

# تأثير الفلافونويدات المستخلصة من ثمرة نبات الكبر الغضروفي على التآم الجروح في خلايا البروستاتا البشرية السرطانية

## مقدمة من

مرام بنت بكر بن إبراهيم هوساوي

## إشراف

د. هاله بنت سالم سنبل

## المستخلص

في البلدان المتقدمة، يعد سرطان البروستاتا من أكثر أنواع السرطان شيوعاً بين الذكور ومعدلات الوفيات منه بعد سرطان الرئة والقولون. يختلف معدل انتشار سرطان البروستاتا على مستوى الدول، وتختلف النسبة المئوية للحالات بأكثر من ٢٥ ضعفاً على مستوى العالم. لا يزال تطوير العلاج الطبي للمراحل المتقدمة قيد التطوير، حتى مع التقدم الأخير في الجراحة والعلاج الإشعاعي والعلاج الهرموني والإدارة الطبية. بدلاً من ذلك، يمكن للعديد من العوامل الوقائية الكيماوية للسرطان أن تقدم مقاربات أخرى لخفض نسبة الإصابة بسرطان البروستاتا. تم اقتراح علاجات مختلفة لعلاج السرطان، وكثير منها يستخدم منتجات مشتقة من النباتات. النباتات تعد مصدر للمواد الكيميائية الطبيعية التي قد توفر قدرة كيميائية تجاه السرطان. قدمت الدراسات الوبائية التي ركزت على السكان الآسيويين تأثيراً وقائياً للنظام الغذائي النباتي الذي يحتوي على نسبة عالية من الاستروجين والتي تقلل من حدوث بعض أنواع السرطان المستجيبة للهرمونات، مثل سرطان الثدي وسرطان البروستاتا. تشمل (phytoestrogens) الموجودة في النبات على flavonoids، coumestans و lignans. كما تحتوي على (Phytoestrogens) مثل، genistein، resveratrol، و quercetin الموجودة على نطاق واسع في النظام الغذائي البشري والحيواني. تمتلك هذه المركبات خصائص وقائية كيميائية ضد الأمراض المستجيبة للاستروجين مثل تثبيط نمو خلايا السرطان، التقليل من نسبة الكوليسترول الموجود في الدم، وتثبيط فقدان العظام في القوارض. وقد تم العثور على مركبات نشطة في نبات الكبر الغضروفي و في جميع النباتات التي تنتمي إلى عائلة (Capparidaceae) مثل، alkaloids، tannins، saponins، steroids، terpenoids، flavonoids، phlootannins، مثل cardiac glycosides و phenolic constituents. هدفت هذه الرسالة إلى دراسة التأثير المحتمل لمستخلص ثمرة نبات الكبر الغضروفي السعودي على التآم الجروح في خلايا البروستاتا البشرية السرطانية. تم استخدام تحليل قياس الطيف الكتلي للغاز (-GC/MS) لتسليط الضوء على المكونات الرئيسية لمستخلص ثمرة الكبر الغضروفي. شملت هذه الدراسة على تأثير مستخلص ثمرة الكبر الغضروفي على خلايا البروستاتا البشرية السرطانية (RV1٢٢) من خلال مشاهدة هجرة الخلايا أسفل المجهر الضوئي المقلوب والتغيير المورفولوجي للخلايا السرطانية والتأثير السمي للنبذة على موت الخلايا أو بقائها حية. و تم استخدام تحليل المعلومات الحيوية لاكتشاف أهداف جينية جديدة. حيث تم استخدام خمس تراكيز مختلفة (٠.٥ - ١.٠ - ١.٥ - ٢.٠ - ٢.٥ مايكروجرام \ ملجم) تم توزيعها على أوقات مختلفة (٢٤ ساعة - ٤٨ ساعة - ٧٢ ساعة) إلى أن توصلنا إلى النتائج المحتملة. أظهر تحليل قياس الطيف الكتلي للغاز وجود ستة مواد رئيسية وهي: 2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl-; 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-; 5-Hydroxymethylfurfural; Hexadecanoic acid, ethyl ester; 9-Octadecenamamide, dihydroxy-6-methyl-; and 13-Docosenamamide, (Z)-. بينما أظهرت التحاليل الإحصائية أن مستخلص ثمرة الكبر الغضروفي أظهر تأثيراً ملحوظاً أدى إلى موت الخلايا بعد العلاج لمدة ٧٢ ساعة بقيمة (٠.٠٨٨ ± ٠.٠٣١٥) مايكروجرام \ ملجم والتغيير المورفولوجي للخلية بعد التعرض لمستخلص ثمرة الكبر الغضروفي أظهر أن مستخلص ثمرة الكبر الغضروفي كان له تأثير بارز على موت الخلية في التراكيز (١٠ - ١٥ - ٢٠ مايكروجرام \ ملجم)، وزادت نسبة موت الخلايا مع زيادة التركيز و فترة العلاج بينما تركيز (٠.٥ - ٥ مايكروجرام \ ملجم) كانت النتائج فيها غير ملحوظة. و قد أظهرت التحاليل الإحصائية أن نبات الكبر الغضروفي أدى إلى موت الخلايا والتغيير المورفولوجي وهجرة الخلايا في التراكيز (١٠ - ١٥ - ٢٠ مايكروجرام \ ملجم) بينما تركيز (٠.٥ - ٥ مايكروجرام \ ملجم) كانت النتائج فيها غير ملحوظة. في نتائج تحليل المعلومات الحيوية وجدنا أن هذين الجينين (SCGB3A1, THBS4) و العديد غيرها من الجينات لها علاقة بهجرة الخلايا. و من ذلك نقترح في الدراسات المستقبلية استخدام أجزاء أخرى من نبات الكبر الغضروفي مثل الساق والجذور والأوراق على خلايا البروستاتا البشرية الطبيعية و السرطانية. بالإضافة إلى دراسة تأثير نبات الكبر الغضروفي على التعبير الجيني للجينات (SCGB3A1, THBS4). أشارت النتائج إلى احتمال استخدام مستخلص ثمرة الكبر الغضروفي لإعداد الأدوية العشبية للأمراض المرتبطة بالسرطان.

