



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET  
POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Frères Mentouri Constantine-1  
Faculté de Science de la Nature et de la Vie

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département de Biochimie et de Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue De l'obtention Du Diplôme de Master

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Science biologique

Spécialité: Biochimie Appliquée

### Thème

Etude *in vivo* de l'effet de la N-Acétyltryptamine sur la toxicité des poumons induite par  
le Benzo(a)pyrene

**Mémoire Présenté Par :**

TOUMI Mouad

KALKAL Aridj Norhane

**Membres du Jury :**

**Présidente :** Mme. Guendouze A.

Maitre de conférences B UFM-Constantine 1

**Examineur:** Mr. Mokrani E.H.

Maitre de conférences B UFM-Constantine 1

**Encadreur :** Mme. Teniou S.

Maitre assistante A UFM-Constantine 1

**Année universitaire : 2020\2021**



## **Remerciements :**

*Nous tenons à remercier chaleureusement notre enseignante et encadreur Mme **Teniou S.** qui a accepté avec toute modestie de nous encadrer, pour sa disponibilité, ses conseils avisés, ses exigences, et son esprit critique qui ont concouru à la réalisation de ce travail.*

*Nous remercions par la même occasion les membres du jury : Madame **Guendouze A.** , qui nous a fait l'honneur d'assurer la présidence de ce jury et Monsieur dr **Mokrani E.H.**d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Nous remercions également le professeur **Nasib Y.** Responsable de la filière de biochimie qui a veillé sur nous et sur le bon déroulement de notre formation, A Mr **Bahri AA.** responsable de l'animalerie universitaire qui a ouvert la porte de l'animalerie et a Mr le professeur **bensegni A.R.** a ouvert la porte du laboratoire de recherche de biochimie appliquée pour réaliser ce travail.*

*Au Dr **Sahli** qui nous a accueillis dans le service d'anatomopathologie de l'**Hopital albir** et Dr **kedib S.** médecin pathologie de **EPH EL\_Bir** le groupe de laboratoire **Talhi S.** et **Lynda** et **Amina.***

*Aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.*

## *Dédicace*

*C'est avec un très grand honneur que nous dédies*

*Ce modeste travail à :*

*Nos chers parents pour leur soutien et*

*Des encouragements tout au long de notre vie*

*Pour vos qui ont tant travaillé, Aucune  
dédicace, aucun mot, ne saurait exprimer  
réellement notre amour profond, notre respect et*

*Notre plus profonde gratitude. Que Dieu vous garde.*

*A nos chers frères et sœurs.*

*Pour toutes nos familles.*

*A tous nos collègues et amis*

*A tous ceux qui me connaissent de près ou de*

*Loin. Et surtout mes amis Djekrife ; Haytheme ; Bahri et Toumi S. aussi les  
Doctorantes Sara et Amina ; l'étudiante Rahil et tous l'équipe de  
l'animalerie.*

## Table des matières

Liste des Abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

<b>I. Introduction</b> .....	01
<b>II. Revue bibliographique</b> .....	
<b>Chapitre 1 les poumons et la respiration</b> .....	
1. <b>Le système respiratoire</b> .....	03
2. <b>Les poumons</b> .....	03
2.1. Anatomie des poumons .....	03
2.2. Structure.....	08
2.3. Les fonctions des poumons.....	09
2.4. Physiopathologie .....	11
<b>Chapitre 2 Toxicité du Benzo(a)pyrène sur les poumons</b> .....	
1. <b>Le Benzo(a)pyrène</b> .....	13
1.1. Les propriétés physico-chimiques .....	14
1.2. Le Bap et le Cancer chez les animaux d'expérimentation .....	14
2. <b>Métabolisme et élimination</b> .....	14
2.1. Métabolisme .....	14
2.2. Induction des enzymes de métabolisation via le récepteur AhR .....	14
2.3. La phase I du métabolisme du B[a]P .....	16
2.4. La phase II de métabolisme du B[a]P .....	19
2.5. Elimination.....	19
3. <b>Mécanisme de toxicité pulmonaire</b> .....	19

<b>Chapitre 3 Produits mis en jeux</b> .....	
<b>1. Cisplatine</b> .....	21
1.1 Pharmacologie .....	22
1.2 Mécanisme d'action de cisplatine .....	23
<b>2. La vinorelbine</b> .....	25
2.1 Définition .....	25
2.2 La Pharmacocinétique .....	27
2.3 Mécanisme d'action .....	27
L'inhibition de prolifération cellulaire par la vinorelbine .....	28
Effet de la vinorelbine sur l'invasion cellulaire et la mort cellulaire (l'apoptose) .....	29
2.4 Effet de la vinorelbine sur le cycle cellulaire .....	29
<b>3. N- acétyltryptamine</b> .....	30
3.1. Définition .....	30
Effets pharmacologiques potentiels du N-acétyltryptamine.....	31
Caractéristiques physico chimique de la N-acétyltryptamine .....	32
<b>PARTIE PRATIQUE</b> .....	
<b>Article proposal</b> .....	34
<b>Conclusion</b> .....	41
<b>Références bibliographiques</b> .....	42
<b>Résumé</b> .....	55



## Liste des abréviations

---

### Liste des abréviations

**6-OHBaP** : 6-hydroxy-B[a]P

**786-O** : 786-O is a hypertriploid renal cell carcinoma (RCC)

**AhR** : Aryl hydrocarbon Receptor

**AHR-core** : Batterie de gènes

**AIP** : protéine d'interaction à l'AhR de type immunophiline

**AKR**: Aldo-céto réductases

**Akt** : protéine kinase

**ARNT**: translocateur nucléaire du récepteur des hydrocarbures aryliques

**ASMT** : Acétyl sérotonine O-méthyle transférase

**B[a]P** : Benzo[a]pyrène

**BaPDE** : benzo[a]pyrène diol époxyde

**Bcl-2 and Bcl-xL** : système pore stabilizing proteins

**Cellules A498** : lignées issues de tumeurs primaires ou métastatiques

**CIRC** : Centre International de Recherche sur le Cancer

**Cis** : Une séquence d'ADN ayant un effet régulateur sur la transcription d'un gène

**c-métaphase** : stade métaphase-like

**CPNPC**: tumeur pulmonaire non à petites cellules

**CTR1** : transporteur membranaire du cuivre

**CYP** : cytochromes

**CYP450S** : cytochromes P450s

## Liste des abréviations

---

**DDC** : Aromatic Levo Amino Acid Decarboxylases

**EGFR** : facteur de croissance

épidermique

**EH** : l'époxyde hydrolase microsomale

**EH1** : l'époxyde hydrolase 1

**ERK**: extracelleular- regulated kinase

**ERO** : génération des espèces réactives de l'oxygène

**GST** : Glutathion S-Transférase

**GST** : glutathions S-transférase

**HAP** : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques

**Hsp90** : protéine du choc thermique 90

**IP** : intrapéritonéale

**JNK** : c-Jun N-terminal kinase

**MAP-Kinase** : mitogen-activated protein kinase

**NNK** : Nitrosamine

**NOXA** : Promotes activation of caspases and apoptosis.

**p21**: facteurs de croissance cellulaire

**P38 kinases** : Mitogen-Activated Protein Kinase

**p53**: facteur de transcription

**p90** : downstream mediator

**PGH-synthase** : prostaglandine H synthase

**PGH-synthase** : prostaglandine H synthase

## Liste des abréviations

---

**PUMA** : p53-upregulated modulator of apoptosis

**RONS** : espèces réactives d'oxygène et nitrogène

**RSK** : ribosomal s6 kinase

**SULT** : sulfotransférases

**TMEM205** : protéine membranaire

**UGT** : UDP-glucuronosyltransférases

## Liste des figures

---

### Liste des figures

Figures	Titre	Page
Figure 1	Le système respiratoire de corps humain	2
Figure 2	Pleurées pariétales et viscérales des poumons et Cavité pleurale	3
Figure 3	Lobes et segment pulmonaires humain	4
Figure 4	Les 'alvéoles pulmonaire humaine	5
Figure 5	Fonctions respiratoires des poumons	8
Figure 6	Forme chimique d'une molécule de BaP	11
Figure 7	Le mécanisme d'induction des gènes par B [a]P via l'intermédiaire de l'AhR avec modification.	14
Figure 8	Les trois principales voies d'activation métabolique du benzo {a}pyrène	15
Figure 9	La région Baie et K du benzo {a}pyrène avec modification	16
Figure 10	Structure des complexes du cisplatine synthétisé par Rosenberg V., et <i>al</i> 1965.	19
Figure 11	Différents modes de fixation du cisplatine sur les brins d'ADN	21
Figure 12	Action de cisplatine sur la voie MAPK et le contrôle du cycle cellulaire.	23
Figure 13	la pervenche de Madagascar <i>Catharanthus roseus</i>	24

## Liste des figures

---

Figure 14	La structure de vinorelbine	25
Figure 15	Mécanisme d'activité anticarcinome des alcaloïdes de Vinca.	27
Figure 16	Effet de la vinorelbine sur le cycle cellulaire.	28
Figure 17	voie de synthèse de N-acétyltryptamine et de mélatonine.	29
Figure 18	la voie de la biosynthèse de la mélatonine (A) et l'inhibition de l'Acétyl sérotonine O-méthyle transférase (ASMT) par la N acétyl tryptamine et donc l'inhibition de formation de la mélatonine (b)	31

## Liste des tableaux

---

### Liste des tableaux

<b>Tableaux</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 1</b>	Localisation des enzymes intervenant dans la synthèse du N-acétyltryptamine chez l'être humain	30
<b>Tableau 2</b>	Caractéristiques physico chimique de la n-acétyltryptamine.	32

# 〔 INTRODUCTION 〕

# INTRODUCTION

---

## Introduction

Le tabagisme est la principale cause évitable de décès et d'invalidité dans les pays développés, ce dernier constitue l'une des plus grandes menaces pour la santé mondiale actuelle et future. La fraction particulaire de la fumée de tabac (« goudron ») est composée d'un borbier complexe de constituants (Perry, B. C. 1982, Hindmarsh, J. J., *et al* 1989.), dont certains sont réglementés par la législation environnementale (Tinetti, M. E., *et al.* 1988, Fisher, E. S., *et al* 1991.), L'un des constituants est le benzo[a]pyrène (B(a)P), un aromatique polynucléaire.

