Investigating the effect of *Lactobacillus rhamnosus* on the expression level of APC gene in MAGS gastric cancer cells

Hossein Azadegan [1], **Mahnaz Mohammadi [1*]**, Masoumeh Nezhad Ali Lampajani [1]

[1] Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Islamshahr branch of Islamic Azad University, Islamshahr, Iran.

Received Date:2024.11.24 Accepted Date:2025.02.19

Abstract

Lactobacillus rhamnosus has been used in the treatment of various cancers, and since this probiotic bacterium can survive and multiply in gastric acid, this can be of great help to the medical and laboratory community of the country. This study was conducted to investigate the anticancer effect of *Lactobacillus rhamnosus* on gastric cancer cells, MAGS. In this study, MAGS gastric cancer cells were purchased from the National Center of the Pasteur Institute. The effect of *Lactobacillus rhamnosus* on these cancer cells was investigated. Cytotoxicity was performed using the MTT method. The expression level of the (APC) gene was measured using the Real-Time PCR technique. The results showed that the expression level of the APC gene in the MAGS cell line increased compared to the control group and was statistically significant. Our findings showed that *Lactobacillus rhamnosus* stimulated gastric cancer cells and probably has the potential to be used as a new therapeutic strategy or complementary therapies for the treatment of gastric cancer.

Keywords: Probiotic bacteria, gastric cancer cells, MAGS, Lactobacillus rhamnosus

*mh_mohamadi@yahoo,com

[Downloaded from amfi.ir on 2026-07-08]

EXTENDED ABSTRACT

Introduction*:* The incidence of stomach cancer has been gradually increasing in recent years in low-risk and high-risk countries. Stomach cancer is the most common gastrointestinal cancer, which is more common in the northwest of the country. Cardia type is more common in the northwest of the country and non-cardia cancer is more common in the south of the country. The most important risk factor for this cancer is infection with Helicobacter pylori. However, the presence and interaction of multiple environmental and genetic factors are essential for the occurrence of stomach cancer. Low consumption of fresh vegetables and fruits, high levels of nitrate in the diet, and high tobacco use are important risk factors for this cancer. Primary prevention is by eradicating Helicobacter pylori, especially in countries such as Iran where a large number of people are infected with the Helicobacter pylori microbe. Current cancer treatments often destroy healthy cells and cause toxicity and side effects for patients. In addition, resistance to chemotherapy has become a major problem. Therefore, finding new methods and therapeutic compounds for cancer treatment is essential. Probiotics and their derivatives kill tumor cells without harming normal cells or having other side effects. Recently, the remarkable effects of whole cell components and supernatants of probiotic lactobacilli in the prevention, suppression and treatment of many cancers (lung, colon, breast, colorectal, stomach, etc.) have been noted. Although probiotics are used to manage and control some digestive disorders such as diarrhea, infection and inflammation, their role in the prevention and treatment of gastrointestinal cancer is still under investigation. Several studies have been conducted to investigate the cytotoxic effects of probiotics and their products and inhibitory activity on cancer cell proliferation. In addition, using different bacterial components produces different results such as inhibition of cancer cell proliferation, induction of apoptosis and anticancer properties. *Lactobacilli* are long and regular Gram-positive bacilli, reaching a length of 10 microns. Some species are obligate anaerobes and have a fermentative metabolism that produces energy through the fermentation of sugars, at least half of which is lactic acid. In probiotic yogurt, this bacterium is used, which is called *lactobacilli. Lactobacilli* grow in anaerobic conditions with minimal oxygen, for example, in saliva, vagina, vegetable juice, dairy products, and change from cocci to bacilli in a thioglycollate medium. *Lactobacilli* are rarely pathogenic. *Lactobacilli* are often used as an agent to treat infections, for example, yogurt is used to treat diarrhea. Yogurt is full of lactic acid and destroys pathogenic bacteria. *Lactobacilli* are the best-known natural flora of the vagina and their ability to produce pH and maintain an acidic environment. The use of this bacterium in pharmaceutical formulations regulates the natural balance of bacteria and fungi in the digestive tract. Among all probiotics, *Lactobacillus* family bacteria such as *Lactobacillus rhamnosus* are the most important Lactobacillus in the mechanisms of adhesion to the intestinal mucosa. The species *Lacticaseibacillus rhamnosus* is commonly found in the genitourinary tract of healthy women and is particularly useful in the treatment of female genitourinary tract infections. It is also useful for restoring control of dysbiotic bacterial overgrowth during active infection. This species is on the list of bacterial species with presumed safe status eligible by the European Food Safety Agency. The aim of this study is to investigate the anticancer effect of *Lactobacillus rhamnosus* on gastric cancer cells.

Material and methods: In this study, MAGS gastric cancer cells were purchased from the National Center of the Pasteur Institute. The effect of *Lactobacillus rhamnosus* on these cancer cells was investigated. Cytotoxicity was performed by the MTT method. Gene expression (APC) was measured by Real-Time PCR. Statistical analysis and graphing were performed in SPSS version 24. One-way and two-way analysis of variance tests were used to compare the groups. The confidence interval of the tests was 88% and the significance level was 0.5. One-way ANOVA was also used to determine the significance level of the mean ctΔs between the two groups.

Results and Discussion: In the present study, the results of Real-time PCR showed that *Lactobacillus raminus* bacteria reduced the expression of the APC gene in gastric cancer cells. Therefore, *Lactobacillus raminus* can reduce the tumor growth rate and tumor growth rate when administered orally compared to the control group. This bacterium can inhibit tumor growth rate by affecting genes involved in signal transduction pathways. Since the APC protein acts as a tumor suppressor, meaning that it prevents cells from growing and dividing too quickly or in an uncontrolled manner. This helps control the number of times a cell divides, how it connects to other cells in the tissue, and whether the

[Downloaded from amfi.ir on 2026-07-08]

cell moves into or away from the tissue. Secondary bile acids produced by intestinal bacteria. The composition of the large intestine microflora is considered an important factor in maintaining a healthy digestive tract environment. Gut microbes and their metabolites affect the carcinogenesis of the digestive tract. Therefore, probiotic *lactobacilli* can be considered as a safe agent to fight cancer. Our findings showed that *Lactobacillus rhamnosus* stimulated gastric cancer cells and may have the potential to be used as a new therapeutic strategy or complementary therapies for the treatment of gastric cancer.

