

تحري الأثر الوقائي لمستخلص الفلفل الحار (الكابساييسين) في السرطان شائك الخلايا الفموي المستحدث عند الهامستر

عامر طقم*

أحمد المنديلي**

الملخص

خلفية البحث وهدفه: هناك عدة أدلة وبائية وتجريبية على أن الحماية النباتية تمتلك تأثيراً مضاداً للسرطان. ويعد الكابساييسين المكون النباتي الفعال والموجود في الفلفل الحار الأحمر. في حين أن البيانات ترجح ويقوة الفوائد الكبيرة المضادة للسرطان للكابساييسين، ومع ذلك فإن الكثير من المعلومات مطلوبة لتسليط الضوء على الآليات الجزيئية المضادة للسرطان لتحسين المعرفة، واقتراح آليات علاجية محتملة لاستخدام الكابساييسين ضد مرض السرطان. ويهدف هذا البحث إلى تحري الأثر الوقائي المحتمل لمادة الكابساييسين على السرطان البشري شائك الخلايا الفموي المستحدث في الجيب الخدي لحيوان الهامستر ومراقبة التغيرات الحاصلة على المستوى النسيجي في مراحل تطور السرطان.

المواد والطرائق: تألفت عينة البحث من 40 هامسترًا مقسمة على مجموعتين، المجموعة الأولى 20 هامسترًا تم استحداث السرطان لديها بواسطة تطبيق المادة المسرطنة DMBA دون إعطاء الهامسترات لمادة الكابساييسين (عينة شاهدة)، أما المجموعة الثانية فتألفت من 20 هامسترًا تم استحداث السرطان لديها مع إعطاء الهامسترات مادة الكابساييسين في السبيل الهضمي (عينة الدراسة). تمت التضحية بالهامسترات في المجموعتين على مجموعات من 5 هامسترات في كل مرة وبفترات زمنية متباعدة (5 بعد أسبوعين، و5 بعد 6 أسابيع، و5 بعد 10 أسابيع، و5 بعد 14 أسبوعاً)، وتم أخذ الخزعات من الجيب الخدي المسرطن وتلوينها بالتلوين التقليدي (هيماتوكسيلين-ايوزين) وإعطاء تشخيص نسيجي لدرجة تطور السرطان.

النتائج: بعد مقارنة خزعات العينة الشاهدة مع خزعات عينة الدراسة تبين أن مادة الكابساييسين استطاعت أن تكبح تطور السرطان حيث أظهرت الخزعات بعد 14 أسبوعاً في عينة الدراسة سوء تصنع متفاوت الشدة في البشرة في حين أظهرت خزعات المجموعة الشاهدة بعد 14 أسبوعاً تطور سرطان بشكل واضح في النسيج الضام تحت البشرة.

الخلاصة: تمتلك مادة الكابساييسين أثراً وقائياً ملموساً ضد بدء وتطور السرطان البشري شائك الخلايا فقد كبح نمو وتكاثر الخلايا السرطانية الأمر الذي يجعل منه عاملاً محتملاً وقائياً من الممكن تطبيقه على البشر المؤهبن لتطور السرطان البشري شائك الخلايا في الفم.

الكلمات المفتاحية: السرطان البشري شائك الخلايا _ كابساييسين _ الهامستر .

*طالب دكتوراه في قسم النسيج والتشريح المرضي بكلية طب الأسنان جامعة دمشق

**أستاذ في قسم النسيج والتشريح المرضي بكلية طب الأسنان جامعة دمشق

Investigation the Protective Effect of Hot Chilli Extract (Capsaicin) in Oral Squamous Cell Carcinoma Induced in Hamsters

AMER TAKKEM*

AHMAD ALMANADILI**

Abstract

Background and aim of the research: There are several convincing, epidemiological and experimental evidence that a vegetarian diet has an anti-cancer effect. Capsaicin is the active botanical ingredient found in red chili peppers. While the data strongly argue for the significant anticancer benefits of capsaicin, nevertheless much information is required to shed light on the anticancer molecular mechanisms to improve knowledge and suggest potential therapeutic mechanisms for capsaicin use against cancer. This research aims to investigate the potential protective effect of capsaicin on oral squamous cell carcinoma of the oral cavity in the cheek pocket of hamsters and to monitor the changes that occur at the histological level in the stages of cancer development.

Materials and Methods: The research sample consisted of 40 hamsters divided into two groups, the first group consisted of 20 hamsters whose cancer was induced by applying the carcinogen DMBA without giving hamsters capsaicin (a control sample), and the second group consisted of 20 hamsters whose cancer was induced while giving hamsters a substance Capsaicin in the digestive tract (study sample).

Hamsters in both groups were sacrificed to groups of 5 hamsters at a time and at intervals (5 after 2 weeks, 5 after 6 weeks, 5 after 10 weeks and 5 after 14 weeks).

And biopsies were taken from the carcinogenic cheek sinus and stained with the traditional staining (hematoxylin-eosin) and given a histological diagnosis of the degree of cancer development.

