

4

Activités antioxydantes et cytoprotectrices de substances naturelles : application en chimiothérapie

H. Benboubker*^{1,2}, S. Philippot¹, G. Kirsch¹, L. Aarab² et D. Bagrel¹

¹Laboratoire d'ingénierie moléculaire et biochimie pharmacologique, Université Paul Verlaine, CNRS 2843, UFR SciFA, Campus Bridoux, 57070 Metz – ²Laboratoire de Molécules Bioactives, Faculté de Sciences et Techniques, BP 2202, Route d'Immouzer, Fès, Maroc

La production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) est fortement impliquée dans les mécanismes de toxicité des médicaments utilisés en chimiothérapie et donc dans la génération de leurs effets secondaires. L'emploi d'agents protecteurs couplés à la chimiothérapie fait donc l'objet de recherches intensives en vue d'une utilisation optimale des molécules anticancéreuses. L'objectif de ce travail est de sélectionner et d'isoler parmi les substances naturelles, des molécules nouvelles, présentant un pouvoir antioxydant, protecteur des cellules non cancéreuses, mais n'affectant pas l'efficacité des substances anticancéreuses vis-à-vis des cellules tumorales.

Dans un premier temps, une étude ethnopharmacologique de quatorze plantes provenant de la région Fès-Boulemane (Maroc) a été réalisée. Le criblage a permis de sélectionner des plantes ayant des potentialités antioxydantes et antiradicalaires : *Delphinium staphysagria*, *Berberis hispanica* et *Aristolochia longa*.

Ces activités ont été évaluées *in vitro* par les méthodes FRAP (*Ferric Reducing Ability of Plasma*) et DPPH (2,2-diphényl-1-picryl-hydrazyl) en comparaison avec des molécules de référence comme la vitamine E (Trolox[®]) et le BHT (hydroxytoluène butylé). Les résultats indiquent que les extraits de trois plantes sélectionnées présentent des propriétés antioxydantes élevées, *Berberis hispanica* de l'ordre de 18,61 nmol de Fe/Mg de matière sèche pour l'extrait aqueux, 0,791 nmol de Fe/Mg de matière sèche pour l'extrait éthyle acétate et 32,62 nmol de Fe/Mg de matière sèche. Ceci nous a conduits à fractionner les extraits bruts de cette plante. L'analyse phytochimique et l'utilisation de la chromatographie flash sur les extraits organiques ont permis de séparer des fractions actives et inactives.

Par la suite, la cytotoxicité des extraits de *Berberis hispanica* a été testée sur les cellules d'adénocarcinome mammaire MCF-7 et des cellules épithéliales mammaires non cancéreuses immortalisée hTERT-HME1 à l'aide de test MTT.

Les trois extraits (aqueux, éthylacétate et méthanol) présentent une cytotoxicité comparable avec CI50 de l'ordre 297,5 mg de MS/mL, 8 190 mg de MS/mL et 308 mg de MS/mL respectivement, pour MCF-7. Les CI50 sont de l'ordre de 150 mg de MS/mL, 8 190 mg de MS/mL et 300 mg de MS/mL respectivement pour hTERT-HME1.

L'évaluation de l'effet cytoprotecteur des extraits sur le taux de ROS intracellulaire grâce à la sonde H2DCF-DA par cytométrie en flux a révélé que l'extrait méthanolique exerce un effet protecteur sur la lignée de cellules non cancéreuses hTERT-HEM1 contre le stress oxydant induit par le t-BHP avec une diminution du taux des ROS de 50,12 %.

L'ensemble de ces résultats permettra de valider l'intérêt de l'utilisation de ces extraits des plantes en cancérologie.