Hydrocarbure formé lors de la combustion incomplète de matières organiques telles que l'essence, les déchets et les plantes.

Le B(a)P a été identifié par l'Agence internationale de recherche sur le cancer comme un cancérigène animal et un cancérigène probable pour l'homme (Ray, W. A., *et al* 1989.) avec l'inhalation, l'ingestion orale et l'absorption cutanée comme voies d'entrée importantes. Les données humaines ne sont pas disponibles, mais l'ingestion d'environ 7 à 9 mg de B(a)P par kilogramme a produit des cancers chez les animaux de laboratoire (Waller, J. A. 1974).

Cependant, le benzo (a) pyrène, doit être activé métaboliquement sur le métabolite B (a) P-7,8-dihydrodiol-9,10-époxyde (BPDE) avant d'exercer ses effets toxiques, en produisant des espèces réactives de l'oxygène (EOR) (Briede *et al.*, 2004). L'augmentation de la production des EOR et la diminution de l'efficacité des mécanismes de défense antioxydants conduisent à des dommages aux protéines, aux lipides et à l'ADN (Udensi et Tchounwou., 2016), conduit à l'activation du synthèse des médiateurs de l'inflammation pulmonaire dans les cellules épithéliales du poumon et l'initiation de mécanismes de cancérogénèse.

Plusieurs études épidémiologique ont montré que l'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) peut augmenter le risque de cancers multiples, tels que ceux du poumons (Kamaraj *et al.*, 2009 ;Kasala *et al.*, 2015).

Par conséquent, il est nécessaire de développer des traitements curatifs ou préventifs plus efficaces avec peu d'effets secondaires pour réduire de manière significative la mortalité par cancer du poumon. Ainsi, les nouvelles études sont orientées vers la recherche de molécules biologiquement actives afin de développer de nouveaux traitements anti-cancéreux et d'améliorer les traitements conventionnels.

## INTRODUCTION

---

Avec cette approche nous nous sommes intéressés à un composé de la famille des tryptophanes le N- acétyl tryptamine qui est un analogue structurel de la mélatonine (5-méthoxy N-acétyltryptamine). Alors que des milliers de publications au cours du dernier demi-siècle se sont concentrées sur la mélatonine et le rôle qu'elle joue en tant que signal de sortie hormonale du système circadien (Wood, S., *et* Loudon, A. 2014), la N-acétyltryptamine a reçu beaucoup moins d'attention. Ceci est surprenant car il est connu depuis des décennies à partir d'études pharmacologiques que la N-acétyltryptamine est un agoniste-antagoniste mixte des récepteurs de la mélatonine, bien qu'avec une affinité beaucoup plus faible que la mélatonine (Backlund, P. S., *et al* 2017), En plus de la source naturelle de N-acétyltryptamine, est un produit synthétique pouvant être synthétisé à partir du Tryptophane.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'effet du N- acétyl tryptamine sur le cancer bronchique au cours d'une toxicité aiguë pulmonaire comme un stade initial de cancer de poumon, Ceci a été réalisé par une étude expérimentale *in vivo* sur des souris Albinos ; induite par le benzo(a)pyrène.

Revue  
Bibliographique

## 1. Le système respiratoire

Le système respiratoire est composé de plusieurs éléments dont le système nerveux, la paroi thoracique, la circulation pulmonaire et les voies respiratoires tract. Les voies respiratoires peuvent être divisées en quatre segments distincts : le nasooropharynx, les voies aériennes conductrices, les bronchioles respiratoires et les alvéoles. Les poumons peuvent également être divisés en voies aériennes conductrices et en unités de respiration. La trachée, les bronches et les bronchioles conduisent et transportent l'air du monde extérieur et le livrer aux unités respiratoires - les alvéoles. (Person, 2006).

Les trois principales fonctions physiologiques des voies respiratoires sont la ventilation, perfusion et diffusion. La ventilation est le processus d'approvisionnement en air du l'environnement externe via l'inspiration pour alimenter l'alvéole, après quoi il est par la suite retourné à l'extérieur du corps par l'expiration. Les poumons sont distendus par la pression exercée par les voies respiratoires et les alvéoles (pression interne positive) ou par pression en dehors des poumons (pression externe négative). L'élasticité de la paroi thoracique agit comme un ressort. Lorsque les pressions exercées sur elle sont modifiées, la paroi thoracique se déplace et la respiration se produit. Le stimulus de la respiration provient principalement de la medulla et pons, qui reçoivent constamment des entrées neuronales de plusieurs sources (Person, 2006).

## 2. Les poumons

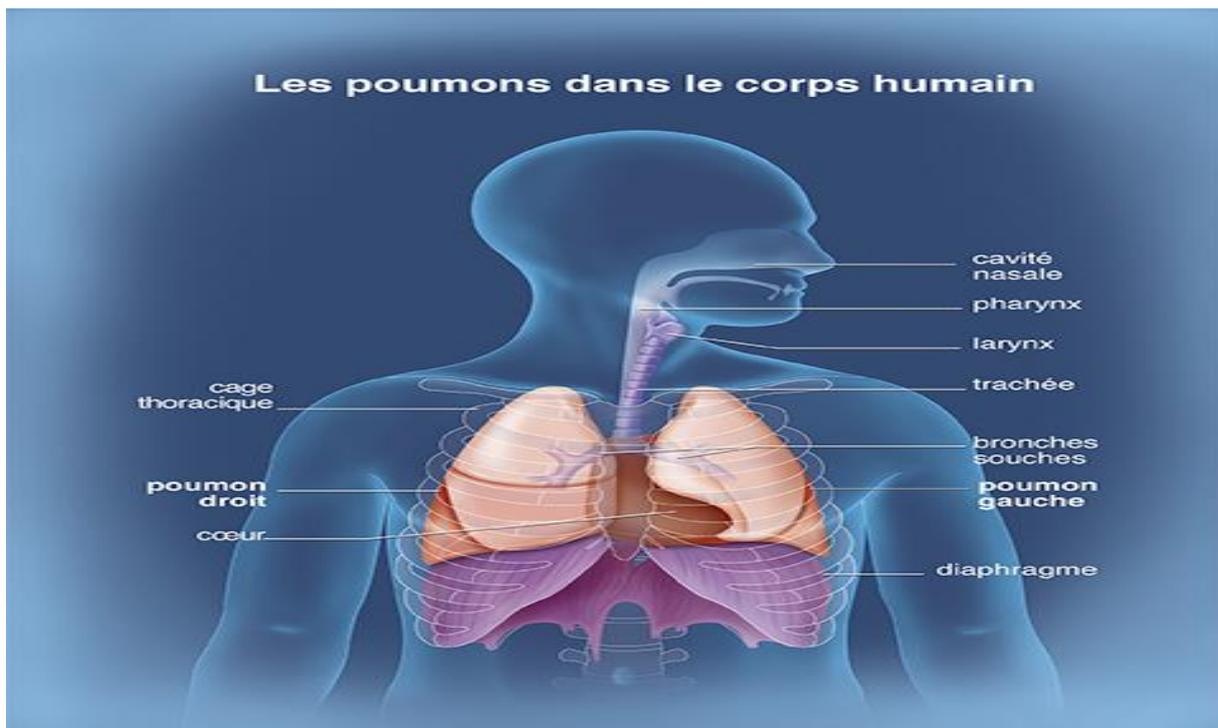
### 2.1. Anatomie des poumons

Les poumons, sont l'organe de la respiration, de forme de cône appariés situés dans la cavité thoracique, séparés les uns des autres par le cœur et d'autres structures du médiastin. Chaque poumon a une base reposant sur le diaphragme et un sommet s'étendant vers le haut jusqu'à environ 2,5 cm au-dessus de la clavicule (Egenfeldt-Nielsen, S., *et al* 2019). Il a également une surface médiale et avec trois bords-antérieur, postérieur et inférieur. La large surface côtière des poumons est pressée contre la cage thoracique, tandis que la plus petite surface médiastinale fait face médialement. Les poumons reçoivent les bronches, les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques et les nerfs à travers une fente dans la surface

## Chapitre 1 : les poumons et la respiration

médiastinale appelée hélium, et les structures entrant dans l'hélium constituent la racine des poumons (**Figure 1**) (Drake, R. L *et al* 2010.).

Le poumon droit est plus gros et pèse plus que le poumon gauche (Moore, K. L *et al* 2018, Drake, R. L *et al* 2010.). Étant donné que le cœur s'incline vers la gauche, le poumon gauche est plus petit que le droit et présente une indentation appelée impression cardiaque pour accueillir le cœur. Cette indentation façonne les parties inférieure et antérieure du lobe supérieur en un mince processus semblable à une langue appelé lingual. (**Figure 1**)



**Figure 1.** Le système respiratoire de corps humain (<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-poumons>).

### 2.1.1. Plèvre

Chaque poumon est investi et enfermé dans un sac pleural séreux constitué de deux membranes continues. La plèvre viscérale ou pulmonaire investit les poumons, La plèvre pariétale tapisse les cavités pulmonaires et adhère à la paroi thoracique, au médiastin et au diaphragme.