[Downloaded from amfi.ir on 2026-07-08]

بررسی اثر *Lactobacillus rhamnosus* بر میزان بیان ژن APC سلول های سرطانی , MAGS در سرطان معده

حسین آزادگان [۱] ، **مهناز محمدی***[۱]، معصومه نژادعلی لمفجانی [۱]

[۱] گروه زیست شناسی، دانشگده علوم پایه ، دانشگاه آزاد اسلامی ، واحد اسلامشهر دانشگاه آزاد اسلامی ، اسلامشهر ، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۰۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۰۱

چکیده

Lactobacillus rhamnosus در درمان سرطان های مختلف استفاده شده است و از آنجا که این باکتری پروبیوتیک در اسید معده می‌تواند زنده بماند و تکثیر پیدا کند این امر می‌تواند کمک بزرگی به جامعه پزشکی و آزمایشگاهی کشور کند. این تحقیق با هدف بررسی اثر ضد سرطانی *Lactobacillus rhamnosus* بر روی سلول های سرطانی معده MAGS ,انجام شد. در این تحقیق سلول های سرطانی معده MAGS از مرکز ملی انستیتو پاستور خریداری شد. بررسی تاثیر *Lactobacillus rhamnosus* بر روی این سلول های سرطانی، انجام شد. سمیت سلولی با روش MTT انجام گردید. میزان بیان ژن (APC) با تکنیک Real-Time PCR استفاده شد. نتایج نشان داد میزان بیان ژن *APC* در رده سلولی MAGS نسبت به گروه کنترل افزایش بیان داشته است و از لحاظ آماری معنادار بود. یافته‌های ما نشان داد که *Lactobacillus rhamnosus* سلول‌های سرطانی معده را تحریک نموده و احتمالا پتانسیل آن را دارد ، که درجهت استراتژی جدید درمانی و یا درمان های تکمیلی برای تیمار سرطان معده استفاده شود.

کلید واژه ها : باکتریهای پروبیوتیک ، سلول های سرطانی معده MAGS , *Lactobacillus rhamnosus*

* mh_mohamadi@yahoo,com

[Downloaded from amfi.ir on 2026-07-08]

مقدمه

خطر ابتلا به سرطان با افزایش سن به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد و بسیاری از سرطان‌ها در کشورهای توسعه یافته بیشتر رخ می دهند. نرخ ابتلا به سرطان در کشورهای در حال توسعه به دلیل امید به زندگی و افزایش سن و تغییرات سبک زندگی درحال افزایش است. مجموع هزینه های جهانی درمان سرطان تا سال ۲۰۱۰، ۱.۱۶ تریلیون دلار در سال برآورد شد (۵-۱).

سرطان معده، پنجمین تومور بدخیم شایع و چهارمین علت مرگ مرتبط با سرطان در سراسر جهان است (۶). میزان بروز این بیماری از نظر جغرافیایی در سراسر جهان متفاوت است، اما بالاترین آن در آسیای شرقی (ژاپن و مغولستان) و اروپای شرقی مشاهده می گردد، در حالی که نرخ بروز آن در شمال اروپا و آمریکای شمالی به طور کلی پایین بوده و قابل مقایسه با مناطق آفریقایی است (۷). در سال‌های اخیر ، بروز سرطان معده در میان بزرگسالان (در سنین کمتر از ۵۰ سال) در کشورهای کم‌خطر و پرخطر به تدریج در حال افزایش است. صرف نظر از عفونت *هلیکوباکتر پیلوری*، بروز سرطان معده با عوامل ژنتیکی و همچنین سبک زندگی مانند مصرف الکل و سیگار کشیدن مرتبط است (۸). با وجود شیوع بالای سرطان معده، متأسفانه اکثر بیماران در مراحل پیشرفته ، (به دلیل عدم وجود نشانه های بالینی متمایز در مراحل اولیه) تشخیص داده می شوند (۹). شیمی درمانی سیستمیک درمان اصلی برای متاستاتیک با میانگین بقای کلی ۱۲ ماه برای بیماران تحت درمان با شیمی درمانی معمولی است (۱۰). ناهمگنی درون توموری و بین توموری ویژگی‌های برجسته سرطان معده هستند که تا حدی به اطلاع از ابتلا به آن کمک می کنند. (۱۱). پروتئین APC به عنوان یک سرکوب کننده تومور عمل می کند، به این معنی که سلول ها را از رشد و تقسیم خیلی سریع یا به روشی کنترل نشده باز می‌دارد. این به کنترل تعداد دفعات تقسیم یک سلول، نحوه اتصال آن به سلول های دیگر در بافت، و این که آیا سلول در داخل یا دور از بافت حرکت می کند، کمک می‌نماید. افزایش میزان پروتئین APC می تواند به عنوان یک شاخص تشخیص سلول‌های سرطانی باشد (۱۲). درمان‌های کنونی سرطان اغلب سلول‌های سالم را از بین می‌برند و باعث مسمومیت و عوارض جانبی برای بیماران می‌شوند. علاوه بر این، سبب مقاومت به شیمی درمانی به یک مشکل بزرگ تبدیل شده است. بنابراین، یافتن روش‌ها و ترکیبات درمانی جدید برای درمان سرطان ضروری است. پروبیوتیک ها و مشتقات آنها سلول های تومور را بدون آسیب رساندن به سلول های طبیعی یا داشتن عوارض جانبی دیگر از بین می‌برند. اخیراً تأثیرات قابل توجه اجزای کل سلولی و مواد رویی لاکتوباسیل‌های پروبیوتیک در پیشگیری، سرکوب و درمان بسیاری ازسرطان ها (ریه، روده بزرگ، سینه، کولورکتال، معده و غیره) مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات متعددی برای بررسی اثرات سیتوتوکسیک پروبیوتیک‌ها و محصولات آنها و فعالیت بازدارنده بر تکثیر سلول‌های سرطانی انجام شده است. علاوه بر این، با استفاده از اجزای مختلف باکتری نتایج متفاوتی مانند مهار تکثیر سلول‌های سرطانی، القای آپوپتوز و خواص ضد سرطانی ایجاد می کنند. *لاکتوباسیلوس*ها باسیل‌های گرم-مثبت منظم و بلند هستند به‌طوری که طول آن‌ها به ۱۰ میکرون می‌رسد. *لاکتوباسیلوس*ها در شرایط میکروآئروفیل با حداقل اکسیژن رشد می کنند. حضور آنها در محیط های مختلف برای مثال در بزاق دهان، واژن، آب سبزیجات، لبنیات و همچنین دستگاه تناسلی پستانداران و سطح فراورده‌های گیاهی مورد تایید قرار گرفته است(۱۳). *لاکتوباسیلوس ها* اکثراً به عنوان عامل درمان عفونت استفاده می‌شود. به عنوان مثال ماست که در اثر تخمیر لاکتوباسیلوس ها تولید می‌شود، حاوی اسید لاکتیک بوده و قادر است که باکتری‌های بیماری زا را از بین ببرد. *لاکتوباسیل*ها شناخته شده‌ترین فلور طبیعی واژن هستند و توانایی آن‌ها در کاهش pH و حفظ محیط اسیدی است. مصرف این باکتری در ترکیبات دارویی توازن طبیعی باکتری و قارچ را در دستگاه

