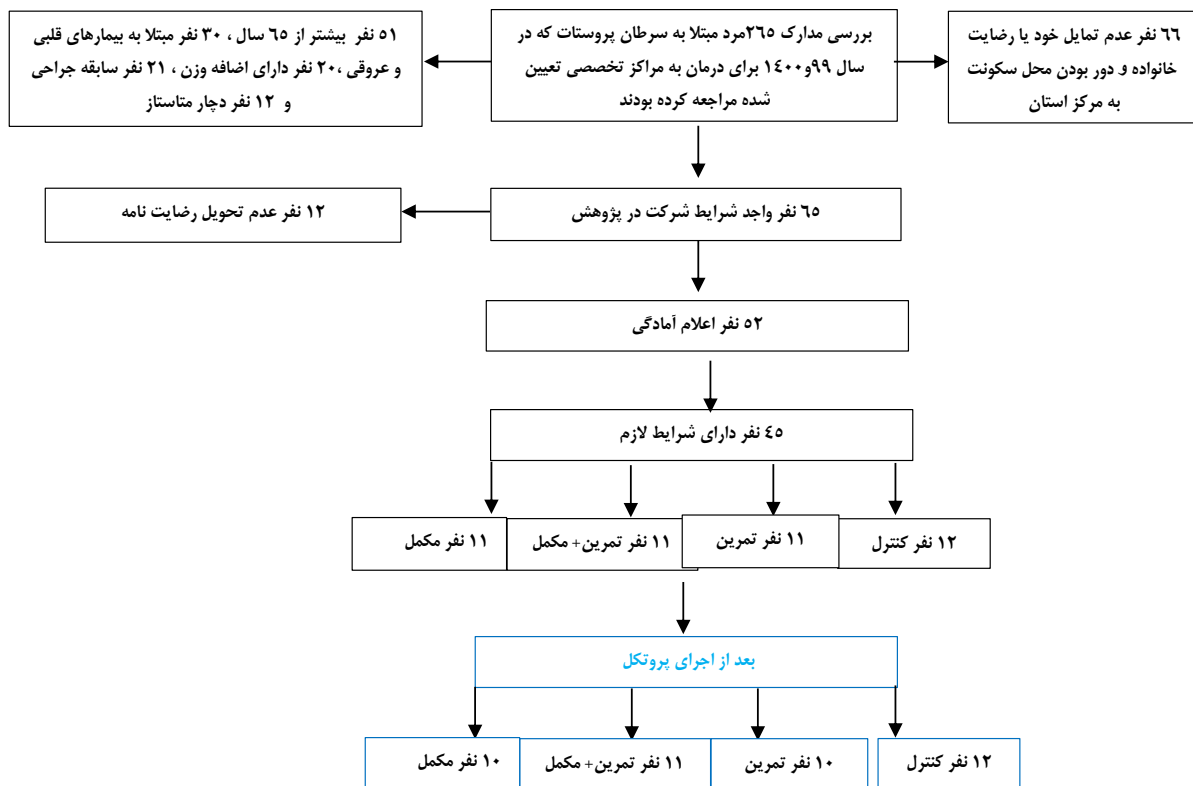
### شرکت‌کننده‌ها و نحوه انتخاب آن‌ها

شرکت‌کننده‌های پژوهش حاضر را مردان مبتلا به سرطان پروستات ۵۵ تا ۶۵ ساله شهرستان قم تشکیل می‌دادند که دارای پرونده پزشکی در مراکز تخصصی این شهرستان بودند. برای تعیین نمونه‌های آماری این پژوهش پس از کسب اجازه‌های لازم، ابتدا فهرست اسامی بیمارانی که سرطان پروستات آن‌ها حداقل از ۶ ماه قبل محرز شده بود از بایگانی مدارک پزشکی بیمارستان‌های موردنظر تهیه شد. نمونه‌های این تحقیق با توجه به نتایج سونوگرافی، مبتلا به سرطان پروستات و بدون متاستاز بافت‌های پروستات بودند که از بین تعداد کل ۲۶۵ بیمار دارای پرونده درمانی که در طی سال‌های ۱۳۹۹ و ۱۴۰۰ به مراکز تخصصی موردنظر مراجعه کرده بودند انتخاب شدند. پس از هماهنگی و بررسی‌های اولیه و کنار گذاشته شدن افراد غیرواجد شرایط و بی‌علاقه برای شرکت در پژوهش، سرانجام در اردیبهشت سال ۱۴۰۰، ۵۲ نفر بیمار واجد شرایط شناسایی و انتخاب شدند. شماره تلفن و آدرس محل سکونت آن‌ها ثبت و از کلیه این بیماران برای حضور در این پژوهش دعوت شد.

mRNAهای اختصاصی خود میان‌کنش داشته و باعث تخریب mRNAها و ترجمه آن می‌شود. برهم‌کنش RNAها با ژن‌های هدف، نقش آن‌ها را در رشد، مرگ برنامه‌ریزی‌شده، تمایز و تکثیر سلولی مشخص کرده و عملکرد مستقیم میکرو RNA را در سرطان تأیید می‌کنند [۵]. اهمیت افزایش آنتی اکسیدانت‌ها و کاهش رادیکال‌های آزاد در بهبود افراد مبتلا به سرطان پروستات موثر می‌باشد. به نظر می‌رسد افزایش استفاده از مکمل‌های آنتی اکسیدانی طبیعی می‌تواند در کاهش عوامل اکسایشی نقش داشته باشد [۶]. نتایج مطالعه‌ای نشان داد قدرت و میزان آنتی اکسیدانی قوی‌تر از سایر آرمیوه‌هاست [۷]. با وجود گسترش روزافزون تحقیقات و پیشرفت‌های علمی در زمینه شناخت انار و تأثیر آن بر عوامل اکسایشی بیماری‌ها، از جمله دیابت و سرطان، خواص درمانی این میوه کمتر در تحقیقات مورد بررسی قرار می‌گیرد [۸، ۹]. یک مشکل عمده در درمان سرطان پروستات در حال حاضر، نبود نشانگرهای زیستی حساس و اختصاصی است [۱۰]. اما باتوجه به نقش و کارکرد میکرو microRNAs یکی از نشانگرهای زیستی در تشخیص سرطان و درمان آن mir-21 است. mir-21 که در کروموزوم ۱۷ واقع شده است ۲۰ تا ۲۴ نوکلئوتید دارد و در اغلب سرطان‌ها، از جمله دهان، روده و پروستات افزایش می‌یابد و به‌عنوان یک نشانگر زیستی اکسایشی شناخته می‌شود [۱۱].

