دراسة الخصائص الجزيئية لسرطان القولون في الفئران بعد التعرض لبكتيريا *Lactobacillus rhamnosus* وعقار 5- Fluorouracil

بشرى عمر الحازمي

بحث مقدم لنيل درجة الماجستير في العلوم
(الأحياء / أحياء دقيقة)

إشراف

د. سحر الحداد

د. علوية الحبشي

كلية العلوم

جامعة الملك عبد العزيز

جدة – المملكة العربية السعودية

ربيع الثاني ١٤٤١ – نوفمبر 2019م

المستخلص

يعتبر عقار 5-Fluorouracil (5-FU) من أكثر علاجات سرطان القولون شيوعا على الرغم من كون معدل الاستجابة لهذا العقار اقل من ٢٠%. تمتلك بكتيريا *Lactobacillus rhamnosus* تأثيرا نافعا على امراض الأمعاء والقولون وتأثير تثبيطي ضد السرطان. في هذه الدراسة نهدف لتوضيح التغير التشريحي والمناعي المرتبط بعلاج الفئران المصابة بسرطان القولون بـ 5-Fluorouracil (5-FU) و *L. rhamnosus*. قُسم أربعون ذكرًا من الفئران الى خمسة مجموعات، حيث تم حقن فئران المجموعة الأولى (*A*) بعقار Azoxymethane (AOM) لتحفيز وإثارة سرطان القولون، أما المجموعة الثانية (*AL*) فقد حُقنت بـ AOM وتم اعطائها بـ *L. rhamnosus* فمويًا، بينما فئران المجموعة الثالثة (*AF*) تم حقنها بـ AOM ثم عُولجت بحقن عقار 5-FU ،أما فئران المجموعة الرابعة (*AFL*) فقد تم حقنهم بـ AOM وتلقيمهم *L. rhamnosus* مع علاجهم بعقار5-FU ،وأخيرا فئران المجموعة الخامسة (*C*) لم يتم حقنهم أو علاجهم بأي عقار وتم استخدامها كمجموعة ضابطة. أظهرت مجموعة (*AFL*) انخفاضا في معدل الإلتهاب كما أظهرت بُنية تشريحية سليمة مقارنة بباقي المجموعات المُعالجة. أيضا لوحظ انخفاض هام في التعبير الجيني لكل من Krasو T_{reg}/IL10 إضافة الى تحسن في الاستجابة المناعية الفطرية والمكتسبة في الغشاء المخاطي لإمعاء فئران مجموعة *AFL*، ويظهر التحسن المناعي عن طريق زيادة التعبير الجيني لـ TLR2 و Th1/IFNγ. كما ارتفع كلا من TNFα IL6 بشكل ملحوظ في مستخلص دم المجموعة *AFL* مقارنة بمجموعتي *A* و*AF* . أظهرت هذه الدراسة أدلة حول التأثيرات المناعية المحتملة لبكتيريا *L. rhamnosus* خلال علاج سرطان القولون بعقار 5-FU كما أظهرت تأثيرا إيجابيا لقدرتها على قمع سرطان القولون.

Molecular Characterization Study on Mice Colon Cancer After Exposure to *Lactobacillus rhamnosus* and 5-Fluorouracil

Boshra Omar Alhazmi

A thesis submitted for the requirements of the degree of Master of Science (Microbiology)

Supervised by

Dr. Sahar R.M. El Hadad

Dr. Alawaiah El Hebshi

FACULTY OF SCIENCE

KING ABDULAZIZ UNIVERSITY

JEDDAH-SAUDI ARABIA

Rabee' Al Thaani 1441H - November 2019G

ABSTRACT

5-Fluorouracil (5-FU) has been introduced as the most common anticancer therapy despite that its response rate as a single agent is usually less than 20%. *Lactobacillus (L) rhamnosus* bacteria exhibit a great impact on the gastrointestinal tract infections and cancer prevention. This study illustrates the histological and Immunological changes associated with the treatment of *L. rhamnosus* combined to 5-FU on mice colon cancer. Fifty male mice were classify into 5 groups as follow; (*A* group) mice injected with Azoxymethane (AOM) with a weekly dose of 10mg/kg for four weeks to induce colon cancer, (*AL* group) mice injected with AOM and orally given *L. rhamnosus* alone, (*AF* group) mice injected with AOM and injected 5-FU, (*AFL* group) mice injected with AOM and treated with both *L. rhamnosus* and 5-FU, and finally (C group) untreated control mice. A reduction in the inflammation features and a normal histological structure was observed in the colon of *AFL* mice group compared with other treated mice groups, which seemed more similar to the untreated mice group. A significant downregulation in the level of Kras and T-Regulatory cell /IL10 transcriptions, associated with an improvement in the innate and the adaptive immune responses through increasing in the TLR2 and Th1/IFNγ transcription was verified in the intestine mucosa of *AFL* mice group. TNFα and IL6 elevated significantly in the serum of *AFL* mice groups compared to *A* and *AF* mice groups. This study provide evidence about the high potential immunological influence of *L. rhamnosus* during the usage of 5-FU as anticancer drug and illustrate the positive impact on colon cancer suppression.