[Downloaded from amfi.ir on 2026-07-08]

گوارش تنظیم می‌کند(۱۳). مطالعات متعددی برای بررسی اثرات سیتوتوکسیک پروبیوتیک‌ها و محصولات آنها و فعالیت بازدارنده بر تکثیر سلول‌های سرطانی انجام شده است. علاوه بر این، با استفاده از اجزای مختلف باکتری نتایج متفاوتی مانند مهار تکثیر سلول‌های سرطانی،القای آپوپتوز و خواص ضد سرطانی ایجاد می‌کنند.برخی از گونه‌های باکتری ، (*Lactobacillus rhamnosus*) به عنوان پروبیوتیک استفاده می‌شوند، و به ویژه در درمان عفونت‌های دستگاه ادراری تناسلی زنان مفید هستند. *Lactobacillus rhamnosus* در درمان سرطان های مختلف استفاده شده است و هم چنین *Lactobacillus rhamnosus*در اسید معده میتواند زنده بماند و تکثیر پیدا کند (۱۴).

هدف از انجام این تحقیق بررسی اثر ضد سرطانی سویه پروبیوتیک *Lactobacillus rhamnosus* بر روی سلول های سرطانی معده است.

مواد و روش ها:

این پژوهش در سال ۱۴۰۲ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر با کد اخلاق IR.IAU.PIAU.REC.1403.014 انجام شد.

تهیه و تکثیر سلول های سرطانی معده MAGS

سلول های سرطانی معده MAGS , از مرکز ملی انستیتو پاستور خریداری شد. سلول ها در محیط DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium شرکت پارس) حاوی FBS ۱۰٪ کشت داده و جهت تکثیر در انکوباتور سلولی قرار داده شدند تا به تراکم مناسب برسند. تعویض محیط سلول ها هر سه روز یکبار انجام گردید. جهت انجام پاساژ سلولی و کشت در ظرف بزرگتر به منظور تکثیر سلولی ، ابتدا محیط قبلی سلول ها کاملا تخلیه شده و سلول ها با یک میلی لیتر بافر PBS X1 (Phosphate-buffered saline خریداری شده از شرکت پارس) شستشو داده شدند تا کل سرم موجود تخلیه شود. سپس یک میلی لیتر از محلول EDTA-Trypsin تریپسین ۰/۲۵ درصد و یک میلی مولار (Ethylenediaminetetraacetic acid) EDTA در هر ول ریخته شد و به مدت ۳ الی ۵ دقیقه در انکوباتور قرار داده شدند تا سلول ها از کف ظرف جدا شوند. سپس کل محلول تریپسین حاوی سلول‌های جدا شده به فالکون ۱۵ میلی لیتر منتقل شد و با اضافه کردن ۲ میلی لیتر محیط کشت حاوی(Fetal Bovine Serum) FBS٪۱۰ تریپسین آن مهار و به مدت ۵ دقیقه در ۳۰۰ دور سانتریفوژ شد. رسوب سلولی حاصل در یک میلی‌لیتر محیط کشت مخلوط گردید و مایع رویی در فلاسک ۷۵ T کشت داده شدند. به منظور بررسی تاثیر *Lactobacillus rhamnosus*بر روی سلولها، پس از مخلوط کردن سلول ها با ترپسین و سانتریفیوژکردن آن ، رسوب سلولی در یک میلی لیتر محیط کشت، مخلوط و شمارش سلولی از رابطه ۱ انجام شد (۱۵).

رابطه ۱: 10^4 × عکس ضریب رقت × (۴ ÷ مجموع سلول های ۴ مربع)=میلی لیتر/ تعداد سلول ها

گروه کنترل سلول های سرطانی معده MAGS با دوزهای مختلف *Lactobacillus rhamnosus*، (۳۰۰ میکرولیتر، ۴۰۰ میکرولیتر، ۵۰۰ میکرولیتر،۶۰۰ میکرولیتر و ۷۰۰ میکرولیتر) به مدت ۷۲ ساعت در محیط کشت DMEM ، کشت داده و در دمای ۳۷ درجه انکوبه شدند. پس از آن میزان سمیت سلولی با MTT بررسی شد و دوز IC ۵۰ مشخص گردید. پس از اضافه شدن *Dimethyl*) DMSO (*sulfoxide*شروع به تغییر رنگ کردند. نمونه های کنترل ، کشت شد. تماماً ارغوانی رنگ شدند و این مسئله گویای زنده بودن سلول ها است. اما هر چه میزان مرگ و میر بیشتر باشد ، رنگ چاهک سفیدتر خواهد بود. در نهایت جذب نوری محلول به دست آمده در طول موج ۵۷۰ نانومتر توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر خوانده شد. و درصد بقای سلول ها با استفاده از رابطه ۲ محاسبه گردید (۱۵).

رابطه ۲: ۱۰۰ * جذب نمونه کنترل/ جذب نمونه تیماری = درصد بقای هر نمونه تیمار.

بررسی سمیت سلولی با روش MTT:

[Downloaded from amfi.ir on 2026-07-08]

تعداد ۵۰۰۰ سلول در هر چاهک پلیت ۹۶ چاهکی به صورت سه بار تکرار کشت داده شدند. پلیت به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور قرار داده و سپس محیط رویی خارج و با غلظت های مختلف *Lactobacillus rhamnosus* تیمار شد و در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی گراد قرار گرفت. برای انجام این تست ، ۱۰۰میکرولیتر محلول MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) با رقت یکدهم از نمونه اولیه به هر خانه اضافه گردید. سپس پلیت ها به مدت ۳ تا ۴ ساعت در دمای ۳۷°C انکوبه شدند. بعد از اضافه کردن این محلول رنگ محیط به علت تولید فورمازان به رنگ آبی ارغوانی درمی آید. پس از گذشت این مدت زمان، محلول رویی سلول ها خارج گردید. در ادامه به هر خانه ۱۰۰ میلی لیتر DMSO اضافه شد تا کریستال های تولید شده حل شوند. سپس به مدت ۱۵ دقیقه در انکوباتور، انکوبه شدند. بعد از گذشت این مدت زمان میزان جذب در طول موج ۵۷۰ نانومتر با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتری اندازه گیری شد (۱۶).