فنگ و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که mir-21 در انواع مختلف سرطان‌ها افزایش پیدا می‌کند و از طریق افزایش بیان ژن پروتئین MASPIN موجب کاهش آپوپتوز در سلول‌های سرطانی می‌شود که در نهایت این عامل به کاهش مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول و افزایش توده سلول‌های سرطانی منجر می‌شود [۱۲]. وانگ و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که mir-21 موجب افزایش متاستاز در سرطان می‌شود. وانگ بیان کرد که mir-21 دارای پروتئین‌های هدف است که آنزیم‌های اکسایشی را فعال می‌کند که در نتیجه مسیرهای متاستاتیک را فعال می‌کنند و سلول‌های سرطانی به‌راحتی مهاجرت و به سایر بافت‌های سالم متاستاز می‌کنند [۱۳]. زو و همکاران نشان دادند mir-21 مسیرهای مختلف سرطان را فعال می‌کند که در نهایت به مرگ بیمار منجر می‌شود. یکی از این مسیرهای مهم که به متاستاز و مانع از مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول منجر می‌شود، آنژیوژنز است. زو و همکاران نشان دادند mir-21 از طریق بیان القای فاکتور هایپوکسی و مسیر NO مسیر نهایی رگرایی را فعال کرده و در نتیجه دسترسی سلول‌های سرطانی را به مواد غذایی بیشتر می‌کند [۱۴]. یکی دیگر از مارکرهای زیستی در سرطان mir-155 است این میکرو RNAsها نیز ۲۰ تا ۲۴ نوکلئوتید دارند. mir-21 و mir-155 به‌عنوان mirsهای فعال‌کننده پروتئین‌های آنکوژن شناخته می‌شوند [۱۵]. اختلال در تنظیم mir-155 در بسیاری از تومورهای بدخیم، از جمله سرطان خون، سرطان سینه و ریه گزارش شده است. داده‌های اخیر نشان داده است که mir-155





#### تصویر ۱. مراحل اجرای طرح پژوهشی در مردان مبتلا به سرطان پروستات

ورزشی مداوم قبل از شروع برنامه تمرینی و نداشتن متاستاز سلولهای سرطانی به بافتها و ارگانهای دیگر بدن.

ضمناً در صورتی که هریک از داوطلبان به دنبال جلسات تمرینی، دچار مشکلات قلبی تنفسی مثل افزایش فشار خون بیشتر از ۳۰ میلی متر جیوه یا تنگی نفس شدید، حالت تهوع و سرگیجه، ابتلا به دردهای راجعه و مزمن در نواحی مختلف بدن و خستگی بیش از حد می شدند که مانع از ادامه تمرینات می شد، از مطالعه خارج می شدند.

#### پروتکل تمرین هوازی

در این مطالعه از فعالیت هوازی به عنوان مداخله ورزشی استفاده شد. به شرکت کنندگان توضیح داده شد که ۴۸ ساعت قبل از مراحل نمونه گیری خون (قبل و پس از جلسه تمرینی)، نباید در هیچ گونه فعالیت بدنی شرکت کنند. برنامه تمرینی مورد استفاده براساس آخرین دستورالعمل کالج آمریکایی پزشکی ورزشی<sup>۱</sup> در سال ۲۰۱۰ تنظیم شد. به نحوی که شرکت کنندگان گروه تمرین ۸ هفته و هر هفته ۳ بار در جلسات تمرین هوازی فزاینده با زمان تقریبی ۶۰ تا ۹۰ دقیقه برای هر جلسه که شدت آنها برحسب ضربان قلب هدف تعیین می شد، شرکت کردند. ضربان

نهایتاً از این تعداد ۴۵ نفر آمادگی خود را به شکل رسمی اعلام کرده و داوطلب شرکت در این مطالعه شدند. سپس نمونه ها با توجه به تعداد آزمودنی در مقالات چاپ شده در داخل کشور به طور تصادفی ساده به چهار گروه مساوی: کنترل (۱۲ نفر)، تمرین هوازی (۱۰ نفر)، مصرف آب انار (۱۰ نفر) و تمرین هوازی و مصرف آب انار (۱۰ نفر) تقسیم شدند.

معیارهای ورود به پژوهش عبارت بود از: کلیه داوطلبان مردی که در محدوده سنی ۵۵ تا ۶۵ سال قرار داشته باشند، ابتلای آنان به سرطان پروستات به اثبات رسیده و توانایی شرکت در تمرینات را مجوز پزشک متخصص دارند.

معیارهای خروج از این مطالعه: عدم انجام هرگونه درمان اختصاصی (شیمی درمانی و پرتودرمانی) از ۵ ماه قبل از شروع پژوهش، عدم انجام هرگونه عمل جراحی در زمینه درمان سرطان، نبود سابقه مصرف دخانیات و الکل حداقل از ۱۲ ماه قبل از شروع تمرینات ورزشی، عدم انجام شیمی درمانی و آندروژن درمانی در حال حاضر، عدم ابتلا به انواع بیماریهای قلبی عروقی، بیماریهای اختلالات سیستمیک مزمن، مانند دیابت و هیپرتیروئیدی، ناهنجاریهای هورمونی یا سیستم ایمنی، بیماریهای ذهنی و روانی، عیوب جسمانی یا اختلالات مغزی و عصبی که مانع از انجام فعالیت ورزشی شود، نداشتن سابقه هیپرتانسیون شدید (بیشتر از ۱۶۰ بر روی ۹۰ mm/hg)، نداشتن سابقه تمرینات

1. American College of Sports Medicine (ACSM)



## نحوه حذف کردن RNA از میکروتیوب‌ها و سرسمپلرها

تمامی سرسمپلرها و میکروتیوب‌های مورد استفاده برای استخراج میکرو RNAها به صورت overnight در محلول DEPC با غلظت یک‌دهم درصد قرار داده شد و سپس با استفاده از آن در دمای ۴۵ درجه خشک شد. سپس سمپلرها و میکروتیوب‌ها دو بار منظم اتوکلاو گردید [۴].

