

الملخص العربي لرسالة الماجستير

يعد سرطان القولون في المركز الثاني من ناحية الاورام الخبيثة في العالم. الغذاء الذي يحتوي علي كميات قليلة من الكربوهيدرات ونسبة عالية من الدهون والبروتين يعتبر من العوامل التي تسبب حدوث سرطان القولون حيث سيكون هناك ١٦ مليون حالة جديدة في عام ٢٠٢٠.

1, ٢ داي ميثيل هيد رازين يعتبر المسبب لسرطان القولون حيث يمر بسلسلة من التفاعلات والتحويلات في البداية يتم تفعيله في الكبد الي ازوكسي ميثان و ميثيل ازوكسي ميثان وفي النهاية الي ميثيل داي زونيوم ايون النشط حيث يقوم بإضافة ميثيل جروب للوحدات البنائية للحمض النووي فيؤدي ذلك الي اتصال خاطئ بين الوحدات البنائية فيؤدي بدوره إلى حدوث طفرة. كما يمكن ان ينتج ذلك زيادة في تكاثر الخلية وكذلك زيادة في عملية موت الخلية . جدير بالذكر انه عند استخدام هذا العقار يقوم بعمل نفس التغيرات الهيستوباثولوجية والجزئية المميزة لسرطان القولون في الإنسان .

يحتوي المعززات علي عدد من الكائنات الدقيقة الي تغير في نسبة البكتيريا الحميدة في الامعاء . حيث يقوم بتأثير جيد للعائل بإعادة الاتزان في المناعة الغير خاصة. في احد الدراسات وجدوا ان نسبة بكتريا الاكتوباسيلي في الطعام تمنع الهجوم بواسطة البكتريا الضارة كما تمنع حدوث الاورام. ربما تغير في نسبة البكتيريا الحميدة الخاصة بالجهاز الهضمي بطرق مختلفة مثلا عن طريق انها تلتصق بالبكتريا الضارة لذلك تمنعها من الاضرار بالأمعاء او لانها تحسن المناعة او لأنها تحسن اتزان الجهاز الهضمي وتساعد على القيام بوظيفة كحاجز خاص بالأمعاء .

البادئات تعتبر مركبات حيوية موجودة في الطعام حيث تحسن من البكتريا المفيدة والايض بالجهاز الهضمي. البكتريا الغير ضارة في القولون تقوم بعمل تمثيل غذائي لاهوائي للبريببوتك فتقوم بتحويلها الي احماض دهنية قصيرة السلسلة مثل الاستيت والبوتيرات والبروبيونيت والتي لها تأثير جيد ضد سرطان القولون. يعتبر الانبولين واحد من البريببوتك حيث يحتوي علي بوليمر من الفركتوز متصلين بواسطة بيتا ٢-١ رابطة حيث يوجد في كثير من النباتات الصالحة للاكل مثل الهندباء البرية لا يتم امتصاص او ايض للانبولين داخل الامعاء الصغيرة للإنسان. جدير بالذكر ان الانبولين له دور فعال في تقليل جروح ما قبل سرطان القولون.

اتحاد المتأزرات يؤدي الي تعاون بينهما ينتج عنه تحسن في نمو البكتريا النافعة مع البكتريا المضافة للقولون. كما ان الاتحاد بين بكتريا تسمى بيفيدو بكتريم لونجم كمعززات و الانبولين كبادئات له مميزات افضل في تقليل جروح القولون.

يعد السيلينيوم من المعادن القليلة الموجودة في بعض المنتجات كالحبوب واللحمة والسلك واللبن. السيلينيوم له دوران احدهما مضاد للاكسدة والآخر مزود للاكسدة في نماذج المرض المختلفة. ولة ادوار دفاعية ضد السرطانات مثل القولون والبروستاتا وسرطان الرئة.

بيتا كاتينين يمثل عامل مهم في حدوث السرطان وفي عملية تنظيم الانسجة. بيتا كاتينين يعتبر جزء من Wnt/beta-catenin signaling حيث في الظروف العادية مسئول عن ابقاء تكاثر الخلية بشكل طبيعي في التجويف الخاصة بالامعاء الصغيرة, ولكن اذا حدث خلل في ال Wnt/beta-catenin signaling يؤدي ذلك إخلال في الاتزان بين تنوع الخلايا الخاصة بالأمعاء وتكاثرها وفي النهاية يؤدي ذلك الي حدوث ورم. The c-Jun N-terminal kinases (JNKs) يقع تحت عائلة كبيرة تسمى MAPK وهي المسؤولة عن تنظيم موت وتكاثر وتنوع الخلية, واثبتت الدراسات ان JNK1 يعتبر من الانزيمات الخاصة بعملية موت الخلية. وايضا توجد علاقة بين كل من Beta catenin, JNK-1 حيث ان تنشيط JNK1 يؤدي الي تنشيط GSK3 β حيث يمنع اضافة الفوسفات علي الحمض الاميني SER رقم 9 ثم بعد ذلك ال GSK3b النشط يقوم بإضافة مجموعة الفوسفات علي ال Beta catenin فيتكون مركب اكثر عرضة للتكسير لذلك يقل انتاج البروتينات التي تنبثق من beta catenin مثل c-myc.