بررسی میزان بیان ژن (APC)

به منظور بررسی میزان بیان ژن از تکنیک Real-Time PCR استفاده شد. با استفاده از کیت (خریداری شده از شرکت پیشگام) استخراج RNA انجام شد. ارزیابی کمی و کیفی RNA استخراج شده ، انجام شد. برای تعیین مقدار و خلوص RNA استخراج شده، با روش تعیین دانسیته نوری از دستگاه نانو دراپ استفاده شد. بنابراین برای تعیین غلظت RNA استخراج شده از جذب نوری RNA در ۲۶۰ نانومتر و ۲۸۰ نانومتر استفاده شد. بدین منظور ابتدا در آب RNase Free نمونه رقیق شد و نسبت جذب نوری RNA در طول موج های ۲۶۰ نانومتر به ۲۸۰ نانومتر و ۲۶۰ نانومتر به ۲۳۰ نانومتر سنجش شد و نتایج بدست آمده، کمیت و خلوص هر نمونه را تایید کرد. نمونه ها دارای نسبت جذب نوری ۲۶۰ به ۲۸۰ نانومتر در بازه ی ۱/۸ تا ۲/۲ و نسبت جذب نوری ۲۳۰/ ۲۶۰ میان ۱/۷ تا ۱/۹ را داشتند که جهت ساخت cDNA مناسب بود. برای انجام کنترل کیفی RNA استخراج شده، ابتدا ۵ میکرومتر از RNA روی ژل آگار ۲٪ که در شرایط RNase Free تهیه شده بود الکتروفورز گردید و سالم بودن باندهای ریبوزومی ۱۸s و ۲۸s مورد بررسی قرار گرفت. به منظور بررسی بیان ژن های مورد نظردر یوکاریوت ها پرایمرهای اختصاصی برای توالی cDNA ی هر ژن با استفاده از نرم افزارهای oligo Analyzer وplus ۳ Primer طراحی شد و بررسی و آنالیز آنها از لحاظ ویژگی های بهینه توسط BLAST انجام شد. به منظور جلوگیری از تکثیر DNA ژنومی در طی واکنش های RT – PCR و Real – Time PCR، پرایمرها به گونه ای طراحی شدند که پرایمرهای بالا دست و پرایمرهای پایین دست روی اگزون های جداگانه قرار گرفتند و بدین ترتیب آن دسته از محصولات PCR که با آلودگی DNA همراه باشند به دلیل تفاوت اندازه قطعه تکثیر شده قابل تمایز خواهد بود. در نتیجه امکان بررسی بیان ژن ها در سطح mRNA امکان پذیر است(۱۷) (جدول ۱).

آماده سازی پرایمرهای تحقیق

پرایمرها عمدتا به صورت لیوفیلیزه می باشند که با توجه به میزان پرایمر سنتز شده می توان استوک اصلی را با افزودن آب در غلظت ۱۰۰ یا ۱۰۰۰ میکرومولار تهیه کرد که اکثرا به غلظت ۱۰۰ میکرومولار رسانیده می شود و به عنوان محلول اصلی در نظر گرفته می شود. با درست کردن رقت ۱ به ۱۰ از این محلول می توان به غلظت مناسب پرایمرها جهت انجام واکنش ها دست یافت. پرایمرها در فریزر ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند.

[Downloaded from amfi.ir on 2026-07-08]

جدول ۱: توالی پرایمرهای (APC)

F 5>3	R 5>3
TCCTACCCCAACTTCCAATGC	GTTTGCCGAGTAGACCTCAT
GCAGCGTGTGTTGGATTTGA	GGCTCATCATCGAATTGGCAC
GAAGCTGGTCATCAACGGGA	GAAGGGGCGGAGATGATGAC

در این پژوهش جهت سنتز cDNA از کیت Easy cDNA Synthesis Kit شرکت پیشگام استفاده شد. طبق دستورالعمل کیت انجام پذیرفت. در ابتدا تمام مواد کیت از دمای ۲۰- و نمونه های RNA از ۷۰- درجه خارج و پس از آب شدن به روی یخ منتقل شدند. تمامی مواد قبل از استفاده ورتکس کوتاه و اسپین شدند. جهت تهیه میکس RT، طبق جدول ۲ مواد لازم برای ساخت cDNA شامل بافرRT، آنزیم RT، پرایمر Oligo dT و آب DEPC با یکدیگر مخلوط شده و سپس در حجم های ۹ میکرولیتر در میکروتیوب های ۰/۲ میلی لیتر توزیع شدند (جدول ۲).

جدول۲: مواد لازم برای ساختcDNA

مقدار لازم	نوع ماده
۳ میکرولیتر	میکسRT
۱ میکرولیتر	Oligo dT primer
۵ میکرولیتر	DEPC water
۱µl RNA	RNA
۹ µl+۱ µl RNA (۰/۵ -۱ µg)	مجموع

جدول۳: برنامه دمایی سنتز cDNA

۱X	۱۰ دقیقه	۲۵°C	RT-PCR
	۶۰ دقیقه	۴۷°C	
	۵ دقیقه	۸۵°C	
۱X	۲ دقیقه	۴°C	Cooling

[Downloaded from amfi.ir on 2026-07-08]

جهت بررسی تغییرات بیان ژن از روش Real Time PCR با استفاده از سایبرگرین از شرکت addbio استفاده شد .مطابق پروتکل ، پس از پایان انجام کار، داده های بدست آمده از لحاظ منحنی ذوب بررسی و نمودارهای بدست آمده از لحاظ عدم ایجاد دایمر مورد بررسی قرار گرفت. در مرحله آخر داده های بدست آمده عدد CT بدست آورده شد و نمودارهای حاصله رسم شد(جدول ۳).

آنالیز آماری

آنالیز آماری و رسم نمودارها در نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ انجام شد. برای مقایسه گروه ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد. ضریب اطمینان آزمون ها ۸۸٪ و سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. همچنین برای تعیین سطح معنی داری میانگین های بین دو گروه از one-way ANOVA استفاده شد.