## استخراج میکرو RNAها از گردش خون

به منظور استخراج میکرو RNA، از کیت استخراج ایرایزول RNA تولید شده شرکت زیست‌فناوران رنا با کد دسترسی RB1001 و طبق دستورالعمل زیر استفاده شد. همچنین جهت بررسی سطوح میکرو RNA از روش RT steam-loop house keeping استفاده شد.

ابتدا میزان ۵۰۰ میکرو لیتر از خون همراه با ۱ میلی لیتر از بافر ایرایزول، با یکدیگر مخلوط شد. به صورتی که محلول همگنی حاصل شود. سپس میکس ۱ به میکروتیوب ۲ میلی لیتر منتقل شد. محلول میکس در دمای محیط، ۵ دقیقه ثابت قرار داده شد. سپس ۲۰۰ میکرو لیتر کلروفرم به مجموعه اضافه شد و به صورت بالا و پایین به شدت ۱۰ تا ۱۵ ثانیه تکان داده شد و دوباره ۵ دقیقه در محیط رها شد. تیوب حاوی میکس در سرعت ۸۰۰۰g، ۵ دقیقه سانتریفیوژ شد. پس از اتمام این مرحله ۲ فاز به صورت مشخص قابل مشاهده بود، فاز شفاف رویی که حاوی RNA است جدا به داخل تیوب دیگر منتقل شد. ۱۰۰۰ میکرو لیتر اتانول ۱۰۰ درصد سرد به آن اضافه شد و سپس ۸ دقیقه در داخل فریزر با دمای منفی ۲۰ درجه قرار داده شد. پایان تیوب از فریزر خارج شد و شبیه مرحله قبل سانتریفیوژ شد. مایع داخل تیوب پس از سانتریفیوژ دور ریخته شد. در این مرحله گاهی، ولی نه معمولاً لکه‌های بی‌رنگ و یا مایل به سفید در بدنه و کف تیوب مشاهده شد. سانتریفیوژ با اضافه کردن اتانول ۸۰ درصد جهت شست‌وشو تکرار شد و پس از خارج کردن اتانول و خشک کردن محتوای داخل تیوب (در این مرحله روش air-dry مورد استفاده قرار گرفت) ۲۰ تا ۵۰ میکرو لیتر آب دوبار تقطیر، بسته به میزان رسوب به آن اضافه و با پیپت RNA داخل تیوب حل شد. سپس ۵ میکرو لیتر از آن به منظور تأیید کیفیت با استفاده از الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۱ درصد آنالیز شد تا پس از تأیید از آن در سنتز cDNA استفاده شود. جهت زدایی از محصول RNA استخراجی به کمک DNaseI رشته‌های DNA حذف شد. بدین منظور پس از افزودن آنزیم DNase، مخلوط واکنش در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت یک ۳۰ دما دهی شد. جهت تأیید کیفیت RNA نمونه DNA زدایی شده از RNA کل روی ژل ۱ درصد آگاروز آنالیز شد [۴].

قلب هدف براساس روش کارونن<sup>۲</sup> (فرمول شماره ۱) محاسبه شد و تعداد آن با استفاده از ضربان‌سنج پلار سنجیده شد.

$$1. \text{Target Heart Rate} = [(max \text{ HR} - \text{resting HR}) \times \%Intensity] + \text{resting HR}$$

شرکت‌کننده‌ها هفته‌ای ۳ جلسه تمرین را با نظارت ۲ متخصص ثابت اجرا کردند. براساس مطالعات صورت گرفته و با در نظر گرفتن محدوده سنی شرکت‌کننده‌ها، از تمرین با شدت پایین تا متوسط برای آنان استفاده شد. شرکت‌کننده‌های گروه تمرین ۸ هفته، هر هفته ۳ جلسه و در هر جلسه بین ۶۰ تا ۹۰ دقیقه در برنامه تمرینی شرکت کردند. هر جلسه برنامه تمرین هوازی در ۳ بخش شامل گرم کردن، فعالیت اصلی و سرد کردن اجرا شد. گرم کردن به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه و شامل حرکات کششی و نرمشی بود. سپس شرکت‌کننده‌ها ۳۵ تا ۶۵ دقیقه بر روی دوچرخه ثابت با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب به فعالیت اصلی پرداختند. در پایان هر جلسه نیز ۱۰ دقیقه عمل سرد کردن با حرکات نرمشی و کششی انجام شد. در طی این مدت گروه کنترل هیچ‌گونه فعالیت ورزشی انجام نداد.

## پروتکل مصرف آب‌انار

آب‌انار مورد مصرف در این مطالعه، آب‌انار طبیعی بود که با دستگاه آب‌انارگیری دستی ستاره و به صورت تازه در محل تمرین تهیه می‌شد. به این ترتیب هریک از شرکت‌کنندگان گروه‌های مصرف‌کننده آب‌انار و تمرین هوازی + مصرف آب‌انار، یک روز در میان عصرها و پس از انجام تمرینات ورزشی، ۱۰۰ سی‌سی آب‌انار طبیعی نیز دریافت کردند [۸].