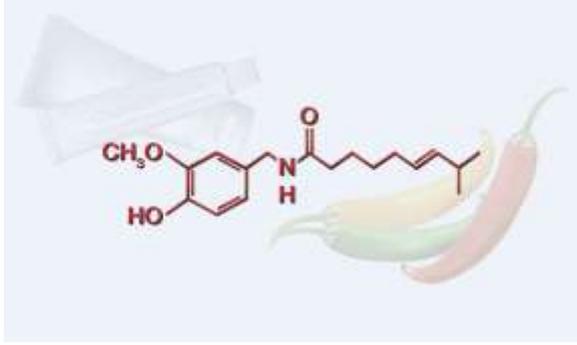
Results: After comparing the biopsies of the control sample with the biopsies of the study sample, it was found that capsaicin was able to inhibit the development of cancer. The biopsies after 14 weeks in the study sample showed malformations of varying severity in the skin, while the biopsies of the control group after 14 weeks showed the development of cancer clearly in the tissue. connective tissue under the epidermis.

Result: Capsaicin has a significant protective effect against the initiation and development of epidermal squamous cell carcinoma. It inhibits the growth and proliferation of cancer cells, which makes it a potential preventive agent that can be applied to humans predisposed to the development of epidermal squamous cell carcinoma in the mouth.

Key words: oral squamous cell carcinoma_Capsaicin_hamster.

* PHD student at oral pathology department of faculty of dentistry Damascus university

** professor at oral pathology department of faculty of dentistry –Damascus university.



الشكل (1): التركيب الكيميائي لمادة الكابسيسين.

يعتبر الكابسيسين المكون اللاذع الرئيسي في الفلفل الحار، قابل للذوبان في الكحول والدهون وزنه الجزيئي 305.40 غ/مول-1 (Reyes-Escogido et al., 2011).

تقدر لذعة الكابسيسين النقي بـ15000000 - 16000000 سكوفيل (وحدة حرارية) لكل 10 ملغ كابسيسين نقي أي مايعادل حبة فلفل جلابينو واحدة متوسطة الحجم (Reyes-Escogido et al., 2011).

يمتص الكابسيسين بسهولة في الجهاز الهضمي ويمر عبر أغشية الخلايا ويصل الى ذروة التركيز في البلازما بعد 45 دقيقة (Opheim and Rankin, 2012).

على الرغم من أن التأثير على التنشؤ الورمي غير واضح فقد أشارت عدة اختبارات أن للكابسيسين أثرا كيميائياً علاجياً ووقائياً من السرطان. والعديد من الدراسات الحيوية ضمن العضوية استخدمت عينات من القوارض ودعمت النشاط المضاد للورم للكابسيسين، ومع ذلك فقد يكون الكابسيسين بمثابة مادة مسرطنة أو معززة للسرطن (Kim et al., 2003).

إن الآليات المضادة للسرطان المقترحة للكابسيسين تتضمن زيادة في تثبيط دورة انقسام الخلية وتفعيل الموت الخلوي المبرمج، ولكن الآلية الرئيسية لاتزال غير مفهومة بشكل كامل. في الجدول (1) سنسلط الضوء على الآليات المقترحة المضادة للسرطان للكابسيسين كمادة كيميائية وغذائية وتلخيص الآليات المقترحة للفعل المضاد

المقدمة:

أظهرت العديد من الدراسات الوبائية بأن الأفراد الذين يقومون بحمية غذائية على الفواكه والخضراوات كانوا معرضين بشكل أقل بكثير للإصابة بالسرطان من غيرهم (Tantamango-Bartley et al., 2013).

ونظراً للأدلة القوية من الأبحاث التي تؤكد القدرة الهامة للمواد الكيميائية النباتية على قمع مراحل السرطان المختلفة تم إنشاء برنامج وطني تنقيفي في الولايات المتحدة الأمريكية لحثّ السكان على تناول مجموعة متنوعة من الفواكه والخضراوات والحبوب من أجل الصحة المثلى (van't Veer et al., 2000).

على مدى العقود الماضية وجدت في المواد الكيميائية النباتية الموجودة في الفواكه والخضراوات والحبوب الكاملة والتوابل والشاي مواضيع هامة في مجال الوقاية الكيميائية لأنها أظهرت آثاراً مثبطة متنوعة ضد بدء التسرطن ونمو وتقدم واستعمار الورم الخبيث (Clarke et al., 2008).

علاوة على ذلك، فإن المواد الكيميائية النباتية متوفرة بسهولة وغير مكلفة وغير سامة بشكل عام الأمر الذي يميزها عن طرق العلاج الكيماوي المكلف والذي يملك آثاراً جانبية غير سارة وسمية وعشوائية على خلايا ووظائف جسم المرضى الذين يخضعون له (Clarke et al., 2008).

الكابسيسين (ترانس-8-ميثيل-ن-فانيليل-6-نون ين اميد) هو مشتق الحمض homovallic ويستخلص بشكل أساسي من الفلفل الحار الأحمر الذي يتم استعماله في كثير من دول العالم كبهارات حارة، وتم استخدامه طبيياً لقرون وعلى نطاق واسع كمسكن للألم ومضاد للأكسدة ومضاد للالتهاب ومكافحة السمنة، وأثبت مؤخراً خصائص مضادة للسرطان وتم تجريبه على مجموعة متنوعة من السرطانات (Aggarwal and Shishodia, 2006).

للسرطان مركزين على مسالك الإشارات الخلوية والجينات الهدف المتضمنة في الجدول (1):
الجدول (1): الآليات الجزيئية المقترحة للفعل المضاد للسرطان للكابسايسين.