نتایج:

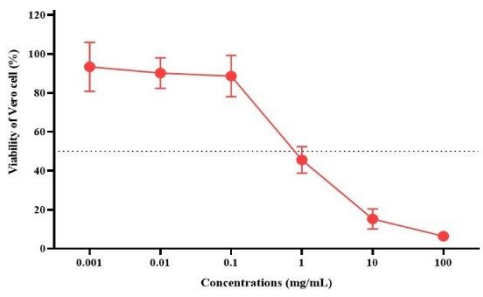
آزمون سمیت شناسی MTT

آزمون سمیت شناسی MTT روشی برای بررسی میزان سمیت محلول ها و ترکیبات بر روی سلول های سالم و سرطانی است. فعالیت سمیت سلولی (5fu) با توجه به غلظت های مختلف در آزمون t نشان داد که سمیت سلولی از نظر آماری معنی دار است تجزیه و تحلیل داده ها نشان می دهد که هر چقدر مقدار غلظت *Lactobacillus rhamnosus* بالاتر شد ، اثر کشندگی بیشتری را نشان داد. همچنین میـزان بقـای سلولی با افزایش مدت زمان انکوباسیون در غلظت های بالاتر کمتر شد. بیشترین اثرات بازدارندگی در غلظت های(mg/mL) ۱۰۰، ۱۰ و ۱ بود (جدول ۴ و نمودار۱).

جدول ۴ : فعالیت سمیت سلولی (5fu) با غلظت های مختلف

غلظت های mg/mL	میانگین ± SD (%) 95% CI (%)	درصد بقا
۱۰۰	۱۴/۳۴۵ ± ۵/۸۱۲	۷/۴۳۱ – ۱۷/۹۶۶
۱۰	۲۵/۲۷۰ ± ۴/۶۵۳	۲۰/۷۱۰ – ۲۹/۸۳۰
۱	۹۵/۰۸۰ ± ۳/۹۷۴	۹۱/۱۸۶ – ۹۸/۹۷۴
۰/۱	۱۰۴/۰۷۵ ± ۰/۱۰۶	۱۰۳/۹۷۸ – ۱۰۴/۱۷۲
۰/۰۱	۱۰۴/۱۵۵ ± ۲/۵۲۴	۱۰۱/۶۸۱ – ۱۰۶/۶۲۹
۰/۰۰۱	۱۰۶/۵۲۵ ± ۶/۰۰۳	۱۰۰/۶۴۲ – ۱۱۲/۴۰۸

برای بررسی همبستگی های آماری بین نمونه ها از آزمون t تک نمونه ای استفاده شد.



نمودار۱: درصد بقای سلول های رده ی MAGS , در برابر غلظت های مختلف (5fu)

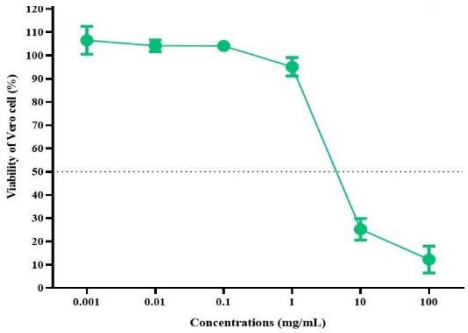
[Downloaded from amfi.ir on 2026-07-08]

فعالیت سمیت سلولی (*لاکتوباسیل رامینسوس*)

فعالیت سمیت سلولی (*لاکتوباسیل رامینسوس*) با توجه به غلظت های مختلف در آزمون t نشان داد که سمیت سلولی از نظر آماری معنی دار نبود تجزیه و تحلیل نشان می دهد که هر چقدر مقدار غلظت بالاتر شد اثر کشندگی داشت ولی معنادار نبود. همچنین میـزان بقـای سلولی با افزایش مدت زمان انکوباسیون در غلظت های بالاتر کمتر شد. و بعد از غلظت ۱۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر *Lactobacillus rhamnosus*اثر کشندگی بیشتر مشاهده شد(غلظت دارویی که باعث مرگ و میر ۵۰٪ می شود (جدول ۵ و نمودار ۲).

جدول ۵: فعالیت سمیت سلولی (*Lactobacillus rhamnosus*) با غلظت های مختلف

Concentrations mg/mL	Mean ± SD (%) 95% CI (%)	*P*-value
۱۰۰	۷/۵۲۱ ± ۲/۲۹۵	۵/۲۵۸ — ۹/۴۳۱
۱۰	۱۵/۲۱۰ ± ۵/۱۳۴	۱۰/۱۷۹ — ۲۰/۲۴۱
۱	۴۵/۵۶۵ ± ۶/۷۶۷	۳۸/۹۳۳ — ۵۲/۱۹۷
۰/۱	۸۸/۶۲۰ ± ۱۰/۶۶۳	۷۸/۱۷۰ — ۹۹/۰۷۰
۰/۰۱	۹۰/۱۹۰± ۷/۸۴۹	۸۲/۴۹۸ — ۹۷/۸۸۲
۰/۰۰۱	۹۳ /۳۶۵ ±۱۲/۶۳۶	۸۰/۹۸۲ — ۱۰۵/۷۴۸



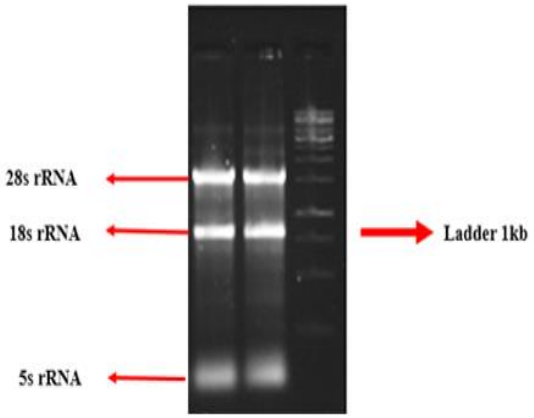
نمودار۲: درصد بقای سلول های رده ی MAGS , در برابر غلظت های مختلف Lactobacillus rhamnosus

نتایج حاصل از استخراج RNA

نمونه ها بدست آوردن RNA از نمونه های مورد بررسی در این تحقیق، با استفاده از کیت استخراج RNA انجام گرفت. تائید کیفیت های RNAهای استخراج شده با استفاده از دو روش کمی و کیفی مورد ارزیابی قرار گرفت. ارزیابی کمی RNAهای با نتایج بدست آمده از دستگاه نانودراپ انجام شد. که بدست اوردن غلظت مناسب (رنج ۶۰۰- ۴۰۰ ng/ul با بکارگیری کیت استخراج مناسب می باشد) و هم چنین مقدار بیشتر از ۱/۸ تا ۲ نشان دهنده عدم آلودگی به پروتئین و با کیفیت است. ارزیابی کیفی های RNA های استخراج شده با RNA کردن ۵ میکرولیتر از استخراج شده بر ژل آگارز ۱ درصد با ولتاژ ۱۴۵ ولت و الکتروفورز به مدت ۲۰ دقیقه انجام شد. سالم بودن با مشاهده ی دو باند در موقعیت