## نحوه خون‌گیری و اندازه‌گیری آزمایشگاهی متغیرهای تحقیق

خون‌گیری از آزمودنی‌های تحقیق حاضر در ۲ مرحله (۴۸ ساعت قبل از اولین جلسه تمرینی و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین) متعاقب ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه انجام شد. در هر مرحله ۵ میلی لیتر خون از ورید پیش‌بازویی بیماران گرفته شد. زمان نمونه‌گیری، خون‌ها در لوله‌های آغشته به سیترات ریخته شد و نمونه‌ها با استفاده از شیکر کاملاً به سیترات آغشته شدند. سپس نمونه‌های خونی با دور ۳۰۰۰ RMP، ۱۰ دقیقه برای جداسازی سرم سانتریفیوژ شدند. سپس سرم برای آنالیزهای بعدی شاخص‌های موردنظر در تحقیق در ظرف‌های ویژه اپندروف توزیع و بلافاصله در فریزر با دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای اندازه‌گیری مقادیر سرمی P53 از کیت الایزا مدل انسانی (کریستال شانه‌های ساخت کشور چین) استفاده شد. این مقادیر در آزمایشگاه خصوصی به صورت ۲ تکرار مورد سنجش قرار گرفت.

2. Heart Rate Karvonen Formula

جدول ۱. توالی پرایمرهای microRNAs مورد بررسی

نام پرایمر	توالی پرایمر از پایگاه mirBase
Mir-155	UAGCAGCACGUAUUUAUUGGCG
Mir-21	GAGGUUUUCUGGGUUUCUGUUUC



## سنتز miRNA

مطابق جدول شماره ۱، سنتز cDNA با استفاده از کیت سنتز cDNA زیست فناوری رنا انجام گرفت. تمامی مواد از شرکت زیست فناوری رنا تهیه شد. پس از اتمام فرایند و به دست آمدن چرخه‌های آستانه (Ct) سنجش بیان متغیرهای مورد نظر با استفاده از محاسبه ریاضیاتی صورت گرفت.  $\Delta Ct$  هر نمونه با استفاده از کنترل داخلی (miR-139-5p)، و miRNA محاسبه شد (با تفریق  $Ct$ ها از کنترل داخلی) [۱۴]. سپس  $\Delta\Delta Ct$  مربوطه برای هر نمونه با کم کردن  $\Delta Ct$  آن نمونه از میانگین  $\Delta Ct$  گروه کنترل محاسبه شد. در نهایت از رابطه ریاضیاتی جهت گزارش تغییرات بیان کمی متغیرها استفاده شد [۴].

## روش‌های آماری

تجزیه و تحلیل داده‌ها در این مطالعه با استفاده از نرم افزار SPSS، نسخه ۲۰ انجام شد و جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات نیز از روش‌های آمار توصیفی و استنباطی استفاده شد. برای توصیف داده‌های پژوهش، شاخص‌های آماری میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد. جهت بررسی توزیع طبیعی داده‌ها، آزمون کولموگرواف اسمیرنوف و همچنین جهت بررسی همگنی واریانس‌ها، آزمون لون به کار گرفته شد. ضمناً با توجه به معنی دار بودن آزمون‌ها، از آزمون تی وابسته و تحلیل واریانس آنوا به همراه آزمون تعقیبی LSD برای بررسی تفاوت‌های بین گروهی استفاده شد. نتایج آزمون‌ها نیز با سطح معناداری  $P \leq 0.05$  بررسی شد.

## یافته‌ها

نتایج این تحقیق نشان داد ۸ هفته تمرین هوازی به همراه مصرف آب‌انار باعث افزایش معنی‌داری در مقدار حداکثر اکسیژن مصرفی ( $VO_2 peak$ ) در دو گروه تمرین هوازی و تمرین همراه با مصرف آب‌انار در مقایسه با گروه کنترل شد. نتایج همچنین نشان داد ۸ هفته تمرین هوازی به همراه مصرف آب‌انار در گروه تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌دار در سطح سرمی PSA1 ( $P=0.001$ ) در مردان مبتلا به سرطان پروستات شد. دیگر یافته این پژوهش نشان داد که انجام ۸ هفته تمرین هوازی بدون مصرف آب‌انار نیز می‌تواند باعث افزایش معنی‌دار در سطح سرمی P53 ( $P=0.001$ ) شود. تمرین هوازی به همراه مصرف آب‌انار

باعث افزایش معنی‌داری در سطوح P53 مردان مبتلا به سرطان پروستات شد. نتایج این تحقیق نشان داد سطوح mir-21 و mir-155 در گروه تمرین هوازی و گروه تمرین هوازی و مصرف آب‌انار کاهش معنی‌داری داشته است. ضمناً بررسی نتایج گروه کنترل در ۸ هفته نیز هیچ‌گونه تغییر معنی‌داری در متغیرهای تحقیق نشان نداد (جدول شماره ۲).

## بحث

تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی و مصرف آب‌انار بر mir-155 و mir-21، و P53 در مردان مبتلا به سرطان پروستات است. نتایج نشان داد ۸ هفته تمرین هوازی و مصرف آب‌انار باعث افزایش معنی‌داری در سطوح پروتئین سرکوبگر تومور P53 می‌شود. نتایج این تحقیق با نتایج تحقیق اصغری رکابدار و همکاران که تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی و ترکیبی را بر توان هوازی و سطوح سرمی پروتئین‌های سرکوبگر تومور در مردان مبتلا به سرطان پروستات بررسی کردند همخوانی دارد [۲]. نتایج تحقیق رکابدار نشان داد ۸ هفته تمرین هوازی باعث افزایش معنی‌داری در سطوح P53 مردان مبتلا به سرطان پروستات می‌شود [۲]. وانگ و همکاران P53، ظرفیت فعالیت ورزشی و متابولیسم را بررسی کردند. در این تحقیق آن‌ها ارتباط بین بروز سرطان و آمادگی قلبی تنفسی در یک جمعیت بزرگ را بررسی کردند. آنان نتیجه‌گیری کردند مسیرهای ژنتیکی که با P53 متابولیسم و فعالیت بدنی تنظیم می‌شود، ممکن است به تشریح مشاهدات اپیدمیولوژیک مرتبط با آمادگی قلبی تنفسی و سرطان کمک کند [۱۷]. لاگو<sup>۳</sup> و همکاران در مقاله‌ای مروری P53، متابولیسم هوازی و سرطان را بررسی کردند. در این بررسی بیان کردند مکانیسم‌هایی که با P53 تنظیم می‌شوند تنفس میتوکندریایی را تنظیم می‌کنند و نیز به حفظ ثبات ژنومی کمک می‌کنند. داده‌های جمع‌آوری شده در این تحقیق نشان داده بهبود متابولیسم هوازی با P53 که به عنوان یک سرکوب‌کننده تومور عمل می‌کند، ممکن است بینشی برای راهبردهای پیشگیری از سرطان در آینده ارائه دهد [۱۸]. نتایج مطالعه ما با نتایج تحقیق ساعد موچی و همکاران (۱۳۹۹) که تأثیر تمرین هوازی و عصاره چای سبز بر برخی عوامل التهابی در بافت پروستات موش‌های سالم را بررسی کردند، همخوانی ندارد [۱۹]. از دلایل اصلی ناهمخوانی می‌توان به نوع نمونه‌های