(Clark and Lee, 2016, 3,)

الآلية المضادة للسرطان	نوع السرطان	
<p>تثبيت الـ p53 من خلال تعديل انتشار وأسئلة p53 معتمد على الـ TRPV-1 معتمد على الـ TRPV-6 يقلل من تعبيرية β-catenin والـ TCF4، الأمر الذي يقلل تعبيرية الـ NAG1 يحدث على إجهاد الـ ER من خلال تعزيز الـ IRE1 و GADD153 يزيد تعبيرية الـ p62 ، beclin1 ، puma-α ، والالتهام الذاتي ينقص مستويات الجينات الهدف لا الـ (STAT3, survivin, BCL-2) تفعيل مسار AMPK تفعيل الـ PPARγ المفعل للموت الخلوي المبرمج يمنع إعادة تركيب الأحماض الدهنية</p>	<p>الكولون، الرئة المثانة، الورم الدبقي المعدة، الرئة الكولون الكولون البلعوم الأنفي الورم الدبقي الورم القماميني السرطان العظمي الكولون الكبد</p>	الموت الخلوي المبرمج
<p>يثبط الـ CDK2, CDK4, CDK6 ويحث على إيقاف دورة الخلية يقلل حساسية الـ EGFR/HER2 ويعزز P27 ينظم مستقبلات الأندروجين من خلال إعادة تخزين الـ miR449a ينظم الـ NADH oxidase المرتبط بالورم</p>	<p>الكولون، المثانة الثدي البروستات المعدة</p>	دورة الخلية
<p>يزيد من تحلل الـ HIF1-α ويقلل من الـ VEGF</p>	<p>الرئة، الورم القماميني</p>	التنشؤ الوعائي
<p>يثبط الـ MMPs و الـ EMT يثبط إشارات مسارات الـ PI3K/AKT/RAC1 ويوقف الغزو الخلوي يثبط مسار الـ NOTCH</p>	<p>الكولون، المثانة، الصفراء الورم القماميني الثدي</p>	إعطاء النقائل

هامسترات بعد 10 أسابيع - 5 هامسترات بعد 14 أسبوعاً) وأخذ خزعات لمراقبة مراحل تطور السرطان نسيجياً .



الشكل (2): مجموعة من حيوانات الهامستر السوري

تم إدماج العينات في قالب من البارافين تمهيداً لقطعها ودراستها تحت المجهر .

طريقة العمل:

مستخلص الفلفل الحار (الكابسايين):

تم استخلاص المكون الفعال من الفلفل الأحمر في مختبر التشريح المرضي -كلية طب الأسنان - جامعة دمشق بالاعتماد على قابلية انحلال الكابسايين بالكحول حيث تم طحن 500 غ من الفلفل الحار الأحمر وغمر المسحوق بالكحول الإيثيلي النقي لمدة ساعة بدون تحريك ثم سحب الكحول فقط مع المادة الفعالة المنحلة فيه بواسطة محقنة وترك المستخلص لمدة 6 أسابيع وهو مغطى بورق نشاف (للحماية من الشوائب) حتى تبخر كامل الكحول، وبذلك نكون حصلنا على مستخلص نقي من الفلفل الحار. (Lau et al., 2015)

تم إعطاء الكابسايين في السبيل الهضمي مباشرة بواسطة محقنة 1 سم³ بعد تمديد المستخلص بالزيت النباتي (زيت دوار الشمس) وحسب الجرعة الموصى بها لحيوان

الهدف من البحث:

تحري الأثر الوقائي المحتمل لمستخلص الفلفل الحار (الكابسايين) على تطور السرطان البشري شائك الخلايا المستحدث في الجيب الخدي لحيوان الهامستر .

مواد البحث وطرائقه:

اعتمدنا في هذا البحث إجراء مقارنة بين تطور السرطان شائك الخلايا مع تناول مستخلص الفلفل الحار (الكابسايين) عند الهامستر وتطوره بدون تناول الكابسايين.

تم اختيار حيوانات الهامستر لأن طبيعتها تتناسب مع طريقة البحث المتبعة وذلك لوجود الجيب الخدي المبطن ببشرة رصفية مطبقة، والمنفصل عن الحفرة الفموية ما يسهل تطبيق المادة المسرطنة ضمنه واستحداث سرطان شائك الخلايا ومتابعة تطوره.

تم استحداث السرطان البشري شائك الخلايا في عينات البحث بتطبيق مادة الـ¹DMBA المسرطنة موضعياً على بشرة الجيب الخدي للهامسترات ثلاث مرات أسبوعياً حسب بروتوكول الشركة الصانعة (Chen and Lin, 2010).

تألفت العينة من مجموعتين: الأولى 20 هامستر تم استحداث السرطان البشري شائك الخلايا في الجيب الخدي لديهم بدون اعطاء كابسايين (مجموعة شاهدة).

والثانية تألفت من 20 هامستر تم اعطاؤهم مستحضر الكابسايين في السبيل الهضمي مع استحداث السرطان شائك الخلايا في الجيب الخدي (مجموعة الدراسة).

تمت التضحية بحيوانات التجربة على مجموعات من 5 هامسترات وبفترات زمنية (5 هامسترات بعد اسبوعين من تطبيق الـ DMBA - 5 هامسترات بعد 6 أسابيع-5

¹ BMBA: 7, 12-Dimethylbenz[a]anthracene

مادة مسرطنة تستخدم لاستحداث السرطان على حيوانات التجربة للأبحاث.