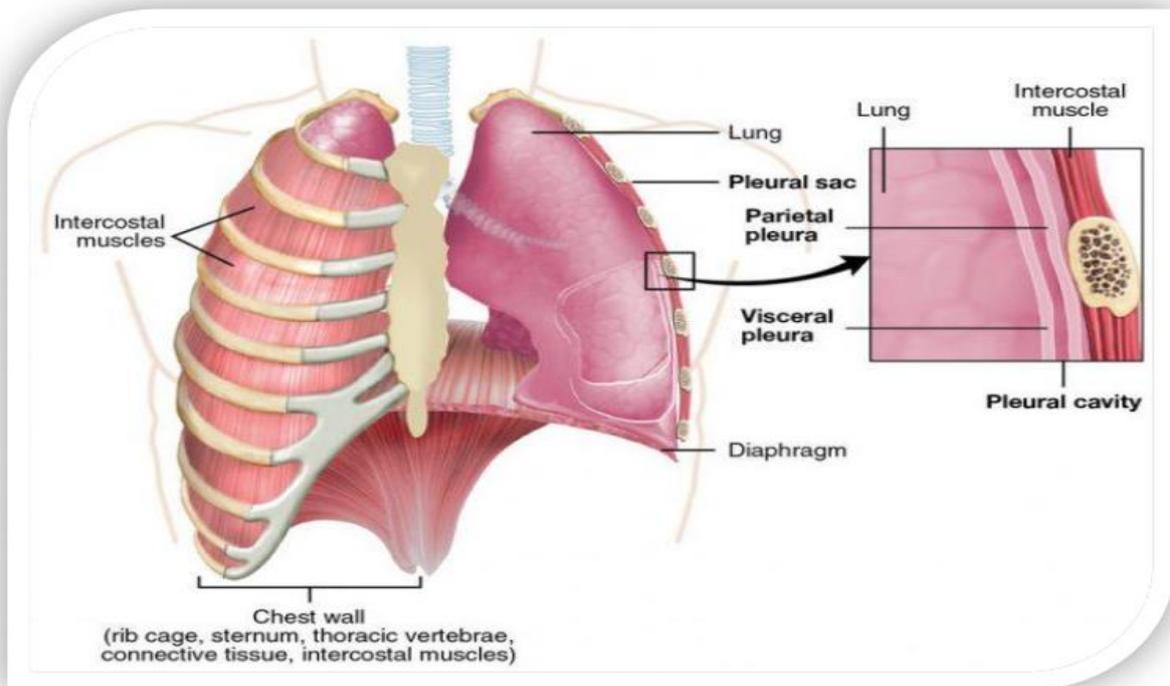
La plèvre pariétale se compose de quatre parties : la plèvre côtière qui tapisse la surface interne de la paroi thoracique, la plèvre médiastinale qui tapisse la face latérale du médiastin, la plèvre diaphragmatique qui tapisse la surface supérieure du diaphragme de chaque côté du

# Chapitre 1 : les poumons et la respiration

médiastin, la plèvre cervicale s'étend à travers l'ouverture thoracique supérieure jusqu'à la racine du cou, formant un dôme en forme de coupe sur l'apex du poumon (Drake, R. L *et al* 2010.).

## 2.1.2. Cavité pleurale

La cavité pleurale est l'espace potentiel entre les couches viscérale et pariétale de la pleurale et elle contient une couche capillaire de liquide pleural séreux qui lubrifie les surfaces pleurales et permet aux couches de glisser en douceur les unes sur les autres pendant la respiration. La tension superficielle créée par la cavité pleurale assure la cohésion qui maintient la surface pulmonaire en contact avec la paroi thoracique (Egenfeldt-Nielsen, S., *et al* 2019.) (Figure 2)



**Figure 2.** Pleurées pariétales et viscérales des poumons et Cavité pleurale (Silverthorn., 2007)

## 2.1.3. Lobes et fissures des poumons

Chaque poumon est divisé en lobes, les deux poumons ont une fissure oblique et le droit est en outre divisé par une fissure transversale. La fissure oblique du poumon gauche sépare le lobe supérieur et le lobe inférieur. La fissure oblique horizontale divise les poumons en lobes supérieur, moyen et inférieur. Ainsi, le poumon droit a trois lobes tandis que le gauche en a

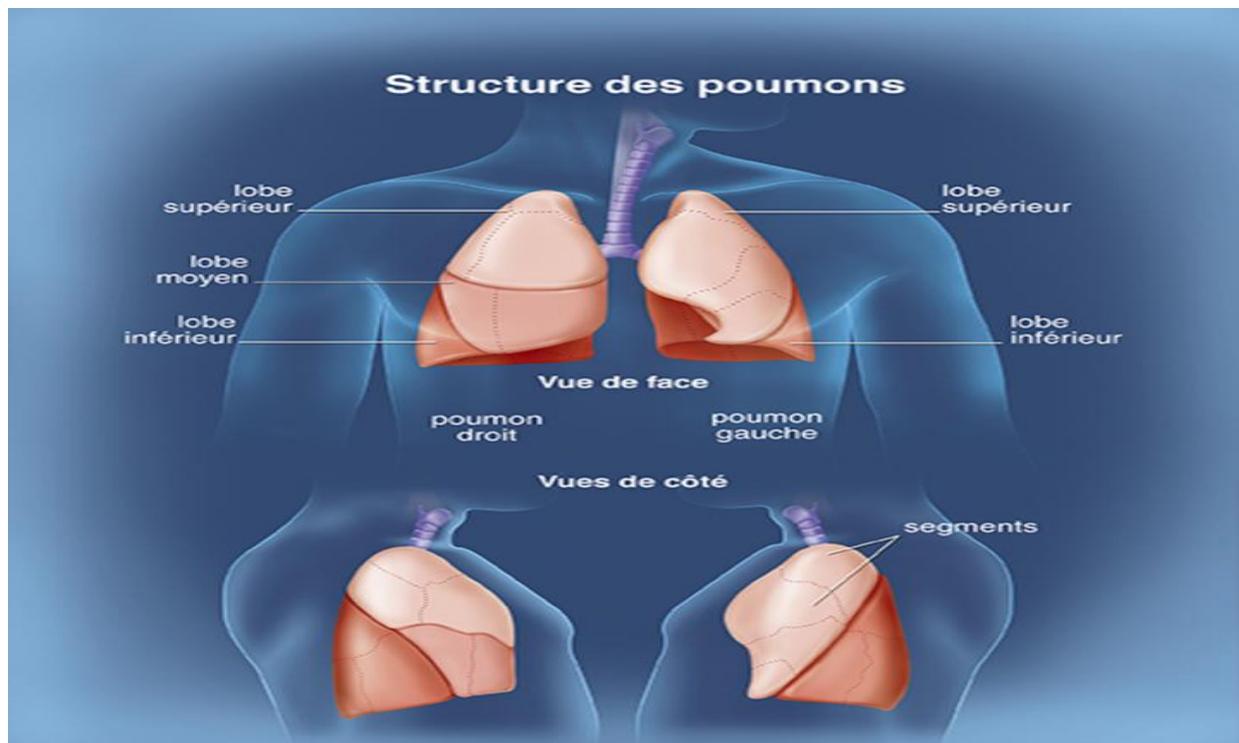
# Chapitre 1 : les poumons et la respiration

deux. Chaque lobe est alimenté par une bronche lobaire. Elles sont subdivisées par des segments broncho-pulmonaires fournis par les bronches segmentaires. (**Figure 3**)

## 2.1.4. Segment broncho-pulmonaire

Les segments broncho-pulmonaires sont la plus grande subdivision d'un lobe. Ils sont séparés des segments adjacents par des cloisons de tissu conjonctif et sont également résécables chirurgicalement. Ils sont au nombre de 10 segments broncho-pulmonaires dans le poumon gauche et de 8 à 10 dans le poumon droite (Seeley, RR, *et al* 2006).

Les bronches se divisent davantage, donnant finalement naissance aux bronchioles qui mesurent moins de 1 mm de diamètre. Chaque bronchiole se divise en 50 à 80 bronchioles terminales, les dernières branches des bronchioles respiratoires. L'unité fonctionnelle des poumons qui est l'acinus comprend les bronchioles respiratoires, les canaux et les sacs alvéolaires (Egenfeldt-Nielsen, S., *et al* 2019.) (**Figure 4**) Environ 16 générations de ramifications se produisent de la trachée aux bronchioles terminales. Au fur et à mesure que les voies aériennes des poumons deviennent plus petites, la structure de leurs parois change (Moore, K. L., *et al* 2018.)



**Figure 3.** Lobes et segment pulmonaires humains (<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-poumons>).

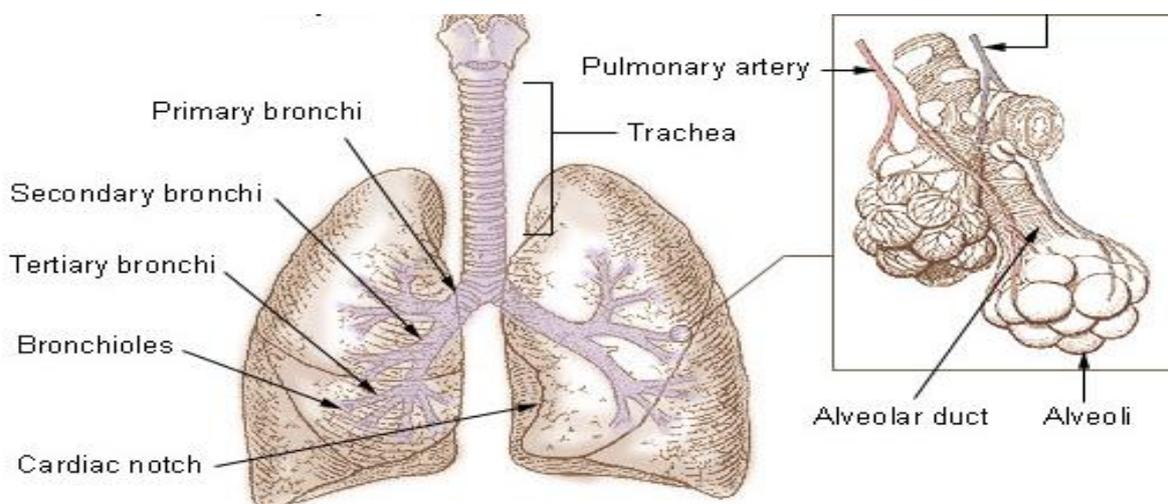
## 2.1.5. Arbre trachéobronchique

Tous les passages respiratoires de la trachée aux bronchioles respiratoires sont appelés l'arbre trachéobronchique (Egenfeldt-Nielsen, S., *et al* 2019 ; Drake, R. L *et al* 2010 ; Moore, K. L., *et al* 2018.). La trachée se divise à l'angle sternal en bronches primaires droite et gauche qui vont dans les poumons droit et gauche. Chaque bronche pénètre dans le poumon par une encoche appelée hile. Les vaisseaux sanguins et les nerfs se connectent également aux poumons ici et, avec les bronches, forment une région appelée racine des poumons.