3.Lago

جدول ۲. تغییرات سطوح متغیرهای پژوهش در ۴ گروه آزمایشی قبل و پس از اجرای آزمون

شاخص	زمان	میانگین $\pm$ انحراف معیار			
		گروه کنترل	گروه مصرف آب انار	گروه تمرین هوازی	گروه تمرین هوازی + مصرف آب انار
سن (سال)		۶۰/۱۵ $\pm$ ۳/۱۹	۶۲/۵۷ $\pm$ ۲/۱۱	۶۳/۳۵ $\pm$ ۲/۷	۵۹/۱۵ $\pm$ ۲/۲۵
قد (سانتی متر)		۱۷۳/۲۳ $\pm$ ۲/۱۱	۱۷۰/۱۸ $\pm$ ۲/۸۴	۱۶۸/۱۵ $\pm$ ۳/۳۷	۱۷۱/۲۵ $\pm$ ۴/۱۱
وزن (کیلوگرم)	پیش آزمون	۷۶/۱۱ $\pm$ ۵/۱۴	۷۷/۲۵ $\pm$ ۳/۶۶	۸۰/۲۵ $\pm$ ۶/۱۱	۷۹/۲۸ $\pm$ ۴/۱۵
	پس آزمون	۷۷/۲۳ $\pm$ ۴/۵۵	۷۶/۱۱ $\pm$ ۳/۲۵	۷۵/۱۷ $\pm$ ۳/۸۷	۷۴/۵۴ $\pm$ ۳/۴۴
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر وزن)	پیش آزمون	۲۴/۱۴ $\pm$ ۱/۷۴	۲۳/۵۵ $\pm$ ۱/۴۱	۲۴/۸۱ $\pm$ ۱/۱۲	۲۴/۱۸ $\pm$ ۱/۱۲
	پس آزمون	۳۲/۵۴ $\pm$ ۲/۶۵	۲۳/۱۱ $\pm$ ۱/۱۵	۲۲/۱۴ $\pm$ ۱/۱۴	۲۲/۱۹ $\pm$ ۱/۵۵
حداکثر اکسیژن مصرفی (ml/kg/min)	پیش آزمون	۳۲/۱۴ $\pm$ ۲/۵۱	۳۴/۲۳ $\pm$ ۳/۴۷	۳۳/۴۷ $\pm$ ۳/۵۴	۳۱/۱۵ $\pm$ ۲/۳۵
	پس آزمون	۲۵/۲۶ $\pm$ ۲/۵۲	۳۴/۲۶ $\pm$ ۲/۷۴	۴۰/۱۴ $\pm$ ۲/۳۴	۴۰/۴۱ $\pm$ ۲/۱۵
PSA (ng/ml)	پیش آزمون	۱۱/۵۷ $\pm$ ۳/۲۵	۱۲/۷۷ $\pm$ ۲/۱۷	۱۲/۹۳ $\pm$ ۳/۱۱	۱۲/۴۱ $\pm$ ۳/۵۸
	پس آزمون	۱۱/۵ $\pm$ ۳/۲	۱۱/۴ $\pm$ ۲/۱	۹/۲۱ $\pm$ ۲/۱۴	۸/۶۳ $\pm$ ۲/۹۸ <sup>‡</sup>
		(P=۰/۷۱۲)	(P=۰/۶۲۵)	(P=۰/۵۹۸)	(P=۰/۰۰۰۱)*
P53	پیش آزمون	۱۷۵/۵۷ $\pm$ ۲۱/۱۸	۱۸۲/۵۴ $\pm$ ۲۴/۴۷	۱۸۴/۱۵ $\pm$ ۱۹/۷۴*	۱۷۷/۸۹ $\pm$ ۲۳/۲۹
	پس آزمون	۱۷۵/۵۱ $\pm$ ۲۱/۱۵	۱۹۰/۷۵ $\pm$ ۲۵/۴۷	۲۰۶/۴۱ $\pm$ ۲۷/۵۴	۲۱۵/۳۶ $\pm$ ۱۵/۷۴ <sup>‡</sup>
		(P=۰/۷۱۲)	(P=۰/۵۹۵)	(P=۰/۰۰۰۱)*	(P=۰/۰۰۰۱)*
mir-21	پیش آزمون	۴/۳۲ $\pm$ ۱/۱۵	۳/۹۲ $\pm$ ۱/۱۹*	۴/۸۸ $\pm$ ۱/۳۵	۳/۹ $\pm$ ۱/۱۲
	پس آزمون	۴/۳۰ $\pm$ ۱/۱	۲/۷۶ $\pm$ ۰/۹۲*	۲/۶۶ $\pm$ ۱/۱ <sup>‡</sup>	۲/۱ $\pm$ ۱/۲۵ <sup>‡</sup>
		(P=۰/۷۳۴)	(P=۰/۶۷۵)	(P=۰/۰۰۰۱)*	(P=۰/۰۰۰۱)*
mir-155	پیش آزمون	۳/۶۶ $\pm$ ۱/۱۷	۳/۷۷ $\pm$ ۱/۳۵	۴/۱ $\pm$ ۱/۵۵	۴/۱۲ $\pm$ ۱/۶۳
	پس آزمون	۳/۷ $\pm$ ۱/۲۴	۲/۹۵ $\pm$ ۱/۱	۳/۱ $\pm$ ۱/۱	۲/۶۶ $\pm$ ۰/۸۵۰
		(P=۰/۶۴۲)	(P=۰/۵۹۷)	(P=۰/۰۰۰۸)*	(P=۰/۰۰۰۱)*