# Flavonoids of *Capparis Cartilaginea* Fruit Extract Effect on Wound Healing in Human Prostate Cancer Cell Line

By:

**Maram Bakr Hosawi**

Supervised by:

**Dr. Hala Salim Sonbol**

## Abstract

In the developed countries, prostate cancer (PCa) is the most common cancer in males and its mortality is just beyond the lung and colorectal cancer. The prevalence of PCa varies nationwide, and the percentage of cases differs by more than 25-fold globally. Medical treatment for the advanced-stage PCa is still developing, even with the recent progress in surgery, radiation therapy, hormonal therapy, and medical management. Alternatively, several dietary cancer chemo-preventive agents could offer other approaches to decreasing the incidence of PCa. Various therapies have been proposed for cancer treatment, many of which use products derived from plants. Plants are a reservoir of natural chemicals that may offer chemoprotective ability toward cancer. Epidemiologic studies that focused on the Asian population, presented a protective effect of high phytoestrogen diets which decrease the incidence of some hormone-responsive cancers, such as breast and PCa. Plant phytoestrogens consist of flavonoids, coumestans, and lignans. Phytoestrogens such as genistein, resveratrol, and quercetin broadly found in human and animal diets. It possesses chemo-preventive characteristics against estrogen-responsive diseases such as inhibition of tumor cell growth and reducing serum cholesterol. Active compounds of *Capparis Cartilaginea* (*C. cartilaginea*) were found in nearly all plants of *Capparidaceae* family such as alkaloids, tannins, saponins, steroids, terpenoids, flavonoids, phlootunnins, phenolic constituents, and cardiac glycosides. The present study aimed to investigate the cytotoxic effect of ethanol extract of the *C. cartilaginea* fruit on the 22RV1 human prostate cancer cell line. The Gas chromatography-mass spectrometry analysis (GC-MS) was used to highlight the main constituents of *C. cartilaginea* fruit extracts. Morphological alteration and migratory capacity of the cell after exposure to ethanol extract of *C. cartilaginea* fruit were observed under an inverted light microscope in a dose and time-dependent manner. Bioinformatics analysis was used to discover new gene targets. The cytotoxicity of ethanol extract was carried out on the 22RV1 cells by 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide colorimetric assay (MTT). The extract was added at different concentrations (0.5, 5, 10, 15 and 20 µg/ml). The level of cytotoxicity was determined by calculating the percentage of the viable cell after 24, 48, and 72 hours (hr) treatment with the extract. Cell morphological changes were observed under an inverted light microscope. The effect of *C. cartilaginea* fruit extract on cell migration was evaluated by *in vitro* wound-healing scratch assay. GC chromatogram profile determined the existence of six main peaks and related components were known as 2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl-; 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-; 5-Hydroxymethylfurfural; Hexadecanoic acid, ethyl ester; 9-Octadecenamide, (Z)-; and 13-Docosenamide, (Z)-. The MTT assay showed that *C. cartilaginea* fruit extract exhibited a significant cytotoxic effect on 22RV1 cells after 72hr treatment with a value of (0.088±0.031) µg/ml. Morphological alteration of the cell after exposure to *C. cartilaginea* fruit extract revealed that the *C. cartilaginea* fruit extract had an outstanding effect on cell death, and the mortality increased correspondingly with the concentration increment. Bioinformatics results revealed that *SCGB3A1* and *THBS4* genes besides several other genes were associated with cell migration. In future studies, we suggest the use of other parts of the *C. cartilaginea* plant such as the stem, roots, and leaves on human normal prostate and prostate cancer cells. Also, study the effect of the *C. cartilaginea* fruit extract on *SCGB3A1* and *THBS4* expression. The results suggested the possible use of ethanol extract of *C. cartilaginea* fruit for preparing herbal medicine for the cancer-related disease.