La bronche principale droite est de plus grand diamètre et plus verticale, ce qui la rend directement alignée avec la trachée que la bronche principale gauche (Drake, R. L., *et al* 2010.) (**Figure 4**) Ainsi, les objets avalés qui pénètrent accidentellement dans les voies respiratoires inférieures sont plus susceptibles de se loger dans la bronche principale droite (Watchie, J. 2009.).

## 2.1.6. Les alvéoles pulmonaires

Sites des échanges gazeux, forment des grappes aux extrémités des bronchioles, représentent la plus grande partie du tissu pulmonaire. Chacun des fins alvéoles se compose d'une seule couche d'épithélium. (**Figure 4**), On trouve deux types de cellules épithéliales dans les alvéoles en nombre à peu près égal, les plus petites mais les plus épaisses sont les cellules alvéolaires de type II; elles synthétisent et sécrètent une substance chimique appelée surfactant. Le surfactant, se mélange à la fine couche de liquide de l'alvéole pour aider le poumon à se dilater pendant l'inspiration (Silverthorn., 2007).



**Figure 4.** Les 'alvéoles pulmonaire humaine ([https://www.physio-pedia.com/Lung\\_Anatomy](https://www.physio-pedia.com/Lung_Anatomy))

## 2.2. Structure

La partie conductrice du poumon commence au niveau de la trachée et s'étend jusqu'aux bronchioles terminales. En dehors des poumons, le système de conduction se compose des cavités nasales, du nasopharynx, du larynx et de la trachée. Dans les poumons, la partie conductrice crache dans les bronches principales appariées. Les bronches commencent par un schéma de ramification, se divisant ensuite en branches bronchiques lobaires (secondaires), puis à nouveau en bronches segmentaires (tertiaires). Les bronches tertiaires continuent de se diviser en petites bronchioles où le premier changement histologique a lieu car le cartilage n'est plus présent dans les bronchioles. L'extrémité de la partie conductrice des poumons se situe au dernier segment appelé bronchioles terminales. Les bronchioles terminales débouchent sur les bronchioles respiratoires (Khan, Y. S., *et al* 2018). C'est le début de la partie respiratoire du poumon.

La partie conductrice fournit la voie pour le mouvement et le conditionnement de l'air entrant dans le poumon. Des cellules spécialisées collaborent pour réchauffer, hydrater et éliminer les particules qui pénètrent. Ces cellules constituent l'épithélium respiratoire et constituent l'ensemble de l'arbre respiratoire. La majeure partie de l'épithélium respiratoire est un épithélium cylindrique pseudostratifié cilié. Les cinq types de cellules suivants se trouvent dans cette région : Cellules ciliées ; cellules caliciformes ; Cellules basales ; Cellules de brosse ; Cellules neuroendocrines

Les cellules ciliées sont les plus abondantes. Ils contrôlent les actions de l'escalier mucociliaire (Ganesan, S., *et al.*, 2013), un mécanisme de défense primaire des poumons qui élimine les débris. Alors que le mucus fourni par les cellules caliciformes emprisonne les particules inhalées, les cils battent pour déplacer la matière vers le pharynx pour avaler ou tousser.

Les cellules caliciformes, ainsi nommées pour leur apparence en forme de gobelet, sont remplies de granules de mucine à leur surface apicale, le noyau restant vers la couche basilaire. Les cellules caliciformes diminuent en nombre au fur et à mesure que l'arbre respiratoire se rétrécit et sont finalement remplacées par des cellules club (anciennement des cellules de Clara) lorsqu'elles atteignent les bronchioles respiratoires.

Les cellules basales se connectent à la membrane basale et fournissent la couche de fixation des cellules ciliées et des cellules caliciformes. Ils peuvent être considérés comme les

# Chapitre 1 : les poumons et la respiration

---

cellules souches de l'épithélium respiratoire car ils maintiennent la capacité de potentialiser les cellules ciliées et les cellules caliciformes (Evans, M. J., *et al* 2001.)

Les cellules en brosse, parfois appelées cellules pneumocytes de type III, sont dispersées dans toutes les zones de la muqueuse respiratoire. Les cellules de la brosse peuvent être en forme de colonne ou en forme de flacon et sont identifiées par leur courte couche apicale recouverte de microvillosités, ressemblant à un balai-brosse ou, de manière appropriée, à une brosse. Aucune fonction n'a été officiellement attribuée aux cellules de brosse bien qu'il existe de nombreux mécanismes proposés. Une proposition populaire suggère qu'ils ont une fonction de chimiorécepteur, surveillant la qualité de l'air, en raison de leur association avec des terminaisons nerveuses non myélinisées. (Brody AR. 2005.)

La muqueuse bronchique contient également un petit amas de cellules neuroendocrines, également appelées cellules de Kulchitsky (Drozdov, I., *et al* 2009.), Ils ont des granules de type neurosécrétoires et peuvent sécréter plusieurs facteurs. Cela comprend les catécholamines et les hormones polypeptidiques, telles que la sérotonine, la calcitonine et les facteurs de libération de la gastrine (bombésine). Comme les cellules en brosse, ces cellules neuroendocrines ne constituent qu'une petite partie de l'épithélium muqueux, environ 3%.

Dans la sous-muqueuse bronchique se trouvent des glandes sous-muqueuses. Ces glandes sont composées d'un mélange de cellules séreuses et mucineuses, semblables au tissu des glandes salivaires. Les sécrétions sont évacuées dans les conduits puis sur la muqueuse bronchique. Les individus plus âgés peuvent présenter une métaplasie oncocytaire de ces glandes. Des faisceaux de muscles lisses sont présents à tous les niveaux des voies respiratoires pour permettre la régulation du flux d'air. Il y a de moins en moins de fibres musculaires lisses progressant des bronches aux alvéoles (Khan, Y. S. *et al* 2018.)

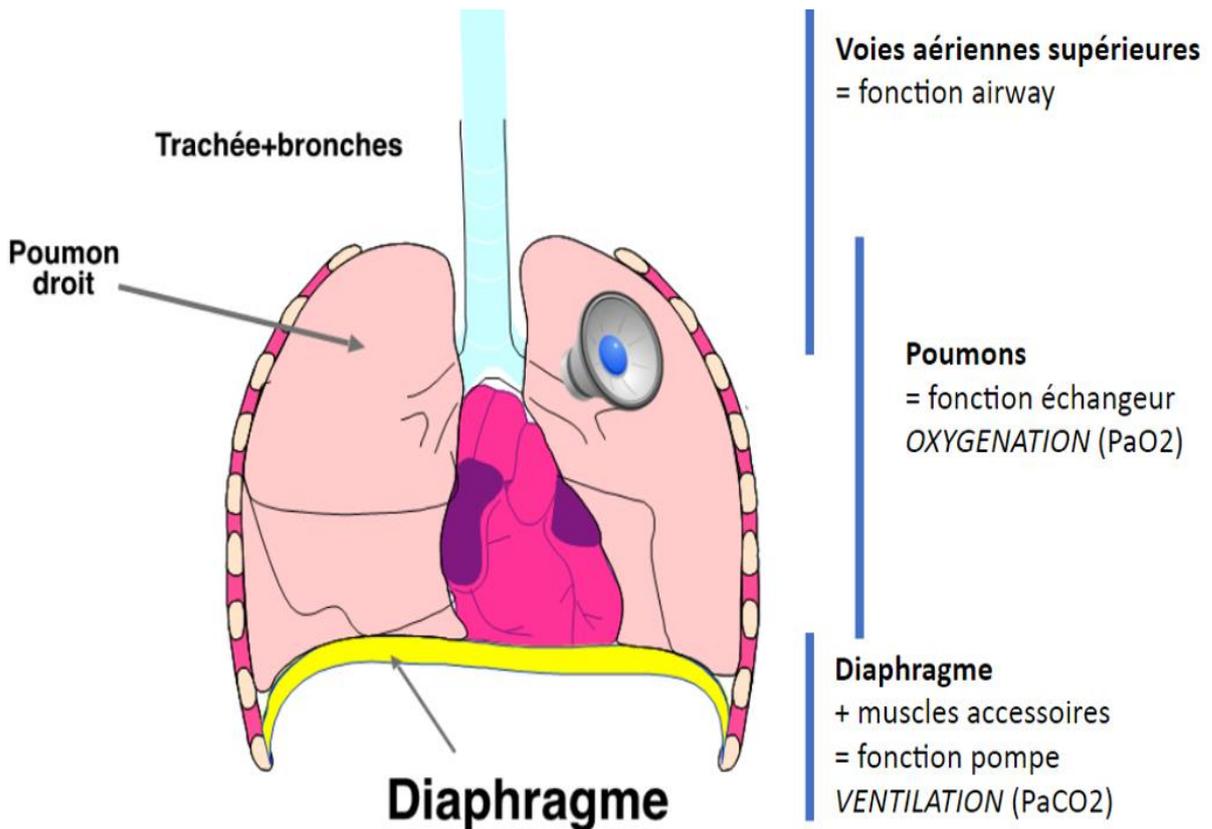
## 2.3. Les fonctions des poumons

### 2.3.1. Fonctions respiratoires:

Respiration : Les poumons sont les principaux organes de la respiration, où s'effectue l'échange de gaz (**Figure 5**). Dans les alvéoles, qui sont les unités fonctionnelles des poumons, l'oxygène est absorbé et le dioxyde de carbone est éliminé de la circulation sanguine par le lit alvéolo-capillaire (Emslander, H. P., *et al* 1989.).