\* نشان دهنده تفاوت معنی داری از مرحله پیش آزمون به پس آزمون

‡ نشان دهنده تفاوت معنی داری با گروه های آزمایش

به چندین عامل بستگی دارد. بعضی از این ها ممکن است مستقل از P53 باشند. از قبیل وجود عوامل بیرونی خارج سلولی، وجود سایر تغییرات ابتلا به آنکوژنیک و در دسترس بودن فاکتورهای رونویسی اضافی یا کوفاکتورها. با این حال فعالیت P53 می تواند به انتخاب پاسخ کمک کند. نوع و شدت استرس سلولی ممکن است با فعالیت روی سطح یا فعالیت پروتئین P53 که باعث القای آن است، عملکرد P53 را کنترل کند. این امر نشان می دهد که پروتئین هایی که بیان ژن های آپوپتوتیک را تنظیم می کنند، پیوند P53 را با وابستگی پایین تر نسبت به هدف های توقف سیکل سلولی مرتبط می کنند [۲۲]. P53 نقش مهمی در متابولیسم ایفا می کند و آنجایی که اکثر سلول های سرطانی برای تأمین انرژی

تحقیق، پروتکل تحقیق و مکان های جغرافیایی متفاوت تحقیق اشاره کرد. عملکرد سرکوب کننده تومور P53 عمدتاً به توانایی آن در جلوگیری از تکثیر سلولی در پاسخ به محرک های استرس که در طی پیشرفت تومورها مواجه می شوند بستگی دارد. فعال سازی P53 به توقف چرخه سلولی و آپوپتوز منجر می شود و می تواند نقش مهمی در ایجاد تمایز و پیری سلولی داشته باشد [۲۰]. نشان داده شده است که P53 مانع آنژیوژن در تومورها می شود؛ با فعال یا سرکوب کردن ژن هایی است که سلول جدید را تشکیل می دهند. P53 می تواند نقش مستقیمی در بهبود آسیب DNA، هم از طریق تعمیر مجدد آگزوز نوکلئوتیدی و هم برداشت پایه ایفا کند [۲۱]. یک سلول تحت توقف چرخه سلولی یا آپوپتوز به واکنش P53

به گلیکولیز بی هوازی وابسته هستند، افزایش پروتئین P53 در اثر تمرین هوازی می‌تواند به کاهش گلیکولیز بی‌هوازی منجر شود و رشد تومور را با وقفه مواجه کند [۲۲].

نتایج این تحقیق نشان داد ۸ هفته تمرین هوازی و مصرف آب‌انار باعث کاهش معنی‌داری در mir-21 در مردان مبتلا به سرطان پروستات شد. مصرف آب‌انار در ۸ هفته باعث کاهش mir-21 در مردان مبتلا به سرطان پروستات شد ( $P=0/0001$ )، اما نتایج آمار توصیفی نشان می‌دهد با وجود کاهش معنی‌دار mir-21 در گروه‌های تمرین هوازی و مصرف‌کننده آب‌انار، بیشترین میزان کاهش مربوط به گروهی بوده است که تمرین هوازی و مصرف آب‌انار را به‌صورت توأم انجام داده‌اند. mir-21 یکی از اولین miRهای شناخته‌شده انکوژنی است که بر روی کروموزوم ۱۷ مستقر است [۱۵]. میکرو RNAهای مربوط به تومور، در بسیاری از گونه‌های سرطان هستند که بیان آن‌ها به طور چشمگیری در سرطان پروستات افزایش می‌یابد. به‌طور کلی، mir-21 به‌عنوان یک انکوژن معمولی در نظر گرفته می‌شود که با مهار بیان فسفاتازها، فعالیت مسیرهای سیگنالینگ مانند AKT<sup>۴</sup> و MAPK<sup>۵</sup> را محدود می‌کند. مطالعات بی‌شماری یافته‌های پژوهش حاضر در خصوص mir-21 را تأیید کرده و اثبات‌کننده ارتباط این میر با مراحل بالینی پیشرفته سرطان، متاستاز، تومور و پیش‌آگهی ضعیف بیماران هستند. به‌عنوان نمونه پژوهش‌های ژو و همکاران [۱۴] و کیوئی و همکاران [۲۴] نشان دادند mir-21 چندین ژن مرتبط با رشد تومور و متاستاز، از قبیل تروپومیزین سرکوبگر تومور (TP M1)، ژن مسئول مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی<sup>۶</sup>، مهارکننده متالوپپتیداز<sup>۷</sup> و فسفاتاز و تنسین همولوگ (PTEN) را هدف گرفته و موجب تضعیف عملکرد آن‌ها می‌شود. بیان بیش‌ازحد mir-21 در سلول‌های تومور می‌تواند عملکرد آن‌ها را در سرکوب آپوپتوز و مرگ سلولی کاهش دهد. بیان نابجای mir-21 می‌تواند از طریق تنظیم ژن‌های هدف و تعدیل مسیر پایین‌دست آن‌ها، قابلیت تهاجمی تومور را افزایش داده و به متاستاز آن منجر شود. در مقابل کاهش بیان این میکرو RNA می‌تواند نقش آن در روند سرطان‌زایی را تضعیف کند. مطالعات اخیر میزان بالایی از mir-21 را در سرم بیماران مبتلا به سرطان پستان نشان داده است. همچنین افزایش بیان آن در انواع دیگر بدخیمی‌ها، از جمله گلیوبلاستوما، سرطان تخمدان، سرطان ریه و سرطان کولورکتال نیز مشاهده شده است. مطابق نتایج منتشره از یک متاآنالیز بزرگ در سال ۲۰۱۴، در بیشتر از ۳۶ مطالعه، از mir-21 به‌عنوان نشانگر زیستی سرطان در بدخیمی‌های مختلف استفاده شده است که این موضوع تأییدکننده پتانسیل بالای این میکرو RNA به‌عنوان ابزاری برای تشخیص زودرس