الشكل (5): يظهر الهامستر وقد تمت التضحية به بالثبيط التنفسي بعد استئصال الكلوروفورم، وظهور التقرحات الفموية الناتجة عن تطبيق المادة المسرطنة.



الشكل (6): استئصال الجيب الخدي للهامستر.

الهامستر (Zhang et al., 1997) لتفادي التأثيرات الموضعية والتأثيرات السمية لزيادة الجرعة الدوائية.



الشكل (3): انحلال الكابسيسين بالكحول



الشكل (4): الكابسيسين النقي بعد تطاير الكحول

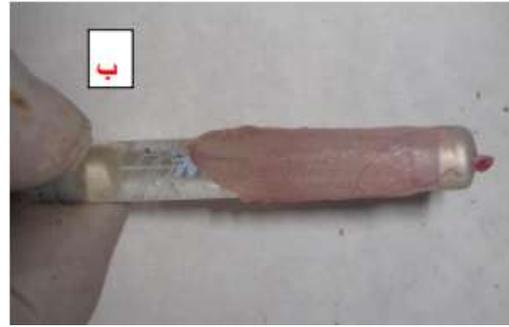
بعد التضحية بالهامستر تم استئصال الجيب الخدي الأيسر المطبق عليه المادة المسرطنة. تم وضع كل جيب خدي مستأصل حول أمبولة تخدير سنية وذلك للمحافظة على الشكل الفراغي للجيب الخدي ومنع انكماشه ضمن الفورمول مما يتيح تقطيع العينة بسهولة دراستها نسيجياً.

يتم بعد ذلك تحضير العينة من أجل إدماجها بشمع البارافين، لكي تصبح العينة صلبة وقابلة للقطع. تتضمن عملية التحضير للإدماج عدة خطوات:

1. التجفيف: تهدف هذه الخطوة إلى التخلص من الماء في الخزعة. حيث تُمرر على ثلاثة حمامات من الكحول، الحمام الأول بتركيز 70% مدة ساعة والثاني بتركيز 85% مدة ساعة وأخيراً حمام كحول مطلق مدة ساعة.
2. التشفيف: تتم بوضع الخزعة في الكزيلول بهدف طرد الكحول منها وجعلها شافة، كذلك تمر بثلاثة حمامات من الكزيلول ولمدة ساعة في كل حمام.
3. الإدماج بشمع البارافين: تُوضع الخزعات في البارافين المنصهر بدرجة 55 مئوية. ثم تُصب ضمن قوالب وتترك لتتصلب وتُحفظ في البرادات، عندها يصبح جاهزاً للقطع.

المواد والأجهزة المستخدمة في التلوين التقليدي النسيجي (الهيماتوكسيلين/الإيوزين) :
استخدمت المواد التالية:

1. الفورمالين بتركيز 10%: لتثبيت النسيج المستأصلة من الهامسترات عند التضحية بها.
2. الكحول والكزيلول.
3. شمع البارافين.
4. اللامات الزجاجية التقليدية (للتلوين التقليدي الهيماتوكسيلين والإيوزين)
5. السواتر الزجاجية لحفظ العينة على اللامات.
6. بلسم كندا
7. الملونات التقليدية: الهيماتوكسيلين والإيوزين.



الشكل (7): وضع الجيب الخدي على أمبولة تخدير للحفاظ عليه من التشوه، أ- جيب من هامستر من مجموعة الدراسة. ب- جيب من هامستر من المجموعة الشاهدة.

مراحل تحضير الخزعات النسيجية لإجراء الدراسة النسيجية:

تمر الخزعات بعد استئصالها بمجموعة من المراحل لنحصل بالتالي على عينات مدمجة بشمع البارافين جاهزة للتقطيع والتلوين H&E تتبع الخزعات بعد الاستئصال التسلسل التالي:

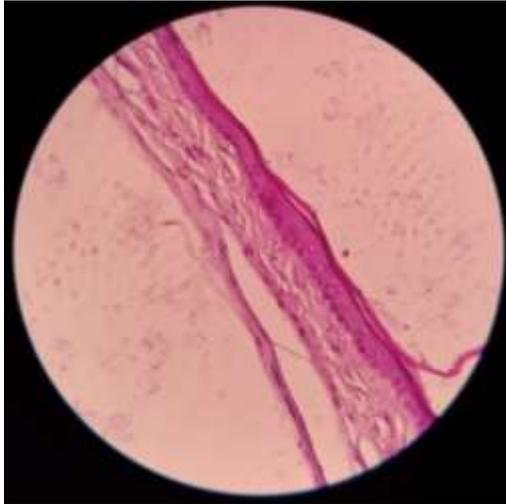
التثبيت: بعد استئصال عينة البحث وهي عبارة عن الجيب الخدي، تم وضعها حول أمبولة تخدير سنية، ومن ثم غمرت في الفورمول الممدد 10% لمدة 24 ساعة، وذلك لتثبيت العينة ومنع التحلل الذاتي للأنسجة.