## Chapitre 1 : les poumons et la respiration

Climatisation: La fonction de la pièce conductrice n'est pas seulement de conduire l'air mais agit également comme un climatiseur efficace. Ce conditionnement se fait en réchauffant/refroidissant l'air inhalé pour l'amener au niveau de la température corporelle, en humidifiant l'air (**Figure 5**), mais aussi en éliminant toutes les particules étrangères présentes dans celui-ci. L'élimination des particules étrangères telles que poussières, bactéries, virus, etc., se fait par sécrétion muqueuse, qui piège les particules en suspension et battement des cils, qui évacue le mucus des voies respiratoires (Khan, Y. S., *et al* 2018.).



**Figure 5.** Fonctions respiratoires des poumons (<https://karadocteur.fr/blog/physiologie-respiratoire>)

### 2.3.2. Fonctions non respiratoires des poumons :

Même si les poumons sont principalement destinés à la respiration, des études indiquent qu'ils ont de nombreuses fonctions non respiratoires. Certains des plus importants sont mentionnés ci-dessous.

- Conversion d'un précurseur chimique inactif en sa forme active, comme la transformation de l'angiotensine-I en angiotensine-II, ce qui aide à augmenter la pression artérielle (Khan, Y. S., *et al* 2018.). C'est également un site essentiel pour

dégrader/inactiver d'importants médiateurs chimiques vasoactifs comme la bradykinine, la sérotonine et la noradrénaline.

- La muqueuse bronchique contient également un petit groupe de cellules neuroendocrines (Jin, L., Wang, Z., *et al* 2018.), également connues sous le nom de cellules de Kulchitsky, qui peuvent sécréter plusieurs facteurs, notamment les catécholamines et les hormones polypeptidiques, telles que la calcitonine, la sérotonine et les facteurs de libération de la gastrine (bombésine)
- L'épithélium pulmonaire agit comme la première ligne de défense de l'air inspiré (Leuenberger P 1983.).

### 2.4. Physiopathologie

Les pathologies associées au poumon sont diverses, avec des variations importantes dans la présentation de la maladie. Ceci est principalement dû à l'exposition de cet organe à l'environnement extérieur. Les pathologies pulmonaires peuvent être largement classées comme des maladies pulmonaires obstructives ou des maladies pulmonaires restrictives.

Cela inclut les maladies bronchiques, les maladies infectieuses, les maladies pulmonaires interstitielles, les néoplasmes, les maladies vasculaires, les anomalies congénitales, etc. La destruction du tissu parenchymateux pulmonaire présente une maladie pulmonaire obstructive chronique et un emphysème dû à une inflammation chronique (Barnes, P.J. 2016.). Morphologiquement, ils entraînent une augmentation de la taille et du nombre de petites fenêtres dans les parois alvéolaires, une rupture des trabécules fibrovasculaires et un remodelage des acini conduisant à un élargissement de l'espace aérien (Suki, B., *et al* 2013.).

Dans certaines maladies obstructives telles que la bronchite, une hyperplasie des cellules caliciformes se produit, tandis que dans la bronchectasie, les bronches sont nettement dilatées. Les troubles restrictifs, d'autre part, sont marqués par les dépôts fibreux qui restreignent la fonction pulmonaire. Les maladies pulmonaires interstitielles restrictives sont caractérisées par une inflammation ou une cicatrisation du tissu pulmonaire ou le remplissage des espaces aériens avec de l'exsudat et des débris. Les maladies restrictives extra pulmonaires montrent un épaississement des septa alvéolaires et de l'épithélium et sont associées à une lésion endothéliale.

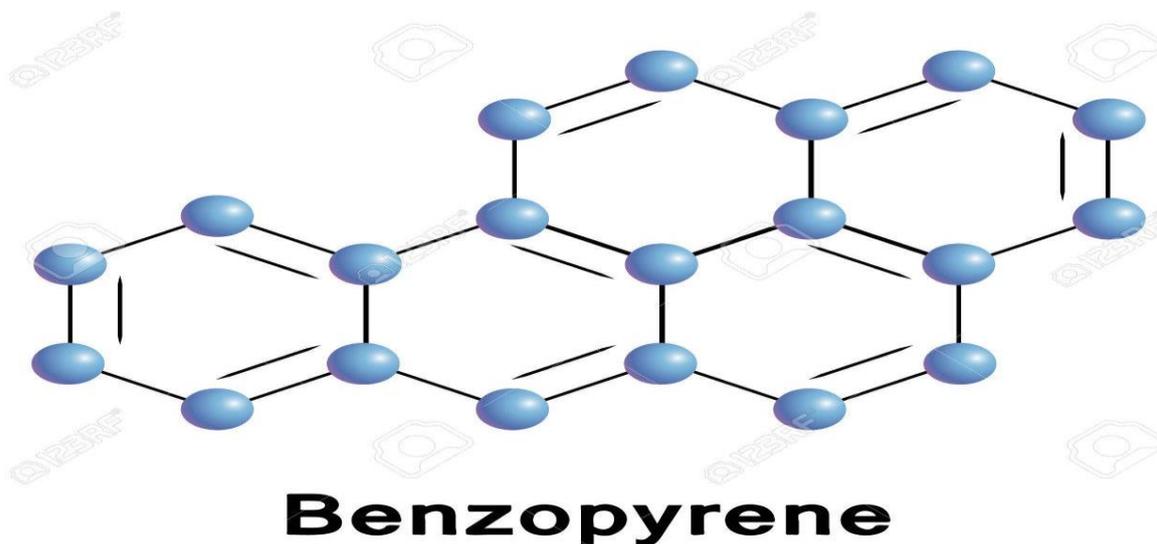
## Chapitre 1 : les poumons et la respiration

---

Dans sa phase aiguë, la maladie pulmonaire restrictive démontre des dommages endothéliaux. Dans certains troubles, ils présentent également des lésions épithéliales avec fibrose de l'exsudat et expansion de l'interstitium par fibrose généralisée. Les maladies pulmonaires restrictives chroniques sont marquées par des changements interstitiels diffus qui sont plus importants que les changements morphologiques. Bon nombre des maladies pulmonaires chroniques restrictives, en particulier dans les stades avancés, sont caractérisées par une fibrose interstitielle conduisant à un aspect classique du poumon en nid d'abeille (Khan, Y. S., *et al.*, 2018.).

### 1. Le Benzo(a)pyrène

Le benzo(a)pyrène (BaP), de masse molaire 252,31 g/mol, appartient à la famille des hydrocarbures aromatique polycycliques (HAP). Il est composé uniquement de carbone et d'hydrogène et renferme cinq cycles benzéniques (**Figure 6**). L'effet cancérigène du BaP a été mis en évidence en 1933 (Cook *et al.* 1933). L'Union Européenne classe le BaP en catégorie 2 c'est-à-dire une substance cancérigène pour l'homme (JOCE, 2004). Le CIRC-IARC(1987) le classe en groupe 2A étant probablement cancérigène pour l'homme et le US EPA (1994) le considère classe B comme étant probablement cancérigène pour l'homme. Le BaP est la molécule de référence des hydrocarbures aromatique polycycliques HAP du fait de sa cancérogénicité et sa présence au sein des différents HAP est particulièrement contrôlée dans l'atmosphère. Les estimations des risques cancérigènes des HAP sont généralement déterminées par rapport aux taux définis pour le BaP (Butler *et al.* 1993) mais il n'existe pas de rapport quantitatif entre le BaP mesuré et la teneur en un autre HAP.



**Figure 6.** Forme chimique d'une molécule de BaP ([https://fr.123rf.com/photo\\_30224646\\_benzopyr%C3%A8ne-compos%C3%A9-la-structure-chimique-moleccular-vector-illustration-.html](https://fr.123rf.com/photo_30224646_benzopyr%C3%A8ne-compos%C3%A9-la-structure-chimique-moleccular-vector-illustration-.html) ).

## Chapitre 2 : Toxicité de Benzo(a)pyrène sur les poumons

---

### 1.1. Les propriétés physico-chimiques

C'est une substance stable jusqu'à de très hautes températures et en solution, elle s'oxyde sous l'influence de la lumière, de l'air et de la chaleur (EPA, 1987). Le BaP se présente sous forme de cristaux jaunes inodores. C'est un composé hydrophobe, apolaire, semi-volatil et liposoluble, ce qui lui permet de persister longtemps dans l'environnement en s'associant sur les matrices (solides ou dissoutes) et notamment les matières organiques.

### 1.2. Le BaP et le Cancer chez les animaux d'expérimentation

D'après une étude réalisée par CIRC en 1973, le benzo[a]pyrène produit des tumeurs chez toutes les espèces testées (souris, rat, hamster, cobaye, lapin, canard, triton, singe) pour lesquelles des données ont été rapportées après exposition par de nombreuses voies différentes (orale, cutanée, inhalation, intratrachéale, intrabronchique, sous-cutanée, intrapéritonéale, intraveineuse). Le BaP avait un effet cancérigène à la fois local et systémique, était un initiateur de la cancérogenèse cutanée chez la souris et était cancérigène dans les études à dose unique et à la suite d'expositions prénatales et transplacentaires.

## 2. Métabolisme et élimination

### 2.1. Métabolisme

Le benzo[a]pyrène est métabolisé par les microsomes hépatiques, cet organe contient les plus hauts niveaux d'enzymes nécessaires pour son bioactivation (Makiuchi *et al.*, 2018; Smit *et al.* 2018), il est également biotransformé par d'autres organes tels que les poumons, le cerveau (Rouet *et al.* 1981; Mehta *et al.*, 1979), la peau (Bourgart *et al.*, 2018; Brinkmann *et al.*, 2012), et le tractus gastro-intestinal (Autrup *et al.*, 1982).