[Downloaded from amfi.ir on 2026-07-08]

های ۷۵۰ و ۱۵۰۰ جفت باز انجام می گیرد که مربوط به RNAهای ریبوزومی ۱۸S و ۲۸S می باشد.cDNA مورد نیاز از شرکت سیناژن خریداری و تهیه گردید که نتیجه ی ساخته شدن آن را با تست cDNA control PCR Reaction و بردن بر روی ژل ۲٪ مورد ارزیابی قرار می دهیم. و سایز مارکر جهت تشخیص درست باند است(شکل ۱). به منظور بررسی میزان بیان ژن APC که بنا بر هدف بیان پروتئین APC به عنوان یک سرکوب کننده تومور عمل می کند، به این معنی که سلول ها را از رشد و تقسیم خیلی سریع یا به روشی کنترل نشده باز می دارد. بنابراین تست Real Time RT-PCR را انجام داده شد. و ژن GAPDH به عنوان مارکر کنترل مورد استفاده قرار گرفت. در این بررسی به میزان تغییرات بیان ژن APC پرداخته شد. نتایج حاصل از این نمونه نشان می دهد که محصول ژن های مورد بررسی اختصاصی بوده و هر یک TM مخصوص خود را داشته و یک پیک را نشان داده اند، بنابراین نشان دهنده ی صحیح بودن پرایمرها و صحت انجام Real-Time PCR است. در این مطالعه برای بالا بردن دقت نتایج بدست آمده، ژن APC توسط پرایمرهای اختصاصی آنها، دو بار تکرار شد. طبق نتایج کمی حاصل از تکنیک Real time PCR نشان داد میزان بیان ژن APC در در رده سلولی سرطان معده AGS افزایش بیان داشته است و از لحاظ آماری معنادار بود.

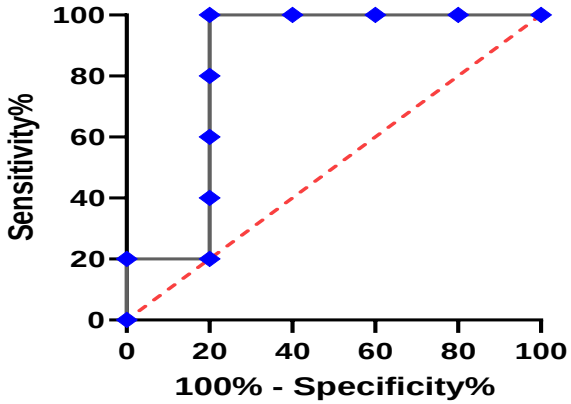


شکل۱: بررسی کیفی RNA استخراج شده

بررسی میزان بیان ژن APC

تجزیه و تحلیل منحنی ROC برای ارزیابی ارزش تشخیصی ژن APC در افتراق نمونه های سرطانی نسبت به گروه کنترل انجام شد. میزان حساسیت برای ژن APC نزدیک به ۸۶/۷۲ درصد و میزان اختصاصیت آن نزدیک به ۶۰/۴۲درصد است (جدول ۵).

[Downloaded from amfi.ir on 2026-07-08]



نمودار ۳: منحنی راک ژن APC در رده سلولی AGS نسبت به گروه کنترل

سطح زیر نمودار ۳ در منحنی راک AUC =۰/۸۵۰ با سطح معنی داری معادل P= ۰/۰۶۴مبین پتانسیل کاندیداتوری این ژن APC به عنوان بیومارکر در پیش آگهی سرطان معده در جمعیت ایرانی می باشد. نتایج این آنالیز نشان می دهد که از نظر آماری افزایش بیان ژن APC به عنوان بیومارکر سرطان معده در توان تشخیص ۸۶/۷۲ درصد از افراد بیمار را دارد. حساسیت و اختصاصیت ژن APC در تشخیص سرطان معده به کمک آنالیز راک ۸۶/۷۲ درصد و ۶۰/۴۲ درصد به ترتیب تعیین شد (جدول۶).

جدول۶: منحنی راک ژن APC در رده سلولی AGS نسبت به گروه کنترل

AUC	۰/۸۵۰
95% CI	۰/۵۴۴ – ۱/۰۰۰
Sensitivity	۸۶/۷۹
specificity	۶۰/۴۲
Cut of value	۰/۰۰۰۷
P value	۰/۰۶۴

بحث و نتیجه گیری:

هدف از انجام این تحقیق بررسی اثر ضد سرطانی *Lactobacillus rhamnosus*بر روی سلول های سرطانی معده است. سرطان معده شایع ترین سرطان دستگاه گوارش می باشد که بیشتر در شمال غربی کشور نشانه های گسترده ای دارد. در ایران بر خلاف کشورهای غربی و ژاپن میزان شیوع سرطان معده در طی دو دهه گذشته روبه افزایش بوده است. در شمال غرب کشور نوع کاردیا و در جنوب کشور سرطان غیرکاردیای آن بروز بیشتری دارد. ولی وجود و تاثیر متقابل عوامل متعدد محیطی و ژنتیکی برای بروز سرطان معده ضروری می باشد. مصرف کم سبزی و میوه تازه, بالا بودن میزان نیترات در رژیم غذایی و مصرف زیاد دخانیات از عوامل مهم خطر این سرطان می باشند. اگرچه پروبیوتیک ها برای مدیریت و کنترل برخی از اختلالات گوارشی از جمله اسهال، عفونت و التهاب استفاده می شود، نقش آنها در پیشگیری و درمان سرطان دستگاه گوارش همچنان در دست بررسی است. مطالعات متعددی برای بررسی اثرات

[Downloaded from amfi.ir on 2026-07-08]