الأجهزة المستخدمة:

النتائج:

العينة الشاهدة:

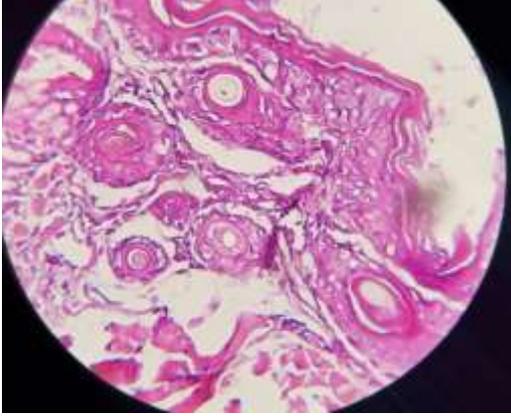
أظهرت الخزعات في العينة الشاهدة تطوراً منهجياً متتالياً للسرطان البشري شائك الخلايا حيث كانت نتيجة الخزعات في الأسبوع الثاني من تطبيق المادة المسرطنة زيادة في التقرن وزيادة سماكة البشرة في حين أنه في خزعات الأسبوع السادس وجدنا فرط تصنع مع سوء تصنع في طبقات البشرة القاعدية، وبعد 10 أسابيع وجدنا بعض التشكلات الحليمية مع سوء تصنع متوسط الى شديد في البشرة، أما بعد 14 أسبوعاً فكانت نتيجة الخزعات سرطان بشري شائك الخلايا مع كرات تقرن معكوس في النسيج الضام.



الشكل (8): بشرة الجيب الخدي الطبيعي للهامستر

8. المبشرة النسيجية Microtome من شركة Lecia - ألمانيا للحصول على الشرائح النسيجية.
9. سخان مائي من شركة Lecia.
10. مايكرويف (فرن الأمواج القصار) من شركة وتار واستطاعته 1350 واط.
11. قلم التحديد من Dako.
12. الممص Pipette.
13. المجهر الضوئي من نوع Nikon OLYMPUS_ اليابان.

الطرائق الاحصائية : تم استخدام برنامج SPSS v.19 لتحليل البيانات التي حصلنا عليها إحصائياً، كما استعنا ببرنامج (MS Excel 2010) لإنجاز الرسوم البيانية، وبرنامج G*power لحساب حجم العينة، كما تم إجراء اختبار تحليل One-Way-Anova، حيث صيغت الفرضيات التي يختبرها بالشكل التالي: فرضية العدم H_0 : العيّنات المدروسة تعود إلى المجتمع نفسه، أي لا يوجد فرق معنوي بين العيّنات أو لا توجد فروق معنوية بين متوسطات المجموعات. الفرضية البديلة H_1 : العيّنات المدروسة تعود إلى مجتمعات مختلفة، أي يوجد فرق معنوي بين العيّنات أو توجد فروق معنوية بين متوسطات المجموعات. وفي حال وجود فروق، نجري اختبار توكي Tukey لدراسة الفروق بين كل مجموعتين مثلى مثلى.



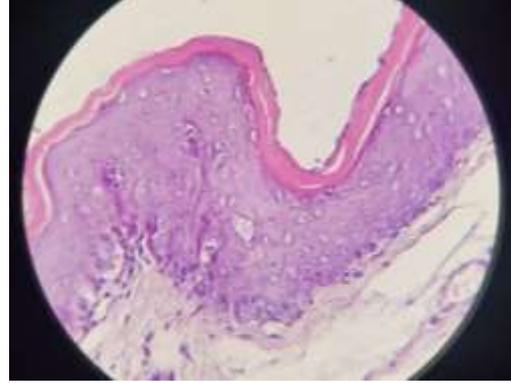
الشكل (12): بعد تطبيق الـ DMBA لمدة 14 أسبوعاً



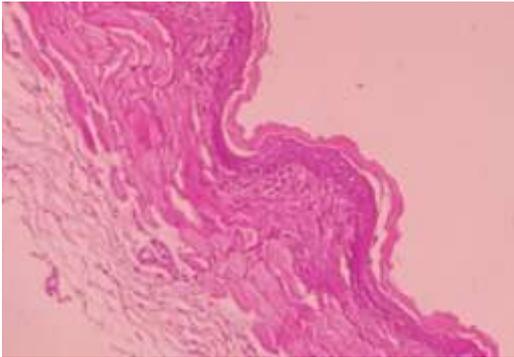
الشكل (9): بعد تطبيق الـ DMBA لمدة أسبوعين

عينة الدراسة:

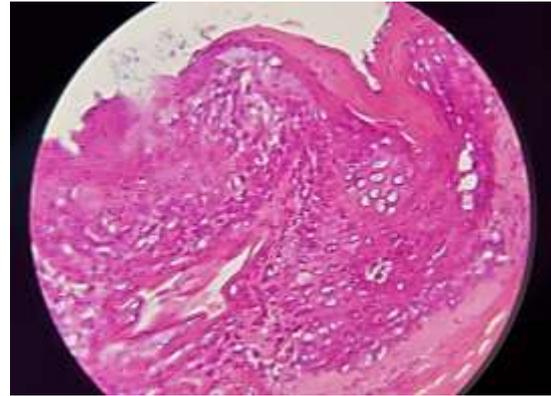
أظهرت الخزعات في عينة الدراسة كبحاً واضحاً في عملية تطور السرطان البشري شائك الخلايا حيث كانت نتيجة خزعات الاسبوعين فرط تقرن البشرة، وبعد ستة أسابيع أظهرت الخزعات زيادة في سماكة البشرة مع زيادة القرنيين، أما خزعات الأسبوع العاشر أظهرت بداية سوء تصنيع في الطبقات القاعدية من البشرة، وخزعات الأسبوع الرابع عشر أبدت درجات متفاوتة من سوء التصنع المتوسط الى شديد في البشرة.