### 2.2. Induction des enzymes de métabolisation via le récepteur AhR

Le benzo[a]pyrène a la capacité de réguler son propre métabolisme via son interaction avec le récepteur d'hydrocarbure aryle (AhR), un facteur de transcription contrôlant l'expression des systèmes enzymatiques spécialisés, des enzymes impliqués dans les réactions de biotransformation cellulaire de phase I tels que les cytochromes P450 (CYPs) de la famille 1, principalement les cytochromes P450 (CYP) 1A1, 1A2, 1B1 et l'époxyde hydrolase 1 (EH1), ainsi de phase II de conjugaison et de détoxification tels que les uridinesdiphosphates

## Chapitre 2 : Toxicité de Benzo(a)pyrène sur les poumons

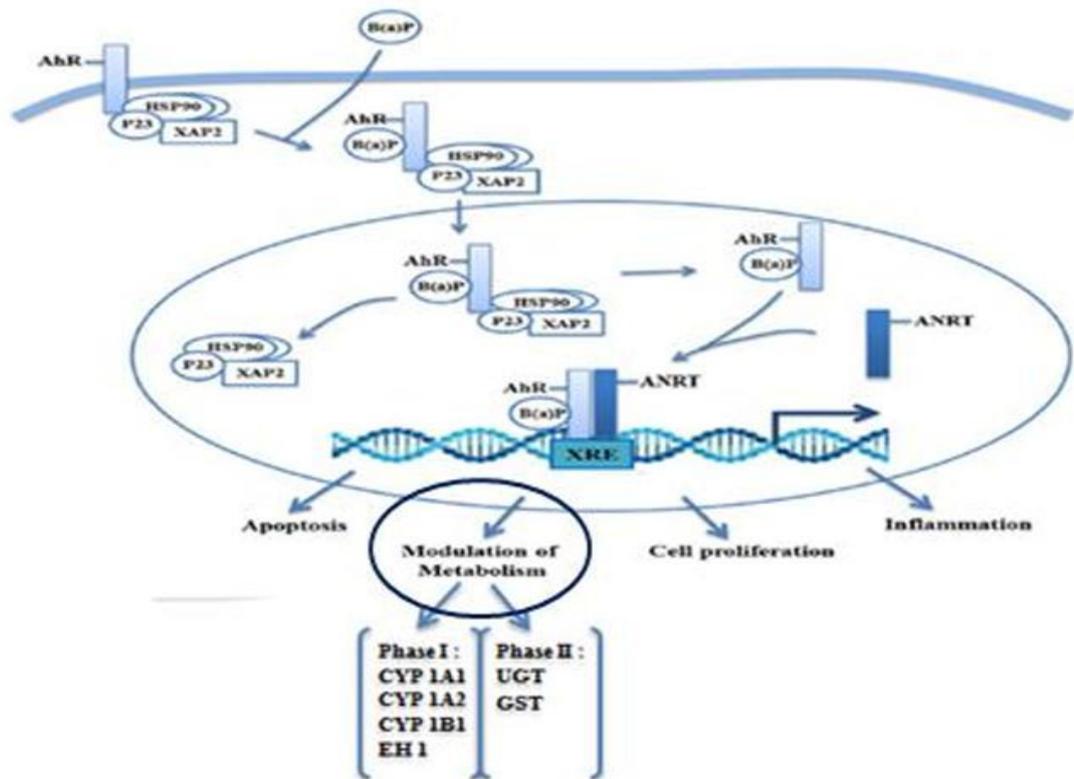
---

glucuronosyl transférase (UGT) et les glutathions S-transférase (GST), et autres (Zapletal et al., 2019; Han et al., 2019; Darwish et al., 2018; Uno et al., 2018). (**Figure 7**)

Le récepteur hydrocarbure aryle (AhR) est un xénosensor associé au métabolisme des xénobiotiques, activé par un ligand de la famille Per-Arnt-Sim de facteurs de transcription basiques hélice – boucle – hélice. Lorsqu'il est inactif, il réside dans le cytoplasme, et forme un complexe aux protéines chaperonnes, la protéine du choc thermique 90 (Hsp90) et d'autres protéines telles que la protéine p23 et la protéine d'interaction à l'AhR de type immunophiline (AIP). (**Figure 7**)

La liaison de l'AhR au ligand induit un changement de conformation au sein de la protéine, son dissociation de ses protéines chaperonnes et son translocation vers le noyau, où il forme un hétéro dimère avec le translocateur nucléaire du récepteur des hydrocarbures aryliques (ARNT) (**Figure 7**). Ce hétérodimère AHRARNT se lie ensuite aux motifs de reconnaissance spécifiques sur l'ADN, à une séquence apparentée (TNGCGTG) connue sous le nom d'élément de réponse aux xénobiotiques (XRE) agissant en amont dans les domaines régulateurs (promoteurs) des gènes cibles, considérée comme la batterie de gènes «AHR-core» (Mao et al., 2018; Prokopec et al., 2019; Vázquez-Gómez et al., 2018).

L'AhR représente une voie majeure qui coordonne le métabolisme des xénobiotiques tels que le B[a]P, mais il est également impliqué aussi dans la régulation du cycle cellulaire, l'apoptose, l'inflammation, la formation des adduits d'ADN, du stress oxydative et même dans la cancérogenèse (**Figure 7**) (Procházková et al., 2018; Shinde et McGaha, 2018).

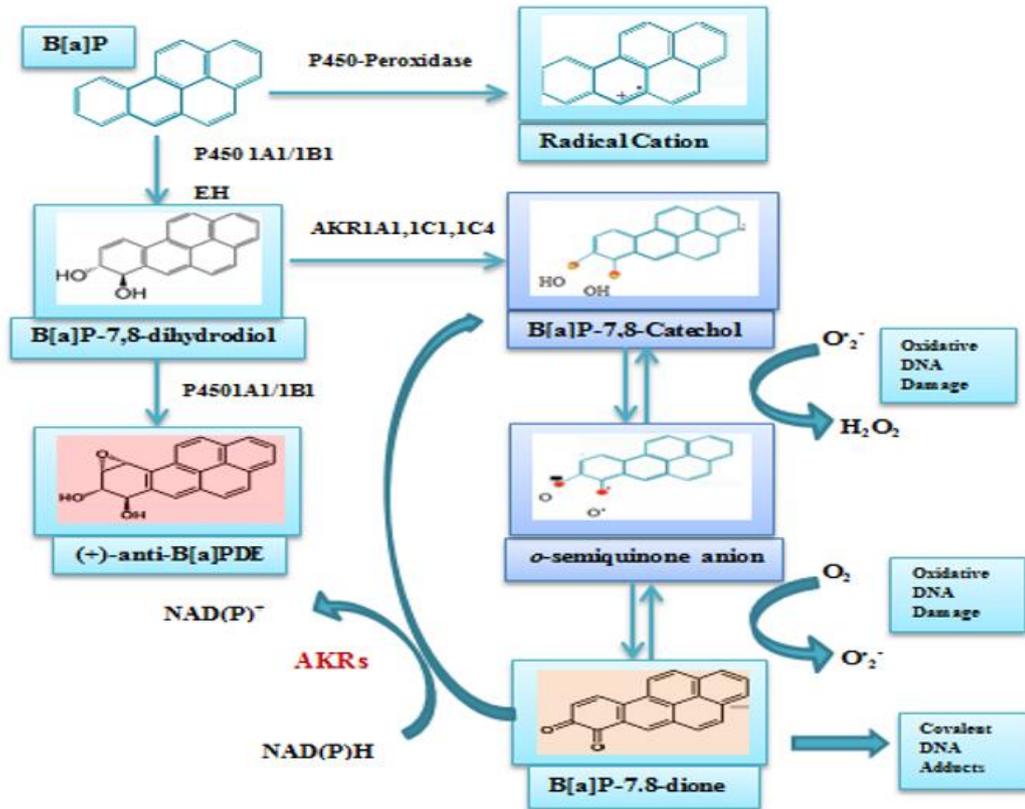


**Figure 7.** Le mécanisme d'induction des gènes par B [a]P via l'intermédiaire de l'AhR (kasala *et al.* 2015) avec modification.

### 2.3. La phase I du métabolisme du B[a]P

#### 2.3.1. Les principales voies du métabolisme du B[a]P

Le benzo[a]pyrène implique trois voies principales dans son activation métabolique, la première est la voie du radical cation, la deuxième des diol-époxydes, et la troisième est d'oquinones ou d'Aldo-céto réductases (AKR), (**Figure 8**) (Penning, 2014; Sar *et al.* 2018).



**Figure 8.** Les trois principales voies d'activation métabolique du benzo{a}pyrène (Penning, 2014).

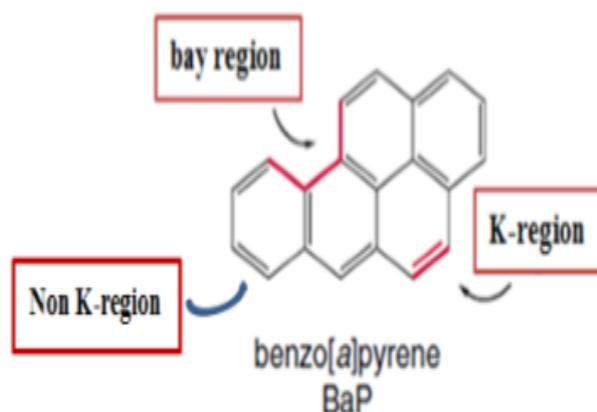
### 2.3.2. La voie du radical cation

Cette voie implique une oxydation mono-électronique du squelette carboné du benzo[a]pyrène, sur le carbone 6 (C6) en présence d'un peroxyde par la cytochrome P450 (P450) peroxydase, ou d'autres peroxydases tels que la prostaglandine H synthase (PGH-synthase) pour la formation d'un radical cation hautement électrophile qui réagit avec l'ADN. Le carbone activé subit une oxydation et aboutit à la formation du 6-hydroxy-B[a]P (6-OHBP) qui par auto-oxydation va former des quinones: B[a]P-1,6, 3,6 ou 6,12-diones.