4. Protein kinase B (PKB), also known as Akt
5. Mitogen-Activated Protein Kinase
6. Programmed Cell Death Protein 4 (PDCD4)
7. Tissue Inhibitor of MetalloProteinases-3 (TIMP3)

انواع سرطان و توجیه‌کننده نتایج پژوهش حاضر است [۲۵]. نتایج این تحقیق همچنین نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی و مصرف آب‌انار باعث کاهش معنی‌دار mir-155 در مردان مبتلا به سرطان پروستات شد ( $P=0/0001$ ). اما نتایج بیانگر آن است که با وجود کاهش معنی‌دار mir-155 در هر دو گروه تمرین هوازی و مصرف‌کننده آب‌انار، بیشترین میزان کاهش مربوط به گروهی بوده است که تمرین هوازی و مصرف آب‌انار را به‌صورت توأم انجام داده‌اند ( $P<0/0001$ ). mir-155 دارای ۲۰ تا ۲۴ نوکلئوتید بوده و همچون mir-21، به‌عنوان یک میر فعال‌کننده پروتئین‌های آنکوژن شناخته می‌شود [۲۶]. کای و همکاران در تحقیقات خود ثابت کردند که MIR-155 در افراد مبتلا به سرطان پروستات در مقایسه با افراد غیر سرطانی دچار افزایش محسوسی می‌شود [۲۷]. همچنین مشخص کردند mir-155 موجب گسترش و توسعه تومورهای پروستاتی شده و در اغلب موارد در بافت توموری پروستات افزایش می‌یابد. تأثیر این میکرو RNA از طریق کاهش فاکتور رونویسی FOXO3a اعمال می‌شود. بیان نابجای mir-155 موجب افزایش بقای سلول‌های سرطانی و بالا بردن میزان مقاومت این سلول‌ها نسبت به شیمی‌درمانی شده و کاهش بیان mir-155 می‌تواند حساسیت سلول نسبت به شیمی‌درمانی را بهبود بخشیده و آپوپتوز را تقویت کند [۲۸]. دلیل علمی‌ای که قابلیت سرطان‌زایی mir-155 و نتایج این پژوهش را تأیید می‌کند، آن است که این میکرو RNA می‌تواند ژن سرکوب‌کننده سیگنالینگ سیتوکین ۱ (SOCS1) را هدف قرار داده و آن را غیرفعال کند. محرک‌های التهابی باعث افزایش mir-155 و فعال شدن STAT3 (مبدل سیگنال و فعال‌کننده رونویسی شماره ۳) در سلول‌های سرطانی پروستات می‌شوند. این موضوع حاکی از یک ارتباط عملکردی احتمالی بین التهاب و بروز سرطان توسط mir-155 است. علاوه بر این گزارش شده است که کاسپاز-۳ که یک سرکوبگر قوی آپوپتوز است، یکی دیگر از اهداف mir-155 است و از این طریق نیز می‌تواند به بروز سرطان کمک کند [۲۸].

### نتیجه‌گیری

به طور کلی می‌توان گفت که هشت هفته تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل آب‌انار باعث کاهش microRNAs آنکوژن مرتبط با عوامل اکسایشی/ضد اکسایشی از جمله mir-21، mir-155 در مردان مبتلا به سرطان پروستات شد. از آنجایی که تاکنون هیچ مطالعه‌ای به بررسی تأثیر همزمان مصرف آب‌انار و تمرینات هوازی بر فاکتورهای موثر در گسترش سلول‌های سرطانی نپرداخته است، مسلماً کسب اطمینان در مورد نتایج این تحقیق نیازمند بررسی‌های بیشتری در این حوزه خواهد بود. بنابراین با توجه به محدودیت‌های تحقیق از جمله عدم کنترل دقیق تغذیه، عدم کنترل میزان کالری مصرفی پیشنهاد می‌شود که جهت نتایج بهتر در تحقیقات آتی پیشنهاد میزان تغذیه افراد و فعالیت‌های بدنی در محدوده تحقیق بررسی و کنترل شود.



## ملاحظات اخلاقی

### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب **دانشگاه قم** به شماره ۱۴۹۷۳/۹۹/د است و پروتکل‌های آن با کد اخلاق IR.GOM.IEC.1398.021 صادره از کمیته اخلاق **دانشگاه قم**، به تأیید رسیده است.

### حامی مالی

منابع مالی این طرح توسط دانشگاه قم تامین شده است

### مشارکت‌نویسندگان

همه نویسندگان به طور یکسان در تهیه این مقاله مشارکت داشته‌اند.

### تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی را اعلام نکرده‌اند.

### تقدیر و تشکر

نویسندگان از **دانشگاه قم** برای حمایت مالی از این پژوهش تشکر و قدردانی می‌کنند.