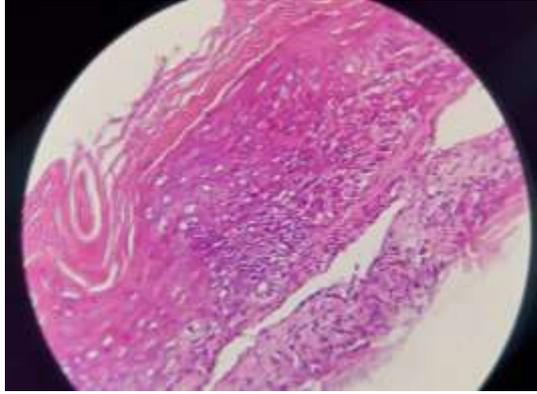
الشكل (10): بعد تطبيق الـ DMBA لسته أسابيع



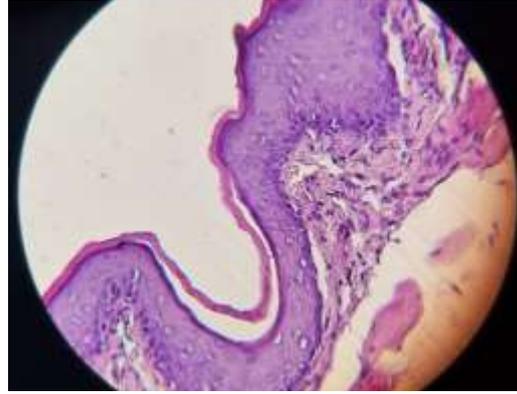
الشكل (13): بعد أسبوعين من تطبيق الـ DMBA مع الكابسايسين



الشكل (11): بعد تطبيق الـ DMBA لعشرة أسابيع



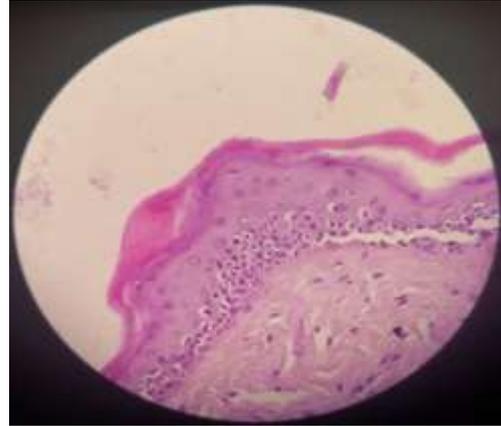
الشكل (16): بعد تطبيق الـ DMBA لمدة 14 أسبوعاً مع الكابسايين



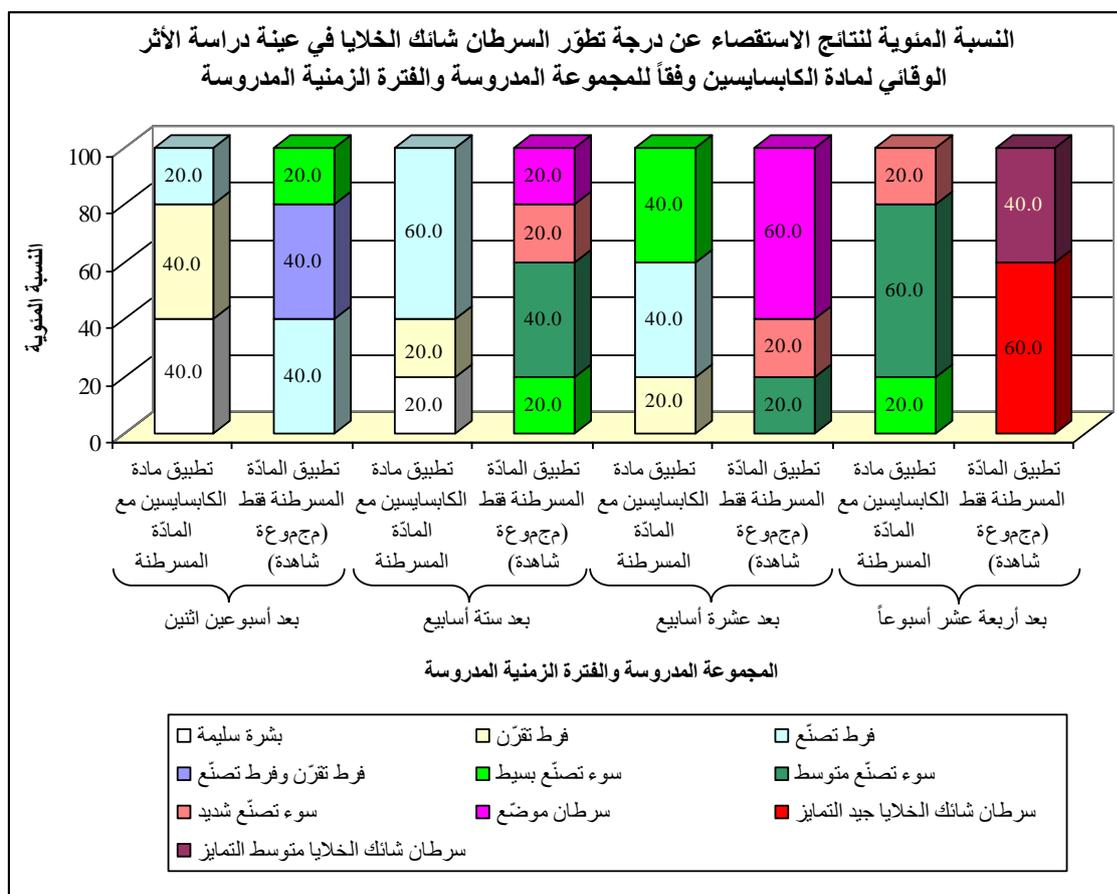
الشكل (14): بعد ستة أسابيع من تطبيق الـ DMBA مع الكابسايين