Sous l'effet des réactions d'oxydoréduction, ces quinones donnent des radicaux anions semi-quinones, qui peuvent être retransformées en quinones diols, avec une génération des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Jiang et al., 2007; Moreau et al., 2015).

### 2.3.3. La voie de benzo[a]pyrène diol époxyde (BaPDE)

Au-cours de cette voie le B[a]P subit une mono-oxygénation catalysée par les isoformes de P450 (1A1 et 1B1) dépendantes du NADPH, pour donner une série d'oxydes d'arène instables, qui donnent des 3,7, ou 9-hydroxy-B[a]P ou subir une hydratation par l'époxyde hydrolase microsomale (EH) pour générer les B[a]P-7,8- ou 9,10-trans-dihydrodiols, La région non K du B[a]P-7,8dihydrodiol est monooxygénée par P450 1A1 / 1B1 pour donner le réactif anti-B[a]P-7,8dihydrodiol-9,10-époxyde (anti-B[a]PDE) hautement réactif, électrophile en particulier dans la région baie de la molécule (**Figure 9**), mutagène et peut initier une carcinogénèse. La formation du diol-époxyde nécessite une combinaison entre les isoformes P450 et de l'EH (Shi et *al.*, 2017; Jiang et *al.*, 2007; Moreau et *al.*, 2015).



**Figure 9.** La région Baie et K du benzo{a}pyrène(Penning,2011) ave modification.

### 2.3.4. La voie d'O-quinones

Elle est réalisée sous l'intervention des membres de la famille des aldo-céto réductases 1 (AKR1) tels que les AKR1A1 et AKR1C1-AKR1C4, D'abord le B[a]P-7,8-dihydrodiol est également oxydé aussi par la dihydrodiol déshydrogénase en présence de NAD(P)<sup>+</sup> comme cofacteur pour former un céto, puis ce céto se réorganise spontanément pour générer un catéchol (Penning, 2017) instable qui subit une double oxydation dans l'air, la première pour former un anion o-semi-quinone, et la deuxième pour former un O-quinone (B[a]P-7,8-dione) (Penning, 2014). Ce dernier peut être aussi réduit de manière enzymatique et/ou non enzymatique au catéchol en établissant des cycles redox réversibles inutiles, qui aboutissent à

## Chapitre 2 : Toxicité de Benzo(a)pyrène sur les poumons

---

la génération et l'amplification des ERO. Cette voie entraîne la formation des adduits ainsi des dommages oxydatives d'ADN, mais également une source majeure des ERO, de l'anion superoxyde, de peroxyde d'hydrogène et de même du radical hydroxyle hautement réactif (Penning, 2017; Penning, 2014; Siddens *et al.*, 2015).

### 2.4. La phase II de métabolisme du B[a]P

La majorité des métabolites du B[a]P issues de la phase I du métabolisme seront détoxifiées lors des réactions de phase II, qui catalyse leurs conjugaison en présence de cofacteurs tels que l'acide glucuronique, le sulfate, le glutathion ou l'acétate, par les enzymes de détoxification, les glutathion-S-transférases (GST), les UDP-glucuronosyltransférases (UGT) et les sulfotransférases (SULT), et ensuite leurs conversion en produits plus hydrosolubles et facilement excrétables (Shi *et al.*, 2017; Cederbaum, 2015).

### 2.5. Elimination

Le benzo[a]pyrène et ses métabolites sont éliminés principalement par le système hépatobiliaire et le tractus gastro-intestinal (Yang *et al.*, 1994). Des études ont montré que l'élimination du benzo[a]pyrène chez des animaux de laboratoire tels que les souris et les rats a été préférentiellement fécale quelle que soit la voie d'exposition. Des études animales ont montré que 24 % de la dose de B[a]P radiomarqué est présent dans la bile 8 heures après une administration intrapéritonéale (IP) (Kim *et al.* 2012) alors que la radioactivité cumulée éliminée en 7 jours dans les fèces atteint 80 % (Yang *et al.* 1994) contre 9 % dans les urines, après l'administration IP de <sup>14</sup>C-B[a]P à des rats (Yang *et al.* 1999).

## 3. Mécanisme de toxicité pulmonaire

Des études ont montré que le B[a]P est responsable de plusieurs changements structurels et physiologiques dans les poumons, il induit également des mutations géniques, des aberrations chromosomiques, l'activation des oncogènes, l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, des altérations épigénétiques et même des voies de signalisation, l'inflammation pulmonaire, l'œdème et différents troubles pulmonaires chroniques (Yang *et al.*, 2018; Shahid *et al.*, 2016).

## Chapitre 2 : Toxicité de Benzo(a)pyrène sur les poumons

---

Le B[a]P a été classé comme cancérigène du groupe 1 chez l'homme par CIRC, il induit des cancers du poumon principalement lors de son inhalation (Khan *et al.*, 2018). Le benzo(a)pyrène induit une toxicité pulmonaire et inflammation chez la souris (Barnwal, P., *et al* 2018.).

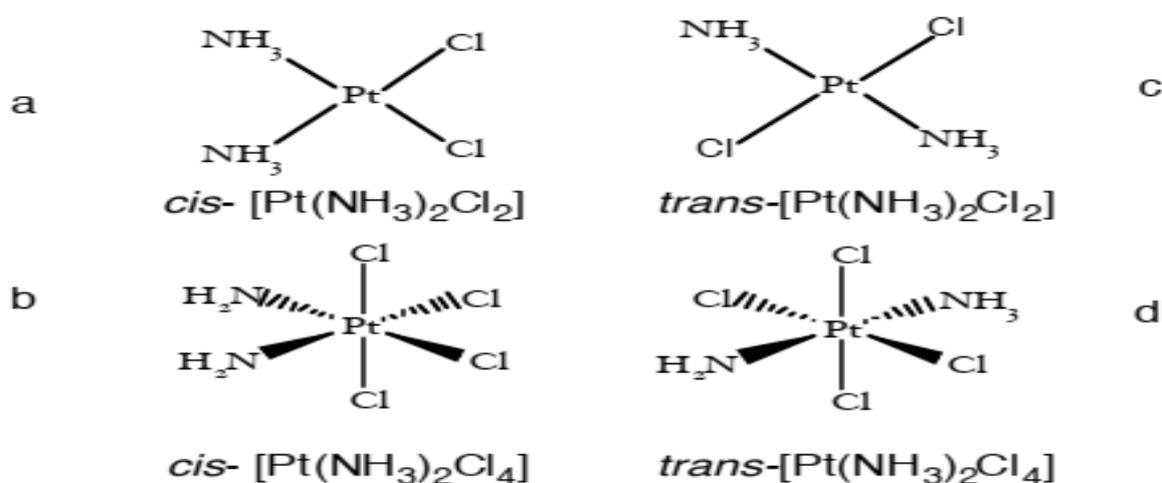
La carcinogenèse chimique est un processus multi-étapes, subit généralement trois étapes, La première l'initiation, la deuxième la promotion et la troisième la progression, qui sont caractérisées par un grand changement d'évènements moléculaires et cellulaires pour transformer une cellule normale à une cellule néoplasique maligne. Parmi les carcinogènes chimiques le B[a]P, qui a des effets sur les trois stades de la cancérogenèse, ces effets sont de deux types principales, génotoxique et non génotoxique. La cancérogenèse pulmonaire par le B[a]P est bien documentée par plusieurs études sur des modèles animales généralement chez les souris, qui développent différents tumeurs comme les tumeurs épidermoïdes, dans un temps court et indépendamment de la voie d'administration, il a également induit des tumeurs du poumon en 20–22 semaines après une dose unique de 100 mg / kg par voie intrapéritonéale (IP), ou des tumeurs en 16 à 18 semaines par voie orale d'une dose de 50 mg / kg, deux fois par semaine pendant 4 semaines (Kasala *et al.*, 2015).

De nombreuses recherches et projets ont été dirigés au développement des nouveaux médicaments pour lutter et diminuer la prolifération des cellules malignes du système pulmonaire et les attribuées dans la chimiothérapie, deux médicaments efficaces ont été acceptés et utilisés dans les protocoles cliniques appelé: cisplatine et vinorelbine, et chacun a son propre mécanisme d'action.

### 1. Cisplatine

C'est un complexe métallique du platinium (CAS No. 15663-27-1, MF-Cl<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>Pt; NCF-119875): de poids moléculaire de 301.1 gm/mol, une densité of 3.74 g/cm<sup>3</sup>, et une température de fusion 270 °C, appelé aussi le *cis*-diamminedichloroplatinum(II) qui se caractérise par la géométrie plane dans l'espace, sa forme cristalline possède une couleur blanche et jaune orangé dans les températures et les atmosphères normales. Sous l'influence de conditions de conservation à longue durée, il se transformera en la configuration isométrique *trans*.