عملية تصنيع الاوعية الدموية وموت الخلية عمليتان ضروريتان في نمو الورم وانتشاره. VEGF مركب ضروري في عملية مسؤله عن تفاقم الورم وانتشاره. موت الخلية المبرمج مسؤل عن حذف الخلايا الغير مطلوبة والمريضة والتالفة من الجسم عن طريق مركب يدعي caspase 3.

اهداف الدراسة البحثية:

١- معرفة التأثير الدفاعي الممكن لبكتريا اللاكتوبسيللي (المعززات) والانيولين (البادئات) والجمع بينهما (متأزرات) علي سرطان القولون المستحث بالداي ميثيل هيدرازين في الفئران ذات الفصيلة البينو سويس بالاضافة الي دور السيلينيوم في علاج سرطان القولون المستحث في الفئران ذات الفصيلة بلب سي من خلال التأثير علي عملية تصنيع الاوعية الدموية وموت الخلايا والاكسدة.

تصميم التجربة (١) الحماية ضد سرطان القولون المستحث في الفئران ذات الفصيلة البينو سويس

قسمت الفئران الي ٥ مجموعات: مجموعة ضابطة ومجموعة داي ميثيل هيدرازين و مجموعة الاننيولين + داي ميثيل هيدرازين و مجموعة لاكتوبسيلس كاسي + داي ميثيل هيدرازين و مجموعة الاننيولين و لاكتوبسيلس كاسي + داي ميثيل هيدرازين.

تم اجراء التحليل البكتيري لعينات البراز والقياسات الكيميائية الحيوية وفحص الانسجة والمناعي لعينات القولون. تحليل western blotting لكل من بيتا كاتينين وال JNK-1 و GSK3beta.

نتائج التجربة (١) اوضحت عدم تغيير في الوزن بين المجموعة الضابطة و مجموعة داي ميثيل هيدرازين ما عدا بعد الاسبوع رقم ٢٤ من التجربة. اعطاء الاننيولين و لاكتوبسيلس كاسي او الاننيولين+ لاكتوبسيلس كاسي مع داي ميثيل هيدرازين قلل الوزن مقارنة بالمجموعة الضابطة او مجموعة داي ميثيل هيدرازين.

علاوة علي ذلك كل من الاننيولين و لاكتوبسيلس كاسي وال كلاهما معا قللو نسبة الجلوكوز والدهون الثلاثية و الكوليستيرول. والنتائج اوضحت مجموعة الاننيولين +لاكتوبسيلس كاسي قلل نسبة ال CEA في الانسجة و عدد ACF

بالإضافة الي مؤشرات سرطان القولون مقارنة بمجموعة لاكتوبسيلس كاسي + داي ميثيل هيدرازين ومجموعة الانبولين + داي ميثيل هيدرازين.

من المثير للاهتمام لاكتوبسيلس كاسي و الانبولين او الانبولين +لاكتوبسيلس كاسي تحمي من سرطان القولون المستحث عن طريق زيادة p-JNK-1 ونقصان كلا من p-GSK3beta و بيتا كاتينين.

التحليل البكتيري اوضح زيادة التنوع البكتيري خاصة في مجموعة الانبولين +لاكتوبسيلس كاسي. تحسن خاص ملحوظ في سلالة Akkermansia في مجموعة لاكتوبسيلس كاسي مع داي ميثيل هيدرازين ومجموعة الانبولين +لاكتوبسيلس كاسي مع داي ميثيل هيدرازين مقارنة بمجموعات لم تتناول لاكتوبسيلس كاسي.

بالنسبة للتجربة (٢) علاج سرطان القولون , فئران ذات الفصيلة بلب سي قسمت الي ثلاث مجموعات: مجموعة ضابطة و مجموعة داي ميثيل هيدرازين ومجموعة داي ميثيل هيدرازين + السيلينيوم. تم اعطاء السيلينيوم لمجموعة داي ميثيل هيدرازين + السيلينيوم في مياة الشرب لمدة ثلاث شهور بعد احداث سرطان القولون في الفئران.

نتائج التجربة (٢) اظهرت انه لا يوجد اختلاف في نسبة كلا من جلوتاثيون المختزل و مالون داي الدهيد بين مجموعة داي ميثيل هيدرازين والمجموعة الضابطة بعد ٣٢ اسبوع من اعطاء داي ميثيل هيدرازين.

علاوة علي ذلك نشاط جلوتاثيون بيروكسيداز قلت بشكل كبير في مجموعة داي ميثيل هيدرازين مقارنة بالمجموعة الضابطة. من المثير للاهتمام ان النتائج اثبتت ان اعطاء السيلينيوم بجرعات عالية لمدة كبيرة زود معدل الاكسدة وذلك من خلال زيادة مالون داي الدهيد ونقصان جلوتاثيون المختزل و نشاط جلوتاثيون بيروكسيداز. ايضا اعطاء السيلينيوم لمدة طويلة زود كمية caspase 3 ولكن قلل بشكل كبيرة كمية VEGF. هذه النتائج توضح ان السيلينيوم له مضاد لتصنيع الاوعية الدموية ومزود لعملية موت الخلايا بالإضافة الي زيادة للاكسدة ضد الورم.