## References

- [1] Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World Journal of Oncology*. 2019; 10(2):63. [DOI:10.14740/wjon1191] [PMID] [PMCID]
- [2] Dfghjk F, Dfghj D, Dfghjk D. [The effect of 10 weeks of high-intensity exercise training on resting levels of some angiogenesis and pulmonary function of men with prostate cancer (Persian)]. *Journal of Fasa University of Medical Sciences*. 2019; 8(4):1097-105. [Link]
- [3] AsghariRakabdarkolaee 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 (Persian)]. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2018; 17(8):731-44. [Link]
- [4] Filella X, Foj L. miRNAs as novel biomarkers in the management of prostate cancer. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2017; 55(5):715-36. [DOI:10.1515/cclm-2015-1073] [PMID]
- [5] Bidarra D, Constâncio V, Barros-Silva D, Ramalho-Carvalho J, Moreira-Barbosa C, Antunes L, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for prostate cancer detection and metastasis development prediction. *Frontiers in Oncology*. 2019; 9:900. [DOI:10.3389/fonc.2019.00900] [PMID] [PMCID]
- [6] Shadmanfard A, Nemati A, Naghizadeh Baghi A, Mazani M. The effect of pomegranate juice supplementation on oxidative stress in young healthy males. *Journal of Ardebil University of Medical Sciences*. 2012; 12(5):77-86. [Link]
- [7] Zarban A, Malekaneh M, Reza Boghrati M. Antioxidant properties of pomegranate juice and its scavenging effect on free radicals. *Journal of Birjand University of Medical Sciences*. 2007; 14(3):9-15. <http://journal.bums.ac.ir/article-1-149-en.html>
- [8] Akbarpour M, Fathollahi Shoorabeh F, Mardani M, Amini Majd F. [Effects of eight weeks of resistance training and consumption of pomegranate on GLP-1, DPP-4 and glycemic statuses in women with type 2 diabetes: A randomized controlled trial (Persian)]. *Nutrition and Food Sciences Research*. 2021; 8(1):5-10. [Link]
- [9] Akbarpour M, Fathollahi SF, Faraji F. Effect of eight weeks of resistance training with supplementation of pomegranate juice on oxidative/antioxidant factors and lipid profiles in women with type 2 diabetes. *Knowledge and Health*. 2019; 14(3):52-8. [Link]
- [10] Song CJ, Chen H, Chen LZ, Ru GM, Guo JJ, Ding QN. The potential of microRNAs as human prostate cancer biomarkers: a meta-analysis of related studies. *Journal of cellular biochemistry*. 2018; 119(3):2763-86. [DOI:10.1002/jcb.26445] [PMID] [PMCID]
- [11] Badr FM. Potential role of miR-21 in breast cancer diagnosis and therapy. *SciMed Central*. 2016; 3(5):1068-75. [Link]
- [12] Feng YH, Tsao CJ. Emerging role of microRNA-21 in cancer. *Biomedical reports*. 2016; 5(4):395-402. [DOI:10.3892/br.2016.747] [PMID] [PMCID]
- [13] Wang F, Zheng Z, Guo J, Ding X. Correlation and quantitation of microRNA aberrant expression in tissues and sera from patients with breast tumor. *Gynecologic Oncology*. 2010; 119(3):586-93. [DOI:10.1016/j.ygyno.2010.07.021] [PMID]
- [14] Zhu S, Si ML, Wu H, Mo YY. MicroRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (TPM1). *Journal of Biological Chemistry*. 2007; 282(19):14328-36. [DOI:10.1074/jbc.M611393200] [PMID]
- [15] Le Quesne J, Caldas C. Micro-RNAs and breast cancer. *Molecular oncology*. 2010; 4(3):230-41. [DOI:10.1016/j.molonc.2010.04.009] [PMID] [PMCID]
- [16] Shoorabeh FF, Dabidiroshan V, Saraf BS, Nuri R. Investigating the effects of regular resistance training and prostatic massage on proinflammatory markers and serum prostate-specific antigen levels in males with prostate cancer. *Middle East Journal of Rehabilitation and Health*. 2016; 3(1). [DOI:10.17795/mejrh-33651]
- [17] Wang PY, Zhuang J, Hwang PM. p53: exercise capacity and metabolism. *Current opinion in oncology*. 2012; 24(1):76-82. [DOI:10.1097/CCO.0b013e32834de1d8] [PMID] [PMCID]
- [18] Lago CU, Sung HJ, Ma W, Wang PY, Hwang PM. p53, aerobic metabolism, and cancer. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011; 15(6):1739-48. [DOI:10.1089/ars.2010.3650] [PMID] [PMCID]
- [19] Saeed-Mocheshi S, Saghebjo M, Vahabzadeh Z, Sheikholeslami Vatani D. The effect of eight weeks aerobic training and green tea extract on some inflammatory factors in prostate tissue of healthy rats. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2020; 27(3):394-401. [Link]
- [20] Tamura RE, da Silva Soares RB, Costanzi-Strauss E, Strauss BE. Autoregulated expression of p53 from an adenoviral vector confers superior tumor inhibition in a model of prostate carcinoma gene therapy. *Cancer biology & therapy*. 2016; 17(12):1221-30. [Link]
- [21] Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 116(9):1094. [DOI:10.1249/mss.0b013e3180616aa2] [PMID]
- [22] Feng Z, Levine AJ. The regulation of energy metabolism and the IGF-1/mTOR pathways by the p53 protein. *Trends in Cell Biology*. 2010; 20(7):427-34. [DOI:10.1016/j.tcb.2010.03.004] [PMID] [PMCID]
- [23] Bouvet M, Ellis LM, Nishizaki M, Fujiwara T, Liu W, Bucana CD, Fang B, Lee JJ, Roth JA. Adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer down-regulates vascular endothelial growth factor expression and inhibits angiogenesis in human colon cancer. *Cancer Research*. 1998; 58(11):2288-92. [Link]
- [24] Qi J, Wang J, Katayama H, Sen S, Liu SM. Circulating microRNAs (cmRNAs) as novel potential biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Neoplasia*. 2013; 60(2):135-42. [DOI:10.4149/neo\_2013\_018] [PMID] [PMCID]
- [25] Wang W, Luo YP. MicroRNAs in breast cancer: oncogene and tumor suppressors with clinical potential. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*. 2015; 16(1):18-31. [DOI:10.1631/jzus.B1400184] [PMID] [PMCID]
- [26] Cai ZK, Chen Q, Chen YB, Gu M, Zheng DC, Zhou J, Wang Z. microRNA-155 promotes the proliferation of prostate cancer cells by targeting annexin 7. *Molecular Medicine Reports*. 2015; 11(1):533-8. [DOI:10.3892/mmr.2014.2744] [PMID]
- [27] Basu S, Majumder S, Bhowal A, Ghosh A, Naskar S, Nandy S, et al. A study of molecular signals deregulating mismatch repair genes in prostate cancer compared to benign prostatic hyperplasia. *PloS One*. 2015; 10(5):e0125560. [DOI:10.1371/journal.pone.0125560] [PMID] [PMCID]
- [28] Rouzbehan B, Ebrahim K, Ghazalian F. The effect of aerobic training and pomegranate juice on serum levels of some microRNAs related to the oxidant/antioxidant system in women recovering from breast cancer. *Yafteh*. 2021; 23(4):133-148. [DOI:10.32592/Yafteh.2021.23.4.11]