الدراسة الاحصائية :

تم إجراء اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تطوّر السرطان شائك الخلايا بين مجموعة تطبيق مادة الكابسايين مع المادة المسرطنة ومجموعة تطبيق المادة المسرطنة فقط (مجموعة شاهدة) في عينة دراسة الأثر الوقائي لمادة الكابسايين، وذلك وفقاً للفترة الزمنية المدروسة كما في الجدول (2).



الشكل (15): بعد عشرة أسابيع مع الكابسايين



المخطط (1): يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن درجة تطور السرطان شائك الخلايا في عينة دراسة الأثر الوقائي لمادة الكابسايسين وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة.

الجدول (2): يبين إحصاءات الرتب ونتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تطور السرطان شائك الخلايا بين مجموعة تطبيق مادة الكابسايسين مع المادة المسرطنة ومجموعة تطبيق المادة المسرطنة فقط (مجموعة شاهد) في عينة دراسة الأثر الوقائي لمادة الكابسايسين، وذلك وفقاً للفترة الزمنية المدروسة.

المتغير المدروس = درجة تطور السرطان شائك الخلايا						
الفترة الزمنية المدروسة	المجموعة المدروسة	عدد الخزعات النسيجية	متوسط الرتب	قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
بعد أسبوعين اثنين	تطبيق مادة الكابسايسين مع المادة المسرطنة	5	3.20	1.0	0.014	توجد فروق دالة
	تطبيق المادة المسرطنة فقط (مجموعة شاهد)	5	7.80			
بعد ستة أسابيع	تطبيق مادة الكابسايسين مع المادة المسرطنة	5	3.00	0	0.008	توجد فروق دالة
	تطبيق المادة المسرطنة فقط (مجموعة شاهد)	5	8.00			
بعد عشرة أسابيع	تطبيق مادة الكابسايسين مع المادة المسرطنة	5	3.00	0	0.008	توجد فروق دالة
	تطبيق المادة المسرطنة فقط (مجموعة شاهد)	5	8.00			
بعد أربعة عشر أسبوعاً	تطبيق مادة الكابسايسين مع المادة المسرطنة	5	3.00	0	0.007	توجد فروق دالة
	تطبيق المادة المسرطنة فقط (مجموعة شاهد)	5	8.00			

الدراسات أثارها المضاد للسرطان عن طريق استهداف مسالك الإشارة الخاصة بالخلايا السرطانية والقضاء عليها دون أن تؤذي الخلايا السليمة .

وجدنا في دراستنا أن إدخال مادة الكابسايسين الى النظام الغذائي لحيوان الهامستر قد قاوم تطور السرطان البشري شائك الخلايا بشكل كبير، حيث ظهر السرطان شائك الخلايا في بشرة الجيب الخدي للهامستر بعد تطبيق مادة الـ DMBA لمدة 14 أسبوعاً، ولم يظهر السرطان في مجموعة الهامسترات التي تم إعطاؤها مادة الكابسايسين في السيل الهضمي مع أن هذه المجموعة طبق عليها بروتوكول مادة الـ DMBA ذاته، الأمر الذي يشجع الأبحاث على هذه المادة بشكل جدي على البشر مع مراعاة الجرعة وطريقة الإعطاء، وبمقارنة درجات سوء التصنع التي ظهرت في المراحل المختلفة لتطور السرطان وجدنا أن درجة سوء التصنع البشري الفموي في الجيب الخدي للهامستر الذي تناول مادة الكابسايسين كانت أقل، ووجدنا فروق دالة إحصائياً بين درجة سوء التصنع في مجموعة الشاهدة ومجموعة الدراسة في كل الفترات الزمنية التي تمت التضحية فيها بحيوانات التجربة.

اتفقت نتائج دراستنا مع دراسة Chen وزملائه حيث أظهر الكابسايسين قدرة كبيرة على تثبيط نمو وتكاثر ونفاثل سرطان البروستات عند الفئران (Chen et al., 2021). كما اتفقت دراستنا مع دراسة Chang وزملائه حيث قاوم الكابسايسين تطور الخلايا السرطانية في السرطان البشري الفموي شائك الخلايا من خلال الموت الخلوي المبرمج (Chang et al., 2020).