سیتوتوکسیک پروبیوتیک‌ها و محصولات آنها و فعالیت بازدارنده بر تکثیر سلول‌های سرطانی انجام شده است. علاوه بر این، با استفاده از اجزای مختلف باکتری نتایج متفاوتی مانند مهار تکثیر سلول‌های سرطانی، القای آپوپتوز و خواص ضد سرطانی ایجاد می‌کنند. همانطور که اشاره شد از *Lactobacillus rhamnosus*در درمان سرطان های مختلف استفاده شده است و ازآنجا که *Lactobacillus rhamnosus*در اسید معده می‌تواند زنده بماند و تکثیر پیدا کند تا به امروز کسی از *Lactobacillus rhamnosus*برای درمان سرطان معده استفاده نکرده است و این روش می تواند جایگزین شیمی درمانی و درمان های سخت و پر هزینه سرطان باشد. بنابراین در این تحقیق مورد بررسی قرار گرفت. در میان تمامی پروبیوتیک‌ها، باکتری‌های خانواده *لاکتوباسیلوس* نظیر *Lactobacillus rhamnosus*، مهم‌ترین *لاکتوباسیلوس* در مکانیسم های چسبندگی به مخاط روده می‌باشند (۱۸،۱۹). هاشمی خواه و همکارانش در سال ۲۰۲۲ نشان دادند، هم کشت رویی و هم کشت کل سلولی *Lactobacillus rhamnosus*بقای سلولی را کاهش داد. مایع رویی این باکتری به طور قابل توجهی بیان ژن های مسیر سیگنالینگ Wnt را کاهش داد. تجویز مایع رویی و کشت کل سلولی *Lactobacillus rhamnosus*رشد تومور را در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد. اثرات این باکتری بر نکروز تومور از نظر پاتولوژیک کاملاً مشهود بود. نتیجه این مطالعه اولین گزارشی است که تأثیر بالقوه *Lactobacillus rhamnosus*، به ویژه مایع رویی آن را بر روی سرطان مری و ژن های مسیر سیگنال دهی Wnt ارزیابی می کند. احتمالا این باکتری می تواند کاندیدای بی ضرر برای درمان سرطان مری باشد (۲۰). همچنین در مطالعه دهقانی و همکارانش در سال ۲۰۲۱ نشان دادند، مایع رویی *Lactobacillus rhamnosus*رشد سلول های سرطانی HT-۲۹ را به روشی وابسته به دوز و زمان مهار کرد (۲۱). نتایج حاصل از آزمایش MTT در این تحقیق نشان داد، فعالیت سمیت سلولی (*Lactobacillus rhamnosus*) با توجه به غلظت های مختلف معنی دار نبود و میـزان بقـای سلولی با افزایش مدت زمان انکوباسیون در غلظت های بالاتر کمتر شد. و بعد از غلظت ۸۰ میکروگرم بر میلی لیتر *Lactobacillus rhamnosus* اثر کشندگی بیشتر مشاهده شد. دو تحقیق گفته شده در بالا با مطالعه حاضر همسو می باشد و نشان دادند *Lactobacillus rhamnosus*اثر کاهش بقای سلولی سرطان بهمراه دارد. نتایج دقیق گزارش شده توسط کیم و همکاران، نشان می‌دهد که عصاره‌های سیتوپلاسمی باکتری‌های اسید لاکتیک و پپتیدوگلیکان دارای فعالیت ضد تکثیری علیه سلول‌های سرطانی در شرایط in vivo و in vitro هستند (۲۲). پروبیوتیک ها فعالیت های ضد التهابی سیستم ایمنی را تقویت می کنند و استفاده طولانی مدت آنها به طور قابل توجهی به سرکوب و تکثیر سرطان ها کمک می کند (۲۳). تحقیقات در مدل‌های حیوانی و سلول‌های سرطانی اثرات ضد توموری پروبیوتیک‌های *لاکتوباسیلوس* و پپتیدوگلیکان‌های آن را نشان داد. مطالعات Zhang و همکارانش در سال ۲۰۰۹ نشان داد ، که MAG-۲ ممکن است یک ژن عامل جدید برای تهاجم و متاستاز سرطان ریه باشد (۲۴). Russo و همکارانش در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که سلول های HGC-۲۷ به القای آپوپتوز و مهار رشد با افزایش غلظت هموژن باکتری حساس بودند. سلول‌های HGC-۲۷ به فراکسیون‌های دیواره سلولی باکتری مقاوم بودند، در حالی که افزایش غلظت کسر سیتوپلاسم باعث اعمال آشکار ضد تکثیر و پرواپوپتوز شد. این داده‌ها نشان می‌دهند که عصاره‌های سیتوپلاسم می‌توانند مسئول عمل L. GG روی تکثیر سلولی HGC-۲۷ باشند (۲۵). برخی از گونه‌های باکتری *Lactobacillus rhamnosus*به عنوان پروبیوتیک استفاده می‌شوند، و به ویژه در درمان عفونت‌های دستگاه ادراری تناسلی زنان مفید هستند، به ویژه درمان موارد واژینوز باکتریایی (یا "BV") بسیار دشوار است (۱۸). نتایج مطالعات Chang نشان داد که Real-time PCR باکتری‌های *Lactobacillus rhamnosus*سبب کاهش بیان ژن APC در سلول‌های سرطانی معده شد. بنابراین *Lactobacillus rhamnosus*می تواند به صورت خوراکی سیر رشد تومور

[Downloaded from amfi.ir on 2026-07-08]

و سرعت رشد تومور را در مقایسه با گروه کنترل کاهش دهد (۲۶). این باکتری می تواند با تأثیر بر ژن های دخیل در مسیرهای انتقال سیگنال، سرعت رشد تومور را مهار کند. در داده های ما، *Lactobacillus rhamnosus* به طور قابل توجهی بیان ژن APC را کاهش داد. از آنجایی که پروتئین APC به عنوان یک سرکوب کننده تومور عمل می کند، به این معنی که سلول ها را از رشد و تقسیم خیلی سریع یا به روشی کنترل نشده باز می دارد. این به کنترل تعداد دفعات تقسیم یک سلول، نحوه اتصال آن به سلول های دیگر در بافت، و اینکه آیا سلول در داخل یا دور از بافت حرکت می کند، کمک می کند. اسیدهای صفراوی ثانویه تولید شده توسط باکتری های روده. ترکیب میکرو فلورروده بزرگ به عنوان یک عامل مهم در حفظ محیط سالم دستگاه گوارش به شمار می رود. میکروب های روده و متابولیت های آنها بر سرطانی شدن دستگاه گوارش تأثیر می گذارند. در همین راستا یان و پولک نشان دادند که ترکیبات محلول ترشح شده توسط *Lactobacillus rhamnosus* باعث آپوپتوز در سلول های لوسمی مونوسیتی می شود ، بنابراین *لاکتوباسیل* های پروبیوتیک را می توان یک عامل بی خطر برای مبارزه با سرطان در نظر گرفت. باکتری‌های اسید لاکتیک، به‌ویژه لاکتوباسیل‌های با پتانسیل پروبیوتیک، به عنوان ابزاری امیدوارکننده برای درمان سرطان شناخته می‌شوند. استراتژی های پیشگیری از سرطان این باکتری های مفید مانند اتصال به مواد سرطان زا و تجزیه آنها، تحریک آنزیم های ضد سرطان و جلوگیری از تبدیل مواد سرطان زا به سرطان زا، تولید ترکیبات مفیدی که به عنوان مولکول های سیگنالی موثر بر سیستم ایمنی، مرگ سلولی و... عمل می کنند. تکثیر و تداخل با مسیرهای سیگنالینگ سلولی گزارش شده است. اخیراً تأثیر قابل توجه اجزای سلول کامل و مواد رویی *لاکتوباسیل* های پروبیوتیک در پیشگیری، سرکوب و درمان بسیاری از سرطان ها (ریه، روده بزرگ، سینه، روده بزرگ، معده و غیره) مورد توجه قرار گرفته است که با توجه به نتایج تحقیق اثربازدارندگی *Lactobacillus rhamnosus* نسبت به سرطان دارد (۱۲).

