

جامعة البويرة
مكتبة كلية علوم الطبيعة والحياة
وعلموم الأرض
رقم السيرة

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES SCIENCES DE LA TERRE
DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES

Réf :/UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/2019



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER

Domaine : SNV

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté par :

M^{lle} KANANE Sara & M^{lle} MOUHOU B Ferial

Thème

Exploration de l'effet cytotoxique de quelques traitements anticancéreux

Soutenu le : 04/07/2019

Devant le jury composé de :

Nom et Prénom

Grade

M. RAI Abdelwahab

MCB

Univ. de Bouira

Président

M. BOURNINE Lamine

MCA

Univ. de Bouira

Promoteur

M^{lle} MAMERI Amal

Doctorante

Univ. de Bouira

Co-promotrice

M^{me} BENSMAIL Souhila

MAA

Univ. de Bouira

Examinatrice

Année Universitaire : 2018/2019

Résumé

Les travaux menés au cours de cette étude visent à déterminer la cytotoxicité et l'effet oxydant de quelques agents anticancéreux sur les globules rouges (GRs) et l'hémoglobine (Hb) *in vitro*; utilisés de nos jours en clinique humaine seuls ou combinés à savoir : paclitaxel (TXL), carboplatine (CBDCA), cisplatine (CDDP), taxotere (TXT), doxorubicine (DOX), étoposide (VP16), oxaliplatine (LOHP) et gemcitabine (ddC). Une approche expérimentale a été menée pour évaluer le potentiel hémolytique de ces agents à travers la quantification simultanée de la concentration cellulaire, du pourcentage de l'hémolyse ainsi que le dosage de l'Hb libérée et intracellulaire. Deux autres paramètres ont été aussi évalués afin de mieux comprendre le mécanisme par lequel les anticancéreux peuvent altérer l'intégrité membranaire à savoir le dosage des produits de la peroxydation lipidique « malondialdéhyde (MDA) » ainsi que l'oxydation de l'Hb. Notre étude a révélé que les molécules testées provoquent la diminution de la concentration cellulaire ainsi qu'une hémolyse significative: TXT « $102 \pm 0,92\%$ », VP16-CBDCA « $97 \pm 1,15\%$ ». Cet effet est confirmé par un taux élevé en MDA : TXT « $0,33 \pm 0,001$ », VP16-CBDCA « $0,21 \pm 0,04$ », qui est le résultat de la perte de l'intégrité membranaire. Quant aux résultats de l'oxydation de l'Hb, la DOX, TXT et DOX-TXT ont exercé un effet oxydant très significatif qui sont respectivement de « $1,04 \pm 0,04$ », « $1,47 \pm 0,03$ » et « $0,17 \pm 0,06$ ». Cette étude nous a permis de démontrer que certaines molécules anticancéreuses à savoir la monothérapie et/ou la bithérapie peuvent induire une hémolyse soit par la peroxydation des lipides membranaires, soit par l'oxydation de l'Hb mais également par les deux mécanismes.

Mots clés : Agents anticancéreux, cytotoxicité, globules rouges, hémolyse, peroxydation lipidique, hémoglobine.

Abstract

This study aims at investigating the cytotoxic and oxidative effects of some anticancer agents on red blood cells (RBCs) and hemoglobin (Hb) *in vitro*; currently used in human clinical trials alone or in combination, i.e.: paclitaxel (TXL), carboplatin (CBDCA), cisplatin (CDDP), taxotere (TXT), doxorubicin (DOX), etoposide (VP16), oxaliplatin (LOHP) and gemcitabine (ddC). An experimental approach was conducted to evaluate the hemolytic potential of these agents through simultaneous quantification of cell concentration, hemolysis level, released and intracellular Hb. Two other parameters were also evaluated in order to understand the mechanism by which anticancer drugs can alter membrane integrity, the determination of lipid peroxidation products, malondialdehyde (MDA) and Hb oxidation. Our study revealed that the molecules tested caused cell concentration decrease and significant hemolysis: TXT « $102 \pm 0.92\%$ », VP16-CBDCA « $97 \pm 1.15\%$ ». This effect was confirmed by a high MDA level: TXT « 0.33 ± 0.001 », VP16-CBDCA « 0.21 ± 0.04 », which is the result of loss of membrane integrity. As for the results of Hb oxidation, the DOX, TXT and DOX-TXT exhibited a very significant oxidation effect which is respectively of « 1.04 ± 0.04 », « 1.47 ± 0.03 » and « 0.17 ± 0.06 ». Our study demonstrated that some anticancer agents used on mono-therapy and/or bi-therapy can be induced hemolysis either by membrane lipid peroxidation or by Hb oxidation, but also by both mechanisms.

Key words: Anticancer agents, cytotoxicity, red blood cells, hemolysis, lipid peroxidation, hemoglobin.

ملخص

تهدف الأعمال التي تمت خلال هذه الدراسة إلى تحديد السمية والأثر المؤكسد لبعض العوامل المضادة للسرطان على خلايا الدم الحمراء (GRs) والهيموغلوبين (Hb) في المختبر والمستخدم في الوقت الحاضر في التجارب السريرية على البشر وحدها أو مجتمعة : باكليتاكسال (TXL)، كاربوبلاتين (CBDCA)، سيسپلاتين (CDDP)، تاكستير (TXT)، دوکسوگیبسين (DOX)، اتوبوزيد (VP16)، اوکزیلاتین (LOHP)، جامسیتابین (ddC). وقد أدى النهج التجريبي إلى تقييم القدرة الانحلالية لدى تلك الادوية من خلال التحديد الكمي المتزامن لتركيز الخلية، والنسبة المئوية للانحلال، تحديد الهيموغلوبين داخل و خارج الخلية. كما تم ايضا تقييم عاملين آخرين من أجل فهم افضل لآليات عمل الادوية المضادة للسرطان التي يمكن من خلالها التأثير على غشاء الخلية بتحديد منتجات اكسدة الدهون مالونيلديالدهيد (MDA) و اكسدة الهيموغلوبين (Hb). كشفت دراستنا أن الجزيئات المختبرة تسبب انخفاض التركيز الخلوي بالإضافة إلى انحلال خلوي هام: TXT « $102 \pm 0,92\%$ »، VP16-CBDCA « $97 \pm 1,15\%$ ». وهو ما ينتج عن فقدان السلامة الغشائية. بالنسبة لنتائج أكسدة، DOX، TXT و DOX-TXT، فقد أحدثوا تأثيراً مؤكسداً هاماً جداً، و الذين هم على التوالي « $1,04 \pm 0,03$ »؛ « $1,47 \pm 0,04$ »؛ « $0,17 \pm 0,06$ ». وقد سمحت لنا هذه الدراسة بتوضيح أن بعض جزيئات مقاومة للسرطان وحدها أو بطريقة العلاج المزودج. تستطيع أن تؤدي إلى الانحلال الخلوي إما عن طريق أكسدة دهون الغشاء، أو عن طريق أكسدة Hb ولكن أيضاً عن طريق كلتا الآليتين.

كلمات المفتاح : العوامل المضادة للسرطان، السمية الخلوية، خلايا الدم الحمراء، انحلال الدم، أكسدة الدهون، الهيموغلوبين.