

التأثير الجزيئي والمناعي لبكتريا البروبيوتك على سرطان قولون الفئران

مها ذياب السلمي

إشراف

د.سحر رجب الحداد د. عالية محمد الدهلوي

المستخلص

سرطان القولون والمستقيم من أكثر أنواع السرطان شيوعاً في جميع أنحاء العالم وقد ترتبط حالات المرض مع النظام الغذائي، ونمط الحياة، والعوامل الوراثية. وقد كان هناك زيادة في الأبحاث المتعلقة بالبروبيوتك كما يمكنها تقليل شدة المرض وتقي من حدوث السرطان ولتوضيح هذه الآثار على المستويات النسيجية، الجزيئية والمناعية في أمعاء الفئران وسيرم الدم، قمنا باستخدام 60 من إناث الفئران وتم تقسيمهم كالتالي: 10 من إناث الفئران الغير معالجة كمجموعة ضابطة. (C) group، ومجموعة تم حقن أفرادها بالأزوكسي ميثان فقط لتحفيز سرطان القولون (CC) group (مجموعتين من الفئران تم إعطائها عن طريق الفم إما السلالة البكتيرية *Lactobacillus* (Lac group) أو *Streptococcus* (Strep group)، المجموعتين الأخريين تم الاستمرار بتغذيتهم إما بسلالة *Lactobacillus* (Lac CC group) أو *Streptococcus* (Strep CC group) قبل وبعد حقنهم بالأزوكسي ميثان. أظهرت الدراسة الحالية وجود زيادة معنوية في تعبير الجينات $TLR2$, $IFN-\gamma$, $IL-10$ و $IL-13$ المستخرجة من أمعاء الفئران في (Lac group) مقارنة بفئران (Strep) group أظهرت كلا المجموعتين المذكورة زيادة معنوية في $IL-4$ RNA. بالرغم من زيادة إفراز $TNF\alpha$ في سيرم الدم في (Lac group) إلا أن $IL-2$ ارتفع بشكل ملحوظ في سيرم (Strep group). من المثير للاهتمام أظهرت المجموعة Lac CC تحفيز مبكر للتعبير الجيني في $TLR2$, $IFN-\gamma$, $IL-4$, $IL-13$ و $IL-10$ في أمعاء الفئران مقارنة بالمجموعات C، Strep CC و CC. من الملاحظ أن التعبير الجيني للجين P53 أظهر انخفاض معنوي في المراحل المبكرة من التسرطن الغدي إما في المجموعة CC أو Strep CC مقارنة بالمجموعة Lac CC في حين أن هناك زيادة معنوية في التعبير الجيني للجين K-Ras في جميع المجموعات المعالجة. كل النتائج المناعية والجزيئية تم تأكيدها بواسطة النتائج النسيجية حيث أن Strep CC و CC أظهرت تطور في التسرطن الغدي والذي تميز بفقدان الخلايا الكأسية واستطالة الأنوية مع تكيس في تجويف الخلايا الظهارية. بينما لم تظهر مجموعة Lac CC أي تغيرات في التركيب النسيجي، والتي بدت مشابهة للمجموعة الغير معالجة. أثبتت العوامل الجزيئية والمناعية والنسيجية أن سلالة *Lactobacillus* تمنع نمو الورم وأنها نشطة ضد التسرطن على الأقل جزئياً في حين أن سلالة *Streptococcus* لا يمكن أن تستخدم كعلاج وقائي لمنع تطور سرطان قولون الفئران.

Molecular and Immunological Effect of Probiotic Bacteria in Mice Colon Cancer Induced by Azoxymethane.

Maha Diab Al-Solami

Supervised by

Dr. Sahar Ragab El Hadad Dr. Alia M. Aldahlawi

Abstract

Colorectal cancer is the commonest cancer in human worldwide where its incidence may correlate with diet, lifestyle, and hereditary factors. There has been an upsurge in research into probiotics and a suggestion that they could influence disease severity and prevent cancer. To exhibit such effects on the histological, molecular and immunological levels in mice intestine and serum, sixty female mice were utilized and divided equally into 6 groups included; a untreated group (C); a group of mice was injected with Azoxymethane alone to induce colon cancer (CC); two groups of mice orally administrated with either *Lactobacillus* (Lac) or *Streptococcus* probiotic strains (Strep); two groups of mice sustained exposure to either *Lactobacillus* (Lac CC) or *Streptococcus* (Strep CC) bacterial strains pre and post injection with Azoxymethane. TLR2, IFN- γ , IL-10 and IL-13 genes expression were verified a significant upregulation in Lac mice intestine compared to Strep group. Both Lac and Strep mice groups showed a significant upregulation in mucosal IL-4-RNA. Although TNF α in mice sera increased significantly in Lac mice serum, IL-2 elevated significantly in Strep mice serum group. Interestingly, Lac CC mice group demonstrated an early stimulation in TLR2, IFN- γ , IL 4, IL 10, and IL 13 mRNA expression in mice intestine biopsy compared to Strep CC, CC, and C mice groups. Notably, P53 gene expression confirmed a significant downregulation in the early stages of adenocarcinoma either in CC or Strep CC mice groups compared to Lac CC mice while K-Ras gene expression upregulated significantly in all treated mice groups. All immunological and molecular results have been confirmed by histological findings where, Strep CC and CC mice groups showed a development of colon adenocarcinoma which characterized by the loss of goblet cells and elongated nuclei with occasional cystic Lumina at the surface epithelium, while Lac CC group showed no alterations in the histological structure, which has been seemed similar to the untreated control group. Molecular, immunological and histological parameters established that *Lactobacillus* probiotic strain inhibits tumor growth and its anti-cancer activity occurs, at least in part, while *Streptococcus* probiotic strain cannot be used as a prophylactic treatment to prevent or inhibit mice colon cancer development.