يُلاحظ في الجدول 2 أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 مهما كانت الفترة الزمنية المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات درجة تطوّر السرطان شائك الخلايا بين مجموعة تطبيق مادة الكابسايسين مع المادّة المسرطنة ومجموعة تطبيق المادّة المسرطنة فقط (مجموعة شاهدة) مهما كانت الفترة الزمنية المدروسة في عينة دراسة الأثر الوقائي لمادة الكابسايسين، وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة تطوّر السرطان شائك الخلايا في مجموعة تطبيق مادة الكابسايسين مع المادّة المسرطنة كانت أقل منها في مجموعة تطبيق المادّة المسرطنة فقط (مجموعة شاهدة)، وذلك مهما كانت الفترة الزمنية المدروسة في عينة دراسة الأثر الوقائي لمادة الكابسايسين.

المناقشة:

ينتظر السرطان شائك الخلايا من خلال عدد من الطفرات الجينية التي تؤثر بشكل مباشر على مسالك إشارة خاصة في الخلايا المتكاثرة تؤدي الى فقدان الخلية قدرتها على كبح الانقسام والتكاثر. (Morris et al., 2001).

إذا تمكنا عن طريق مواد كيميائية من استهداف العوامل التي تساهم في كبح تطور الخلايا السرطانية فقد نتمكن من إيقاف نمو الورم وحتى من الممكن القضاء على الخلايا الورمية .

المواد الكيميائية النباتية متوفرة بشكل كبير في الطبيعة وأرخص ثمناً وأقل أذية للخلايا السليمة من المواد الكيميائية المصنعة في المخابرات التي تدخل في برامج العلاج الكيميائي لمرضى السرطان الأمر الذي ينهك جسم المريض ويتعب نفسيته.

الكابسايسين مادة من المواد الموجودة في الطبيعة بشكل كبير (الفلفل الأحمر الحار) والتي أثبتت في كثير من

الاستنتاجات:

نستنتج من هذه الدراسة أن لتطبيق مادة الكابسايسين في السبيل الهضمي تأثيراً مثبتاً لنمو السرطان البشري شائك الخلايا المستحدث في الجيب الخدي لحيوان الهامستر .

التوصيات:

نوصي بالمزيد من الدراسات على مادة الكابسايسين وتأثيرها على نمو السرطان البشري شائك الخلايا وخاصة عند البشر.

References:

1. AGGARWAL, B. B. & SHISHODIA, S. 2006. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochemical pharmacology*, 71, 1397-1421.
2. CHANG, C. F., ISLAM, A., LIU, P. F., ZHAN, J. H. & CHUEH, P. J. 2020. Capsaicin acts through tNOX (ENOX2) to induce autophagic apoptosis in p53-mutated HSC-3 cells but autophagy in p53-functional SAS oral cancer cells. *Am J Cancer Res*, 10, 3230-3247.
3. CHEN, M., XIAO, C., JIANG, W., YANG, W., QIN, Q., TAN, Q., LIAN, B., LIANG, Z. & WEI, C. 2021. Capsaicin Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis in Breast Cancer by Down-Regulating FBI-1-Mediated NF- κ B Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, 15, 125.
4. CHEN, Y.-K. & LIN, L.-M. 2010. DMBA-induced hamster buccal pouch carcinoma and VX2-induced rabbit cancer as a model for human oral carcinogenesis. *Expert review of anticancer therapy*, 10, 1485-1496.
5. CLARKE, J. D., DASHWOOD, R. H. & HO, E. 2008. Multi-targeted prevention of cancer by sulforaphane. *Cancer letters*, 269, 291-304.
6. KIM, C.-S., KAWADA, T., KIM, B.-S., HAN, I.-S., CHOE, S.-Y., KURATA, T. & YU, R. 2003. Capsaicin exhibits anti-inflammatory property by inhibiting I κ B-a degradation in LPS-stimulated peritoneal macrophages. *Cellular signalling*, 15, 299-306.
7. LAU, B. B., PANCHOMPOO, J. & ALDOUS, L. 2015. Extraction and electrochemical detection of capsaicin and ascorbic acid from fresh chilli using ionic liquids. *New Journal of Chemistry*, 39, 860-867.
8. MORRIS, R. E., AIRD, R. E., DEL SOCORRO MURDOCH, P., CHEN, H., CUMMINGS, J., HUGHES, N. D., PARSONS, S., PARKIN, A., BOYD, G. & JODRELL, D. I. 2001. Inhibition of cancer cell growth by ruthenium (II) arene complexes. *Journal of medicinal chemistry*, 44, 3616-3621.
9. OPHEIM, M. N. & RANKIN, J. W. 2012. Effect of capsaicin supplementation on repeated sprinting performance. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 26, 319-326.
10. REYES-ESCOGIDO, M. D. L., GONZALEZ-MONDRAGON, E. G. & VAZQUEZ-TZOMPANTZI, E. 2011. Chemical and pharmacological aspects of capsaicin. *Molecules*, 16, 1253-1270.
11. TANTAMANGO-BARTLEY, Y., JACELDO-SIEGL, K., FAN, J. & FRASER, G. 2013. Vegetarian diets and the incidence of cancer in a low-risk population. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 22, 286-294.
12. VAN'T VEER, P., JANSEN, M. C., KLERK, M. & KOK, F. J. 2000. Fruits and vegetables in the prevention of cancer and cardiovascular disease. *Public health nutrition*, 3, 103-107.
13. ZHANG, Z., HUYNH, H. & TEEL, R. 1997. Effects of orally administered capsaicin, the principal component of capsicum fruits, on the in vitro metabolism of the tobacco-specific nitrosamine NNK in hamster lung and liver microsomes. *Anticancer research*, 17, 1093-1098