



تأثير بعض المركبات ذات المنشأ الطبيعي على خلايا سرطان الجهاز

الهضمي

اسم معدة الرسالة

ريناد علي الجهني

رسالة مقدمة لمتطلبات درجة الماجستير في الكيمياء الحيوية السريرية

المشرفين عليها

د. جيهان عبدالفتاح حجازي

قسم الكيمياء الحيوية السريرية ، كلية الطب ، جامعة الملك عبدالعزيز

د. احمد محمد العبد

قسم الصيدلة والسموم ، كلية الصيدلة ، جامعة الملك عبدالعزيز

كلية الطب

جامعة الملك عبدالعزيز

جدة-المملكة العربية السعودية

1440 - ٢٠١٩

## المستخلص

تشير الأدلة العلمية ان استخدام الطب التكميلي والمركبات الطبيعية لمكافحة السرطان عن طريق تعزيز فعالية و / أو الحماية من الآثار الجانبية الرئيسية للعلاج الكيميائي. ٥-فلورويوراسيل والجمسيثيين من الأدوية الكيميائية الشائعة المستخدمة في علاج سرطان القولون وذلك عن طريق إعاقة وتعطيل نمو الخلية السرطانية بالاندماج في الحمض النووي. سرطان القولون والمستقيم هو السرطان الثالث الأكثر شيوعاً في جميع أنحاء العالم. وقد أظهرت الدراسات أن تناول الفطر بالتزامن مع العلاج الكيميائي يقلل من الآثار الجانبية. كولوسولاكتون جي هو تربينويد جديد من نواتج الايض التي تم عزلها من جسم ثمار الجانوديرما كلوسوسوم. الخلايا السامة بعد العلاج لمدة ٧٢ ساعة بلكولوسولاكتون-ج، ٥-فلورويوراسيل وخليطهما قيمت باستخدام ال (SRB) *sulforhodamine B* التي تستخدم لتحديد كثافة الخلية بناء على قياس محتوى البروتين الخلوي كما تم استخدام تدفق الحمض النووي-الخلوي لتقييم تأثير كولوسولاكتون-ج، ٥-فلورويوراسيل وخليطهما بناء على توزيع دورة الخلية في خلايا HCT-116 وHT-29 بعد العلاج لمدة ٢٤ ساعة و٤٨ ساعة، وتحديد الخلايا الميتة عن طريق موت الخلايا المبرمج عن طريق صبغه *annexin-V/FITC* بعد العلاج لمدة ٢٤ ساعة و٤٨. أظهرت النتائج في خلال ٧٢ ساعه ان للكولوسولاكتون-ج كان له تأثير سيتوتوكسيسك على خلايا HCT-116 وHT-29. دمج الكولوسولاكتون والفلورويوراسيل ادى الى تقليل ال  $IC_{50}$  لل 5 - فلورويوراسيل في خلايا ال HCT-166 مع قيمة  $CI = 0.64$  دلالة على علاقة تعاونيه، في حين المركب قلل ال  $IC_{50}$  في خلايا ال HT-29 مع قيمة  $CI = 0.427$  دلالة على سنرجيزم. بتقييم دورة الخلية، ٥-فلورويوراسيل سبب عن توقيف دورة الخلية بشكل معتدلة في مرحلة S-phase وزاد أكثر بعد اضافته كلوسولاكتون جي. توقف دورة الخلية بسبب العلاج ب ٥-فلورويوراسيل أسفرت عن زيادة الخلايا التي تمر بالموت المبرمج للخلايا. وعلى نحو مماثل جمع المركب مع كلوسولاكتون ج زاد نسبة الخلايا التي تمر في الموت المبرمج للخلايا في كلا الخلايا HCT-116 و HT-29. كولوسولاكتون ج يمثل كيمومودولاتوري واعدة مستخلصه من الطبيعة يحسن من عمل ٥-فلورويوراسيل ضد سرطان القولون والمستقيم. ويجري حالياً التحقيق مفصل للآليات الكامنة للنشاط ال كيمومودولاتوري لل كولوسولاكتون ج.



# **Effect of Some Compounds of Natural Origin on GIT Cancer Cells**

**By**

**Rinad Ali Aljohani**

**A thesis submitted for the requirements of the degree of Master of Clinical  
Biochemistry**

**Supervised by**

**Dr. Gehan Hegazy**

Associate Prof. Clinical Biochemistry Department, Faculty of Medicine,  
King Abdul-Aziz University

**Dr. Ahmed Mohamed Al-Abd**

Associate Prof. Pharmacology and Toxicology

**FACULTY OF MEDICINE**

**KING ABDUL-AZIZ UNIVERSITY**

**JEDDAH-SAUDI ARABIA**

**1440 - 2019**

## Abstract

The use of adjuvant anti-cancer therapy is justified by increasing the effectiveness of therapy, and/or reducing the side effects of chemotherapeutics. Colossolactone-G is a naturally occurring triterpenoid metabolite isolated from the fruiting body of *Ganoderma colossum*. In this study, we evaluated the potential chemo modulatory effects of colossolactone-G to 5-fluorouracil and gemcitabine against human colorectal cancer cells. After 72 h of exposure, colossolactone-G solely possessed cytotoxic effects against HCT116 and HT29 cells with IC<sub>50</sub>'s of 22.29±11.9 µM and 90.5±1.7 µM, respectively. Likewise, colossolactone-G improved the cytotoxic profile of Gemcitabine against HCT116 and HT-29 cells by reducing its IC<sub>50</sub> from 0.28±0.1 µM to 19.41±3.1 nM with combination index indicative of synergism (CI-value = 0.154) and from 6.2±1.1 µM to 0.6±0.3 µM (CI-value = 0.219), respectively. Moreover, colossolactone-G synergized the cytotoxic profile of 5-fluorouracil against HCT116 and HT29 cells decreasing its IC<sub>50</sub>'s from 10.75±4.6 µM to 3.10±0.4 nM (CI-value = 0.014), and from 12.88±3.74 µM to 3.2±0.6 µM (CI-value = 0.427), respectively. By evaluating cell cycle distribution using DNA content flowcytometry, both gemcitabine and 5-fluorouracil induced moderate cell cycle arrest at S-phase, which was increased by combination with colossolactone-G and was further extended to induce accumulation of cells at G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-phase. Longer exposure of cells to colossolactone-G alone induced antiproliferative effect and accumulation of cells at G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-phase. Cell cycle arrest attributed to gemcitabine and 5-fluorouracil treatment resulted in increasing cells undergoing apoptosis as shown by annexin-V/FITC staining. Similarly, combination increased percentage of cells undergoing autophagy in both cell lines. In conclusion, colossolactone-G represents promising chemomodulatory compound of natural origin, which enhance the anti-colorectal cancer activity of gemcitabine and 5-fluorouracil.

