

**DISERTASI**

**PENGARUH *Lactococcus lactis* D4 TERHADAP  
EKSPRESI SITOKIN INFLAMASI PADA KANKER  
KOLOREKTAL TERKAIT KOLITIS**

Penelitian eksperimental pada tikus putih (*Sprague Dawley*)



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS  
PADANG  
2024**

## ABSTRAK

# Efek *Lactococcus lactis* D4 pada ekspresi sitokin inflamasi pada kanker terkait kolitis

Rini Suswita

Tujuan: Inflamasi memainkan peran penting dalam pertumbuhan kanker sebagaimana dibuktikan pada kanker terkait kolitis. *Lactococcus lactis* D4 yang diisolasi dari *dadih*, susu fermentasi dari Sumatera Barat, yang digunakan sebagai makanan sehari-hari bagi masyarakat Minang, bersifat non-invasif, non-patogen dan memiliki efek anti kanker. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh *L. lactis* D4 terhadap ekspresi gen sitokin proinflamasi (TGF- $\beta$ , NF- $\kappa$ B, IL-6, dan TNF- $\alpha$ ) pada model hewan kanker terkait kolitis.

Metode: Dalam penelitian ini, model hewan kolitis dan kolitis terkait kanker diinduksi dengan AOM dan DSS. Sampel penelitian dibagi menjadi lima grup yang terdiri dari kontrol negatif (diberikan air suling ad libitum dan pakan standar), kontrol positif 1 (diinduksi dengan karsinogen sampai kolitis terjadi), kontrol positif 2 (diinduksi dengan karsinogen sampai kanker terbentuk), perlakuan 1 (diinduksi dengan karsinogen sampai kolitis terjadi dan menerima *L. lactis* D4), perlakuan 2 (diinduksi dengan karsinogen sampai kanker terjadi dan menerima *L. lactis* D4). Isolat *L. lactis* D4 diberikan perrektal selama 30 hari. Setelah selesai perlakuan, ekspresi gen TGF- $\beta$ , NF- $\kappa$ B, IL-6, dan TNF- $\alpha$  diukur menggunakan RT-qPCR dari kolon hewan coba. *Kruskal Wallis* digunakan untuk membandingkan ekspresi gen.

Hasil: Terdapat perbedaan signifikan dalam rata-rata rasio ekspresi gen antara kelompok kolitis dan kanker. Pada kelompok kolitis yang mendapat perlakuan, terjadi penurunan ekspresi TGF- $\beta$  (1.06 vs 0.45), IL-6 (0.87 vs 0.26), dan TNF- $\alpha$  (1.35 vs 0.90), tetapi peningkatan ekspresi NF- $\kappa$ B (1.25 vs 1.41). Namun, pada kelompok kanker, ekspresi TGF- $\beta$  (1.25 vs 6.54), IL-6 (1.18 vs 2.97), dan TNF- $\alpha$  (2.94 vs 32,91) meningkat pasca perlakuan, sementara itu NF- $\kappa$ B menunjukkan penurunan (2.70 vs 2.10), dan perbedaan efek pada ekspresi NF- $\kappa$ B tidak bermakna secara statistik. ( $p > 0,05$ ).

Kesimpulan: *L. lactis* D4 menunjukkan efek modulator ekspresi sitokin inflamasi yang berbeda antara kolitis dan kanker, menegaskan potensi intervensi probiotik yang berbeda tergantung pada konteks patologis.

Kata kunci: Kanker terkait kolitis, *L. lactis* D4, TGF- $\beta$ , NF- $\kappa$ B, IL-6, TNF- $\alpha$

**ABSTRACT****Effects of *Lactococcus lactis* D4 on the Expression of inflammatory cytokine in Colitis-associated cancer****Rini Suswita**

**Objective:** Inflammation is essential in cancer growth, as in colitis-associated cancers. *Lactococcus lactis* D4 isolated from *dadih*, fermented milk from West Sumatra used as daily food for Minang people, is non-invasive, non-pathogenic and has anti-cancer effects. This study aimed to determine the effect of *L. lactis* D4 on the gene expression of proinflammatory cytokine (TGF- $\beta$ , NF- $\kappa$ B, IL-6, and TNF- $\alpha$ ) in animal models of colitis-associated cancer.

**Methods:** In this study, animal models of colitis and colitis-associated cancer were induced with AOM and DSS. The study samples were divided into five groups consisting of negative control (given distilled water ad libitum and standard feed), positive control 1 (induced with carcinogen until colitis occurs), positive control 2 (induced with carcinogen until cancer formed), treatment 1 (induced with carcinogen until colitis occurs and administered *L. lactis* D4), treatment 2 (induced with carcinogen until cancer occurs and administered *L. lactis* D4). *L. lactis* D4 isolate was administered rectally for 30 days. Post-treatment, gene expression of TGF- $\beta$ , NF- $\kappa$ B, IL-6, and TNF- $\alpha$  genes was measured using RT-qPCR from colons. Kruskal Wallis is used to compare gene expression.

**Results:** There was a significant difference in the average gene expression ratio between the colitis and cancer groups. In the treated colitis group, there was a decrease in TGF- $\beta$  expression (1.06 vs 0.45), IL-6 (0.87 vs 0.26), and TNF- $\alpha$  (1.35 vs 0.90), but an increase in NF- $\kappa$ B expression (1.25 vs 1.41). However, in the cancer group, TGF- $\beta$  (1.25 vs 6.54), IL-6 (1.18 vs 2.97), and TNF- $\alpha$  (2.94 vs 32.91) expression increased post-treatment, while NF- $\kappa$ B showed a decrease (2.70 vs 2.10), and the difference in effect on NF- $\kappa$ B expression was not statistically significant. ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** *L. lactis* D4 has significantly different modulatory effects of inflammatory cytokine expression on colitis and cancer, confirming the potential for different probiotic interventions depending on the pathological context.

**Keywords:** Colitis associated cancer, *L. lactis* D4, TGF- $\beta$ , NF- $\kappa$ B, IL-6, TNF- $\alpha$