نتایج این تحقیق نشان داد ، که باکتری‌های اسید لاکتیک با پتانسیل پروبیوتیک مانند *Lactobacillus rhamnosus* می‌توانند کاندید مناسب و بدون عوارض جانبی در درمان سرطان معده باشند .اما پیشنهاد می شود برای تحقیقات تکمیلی در سطح بالینی آزمایشات بیشتری انجام شود.

[Downloaded from amfi.ir on 2026-07-08]

منابع

1. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. Chapter 1.1. ISBN 978-92-832-0429-9.

2. Dubas LE, Ingraffea A. "Nonmelanoma skin cancer". Facial Plastic Surgery Clinics of North America. 2013; 21 (1): 43–53. doi: 10.1016/j.fsc.2012.10.003. PMID 23369588.

3. Cakir BÖ, Adamson P, Cingi C. "Epidemiology and economic burden of nonmelanoma skin cancer". Facial Plastic Surgery Clinics of North America.2012; 20 (4): 419–22. doi: 10.1016/j.fsc.2012.07.004. PMID 23084294.

4. Filho A M, Laversanne M, Ferlay J et al.The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. Willy. First published: 17 December 2024.

https://doi.org/10.1002/ijc.35278

5. World Report 2014. World Health Organization. 2014. Chapter 6.7. ISBN 978-92-832-0429-9.

6. Koshy M., Villano J.L., Dolecek T.A., Howard A., Mahmood U., Chmura S.J., Weichselbaum R.R., McCarthy B.J. Improved survival time trends for glioblastoma using the SEER 17 population-based registries. J. Neurooncol. 2012; 107:207–212. doi: 10.1007/s11060-011-0738-7.

7. Sung H, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71(3):209–49.

8. Lordick F, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022; 33(10):1005–20.

9. Lu L, et al. A global assessment of recent trends in gastrointestinal cancer and lifestyle-associated risk factors. Cancer Commun (Lond). 2021; 41(11):1137–51.

10. Qiu H, Cao S, Xu R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020. Cancer Commun (Lond). 2021; 41(10):1037–48.

11. Korfer J, Lordick F, Hacker UT. Molecular targets for gastric cancer treatment and future perspectives from a clinical and translational point of view. Cancers (Basel), 2021; 13(20).

12. Yan F., Polk D. B. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. Journal of Biological Chemistry. 2002; 277(52):50959–50965.

13. Kleerebezem M, Hols P, Bernard E, Rolain T, Zhou M, Siezen RJ, Bron PA. "The extracellular biology of the lactobacilli". FEMS Microbiology Reviews.2010; 34 (2): 199–230.

14. Duar RM, Lin XB, Zheng J, Martino ME, Grenier T, Pérez-Muñoz ME, et al. "Lifestyles in transition: evolution and natural history of the genus Lactobacillus". FEMS Microbiology Reviews.2017; 41 (1): S27–S48. doi:10.1093/femsre/fux030. PMID 28673043.

15. Handbook and safety principles in the laboratory. Authored by the Artemia World Reference Center - Ghent University, Belgium.

16. Monfardi, A. Complete reference book of Pagana diagnostic and laboratory tests.

17. Saadati, H. Theta book. A comprehensive guide to interpreting laboratory tests.

18 Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz CMAP, Harris HMB, Mattarelli P, et al. "A taxonomic note on the genus Lactobacillus: Description of 23 novel genera, emended description of the genus Lactobacillus Beijerinck 1901, and union of Lactobacillaceae and Leuconostocaceae". International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 2020; 70 (4): 2782–2858. doi:10.1099/ijsem.0.004107. PMID 32293557.

19. de Vrese M, Laue C, Papazova E, Petricevic L, Schrezenmeir J. "Impact of oral administration of four Lactobacillus strains on Nugent score - systematic review and meta-analysis". Beneficial Microbes. 2019; 10 (5): 483–496.

20. Hashemi-Khah, M. S., Arbab-Soleimani, N., Forghanifard, M. M., Gholami, O., Taheri, S., & Amoueian, S. (2022). An in vivo study of lactobacillus rhamnosus (PTCC 1637) as a new therapeutic candidate in esophageal cancer. BioMed Research International, 2022.

21. Dehghani, N., Tafvizi, F., & Jafari, P. Cell cycle arrest and anti-cancer potential of probiotic Lactobacillus rhamnosus against HT-29 cancer cells. BioImpacts.2021; 11(4), 245.

[Downloaded from amfi.ir on 2026-07-08]

22. Kim J. Y., Woo H. J., Kim Y. S., Kim K. H., Lee H. J. Cell cycle dysregulation induced by cytoplasm of Lactococcus lactis ssp. lactis in SNUC2A, a colon cancer cell line. Nutrition and Cancer. 2003; 46(2):197–201.

23. Malik S. S., Saeed A., Baig M., Asif N., Masood N., Yasmin A. Anticarcinogenecity of microbiota and probiotics in breast cancer. International Journal of Food Properties. 2018; 21(1):655–666.

24. Zhang, J., Liu, G., Meng, Y., Lin, H., & Lu, Y. MAG-2 promotes invasion, mobility and adherence capability of lung cancer cells by MMP-2, CD44 and intracellular calcium in vitro. Oncology reports. 2009; 21(3), 697-706.

25. Russo, F., Orlando, A., Linsalata, M., Cavallini, A., & Messa, C. Effects of Lactobacillus rhamnosus GG on the cell growth and polyamine metabolism in HGC-27 human gastric cancer cells. Nutrition and cancer.2007; 59(1), 106-114.

26. Chang C.-W., Liu C. Y., Lee H. C., et al. Lactobacillus casei variety rhamnosus probiotic preventively attenuates 5-fluorouracil/oxaliplatin-induced intestinal injury in a syngeneic colorectal cancer model. Frontiers in Microbiology. 2018; 9: p. 983

.

[Downloaded from amfi.ir on 2026-07-08]