Ce composé chimique synthétisé en 1844 par M. Peyrone (**Figure 10**) et utiliser par Rosenberg, (Vancamp, 1965) dans l'inhibition de la multiplication bactérienne d'*Escherichia coli*, les résultats obtenus ont montré que ce complexé est efficace dans la chimiothérapie des cancers grâce à leur cytotoxicité ; en 1978, l'administration américaine de la nutrition et des médicaments FDA a agréé son usage dans les hôpitaux pour les protocoles de traitement (Kelland, 2007)

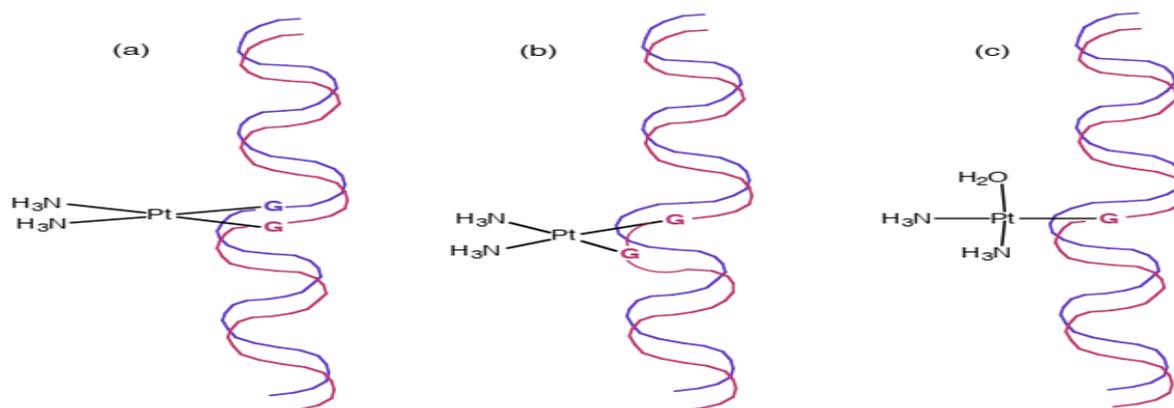


**Figure 10:** Structure des complexes du cisplatine synthétisé par Rosenberg en 1965.

### 1.1 Pharmacologie

L'exposition des transporteurs spécifiques sur la membrane cellulaire facilite l'internalisation de cisplatine dans la cellule maligne, mais le problème qui s'impose dans ce cas la possibilité de l'hydrolyse de ces derniers par cette molécule, induisant l'accumulation, la résistance au traitement et le faible flux de la molécule, le cisplatine traverse les membranes cellulaires chez l'homme via le transporteur membranaire du cuivre CTR1 (Lin X.O. *et al.*, 2002; Holzer A.K., *et al.*, 2006). Il est remarqué la présence d'une autre protéine membranaire dite TMEM205 qui favorise la résistance au cisplatine. Les études précédentes ont confirmé que la forte expression de ce dernier chez les cellules normales peut servir dans le diagnostic comme un biomarqueur ou une cible de chimiothérapie cancéreuse (Shen P.H., *et al.*, 2012) à cause de la résistance au platine. Des qu'il a rentré à la cellule, il commence son travail sur les gènes responsables de la mitogènes, le cisplatine réagit sur les bases azotes puriques spécifiquement l'atome d'azote réactive en position 7 (N7), et provoque l'endommagement d'ADN de la cellule cancéreuse.

Les résultats de certaines études ont montre que la cisplatine cible les liaisons intra bases des purines dans la chaine d'ADN notamment les liaisons de type 1,2 (1,2-intrastrand cross-links of purine bases) incluant les dinucleotides : ApG, GpG en proportion de 90% et, 10% pour le liens 1,3 d(GpXpG) (Beck et Brubaker, 1973; Fraval R., *et al.*, 1978), où il se fixe sur les atomes d'azote, c'est à dire les atomes N7 et N1 de l'adénine, N3 de la cystéine et N7 de la guanine. Les liaisons ont établi entre les doubles brins d'ADN en différentes positions (**Figure 11**).



**Figure 11:** Différents modes de fixation du cisplatine sur les brins d'ADN : interbrin (a) et bifonctionnels intrabrin (b), ainsi que monofonctionnels (c) (<http://doxa.u-pec.fr/theses/th0211095-3-Chapitre1.pdf>).

### 1.2 Mécanisme d'action de cisplatine

A- L'induction du stress oxydatif et l'apoptose:

Au cours de certaines anomalies, la cellule produit des espèces réactives d'oxygène et nitrogène (RONS) avec des concentrations élevées, leurs éliminations nécessitent l'intervention du système antioxydant appelées les enzymes de classes oxydoréductases et les vitamines ainsi que les oligoéléments comme le Sélénium, un déficit de la balance entre les RNOS/agent antioxydant provoque des maladies graves notamment le cancer et les inflammations. Malgré qu'il soit danger, le cisplatine stimule la production de ces espèces qu'on peut l'orienter vers l'induction de la mort des cellules cancéreuses par l'activation des programmes: d'apoptose, le dysfonctionnement du système respiratoire et l'endommagement d'ADN de cellule tumorale. Cet programme dépend de la concentration de la forme active du cisplatine: *cis-diamminedichloroplatine (II)* et l'exposition à la lumière (Brozovic A., *et al.*, 2010).

L'homéostasie du système redox est maintenue par les molécules riches en groupement thiol (-SH) ; sous l'influence de certaines conditions ce groupe chimique doit transférer en groupement thiyl qui s'interagit avec ces radicaux libres et favorise leurs régénérations. L'excessivité des RNOS au niveau cellulaire induit l'apoptose par deux voies extrinsèque et intrinsèque.

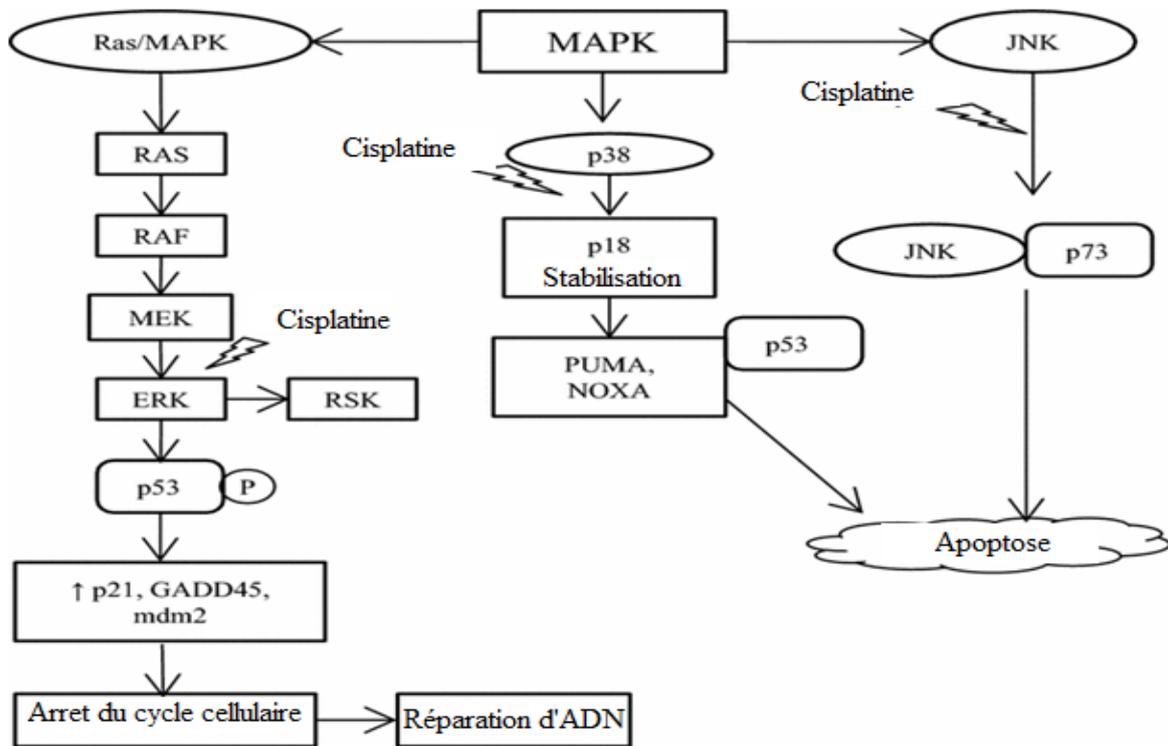
L'induction de mort cellulaire par la voie extrinsèque est due à la régénération des RNOS par l'interaction avec le ligand Fas qu'il active la protéine Fas (une protéine transmembranaire de la famille du facteur de nécrose tumorale TNF) via la phosphorylation, qu'elle induit le recrutement de complexe Fas-associated protein contient le domaine de la mort cellulaire et la caspase 8 [Gupta, H., *et al* 2012]. Dans la deuxième voie, ces RNOS facilitent la fonction de Cytochrome C par l'activation du système pore stabilizing proteins (Bcl-2 and Bcl-xL) qui stimule l'apoptose et le nécrose de cancer (Martindale et Holbrook, 2002).

B- Cisplatine et la voie de MAP-Kinase [mitogen-activated protein kinase]:

La famille enzymatique serine/thréonine kinase représente une classe protéique essentielle dans l'induction de la division cellulaire (la mitogénèse). La thérapie ciblée des cellules tumorales par la cisplatine est l'une des mécanismes qui influencent sur le fonctionnement des ces enzymes (MAPK), précisément la régulation des sous-familles c-Jun N-

### Chapitre 3 : Les produits mis en jeu

terminal kinase (JNK), p38 kinases, et la downstream mediator p90 ribosomal s6 kinase (RSK) qui contrôlent l'expression des gènes de réplication d'ADN et la régulation de croissance cellulaire sous l'influence des facteurs de signalisation extracellulaire par l'activation des réactions de phosphorylation oxydative au niveau intracellulaire (**Figure 12**) (Achkar I. W., *et al*, 2018).



**Figure 12 :** Action de cisplatine sur la voie MAPK et le contrôle du cycle cellulaire.

La cisplatine induit l'activation de JNK par la formation des complexes moléculaires entre ses formes actives Cis et Trans et l'enzyme, contribuent à la phosphorylation de p73 qu'il est une forme pro-apoptotique de p53, l'ensemble moléculaire stimule l'apoptose cellulaire (**Figure 12**) (Achkar I. W., *et al*., 2018, ; Dasari S. et Tchounwou P.B., 2014).

De plus, elle régule la stabilisation de la protéine p18, en activant la p38 MAPK qui facilite l'internalisation de cisplatine dans la cellule sous l'intermédiaire d'un récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR un substrat pour p38 MAPK. Après, l'effet d'enzyme p 38 MAPK est exercé sur la protéine p18 Hamlet qui stimule la transcription des gènes pro-apoptiques PUMA et NOXA. En induisant ensuite l'apoptose cellulaire (**Figure 12**) (Lafarga C., *et al*., 2007).

De plus, la cisplatine entraîne la réparation d'ADN, par la régulation d'ERK (extracellulaire- regulated kinase). La phosphorylation de p53 par ERK induit la modulation des facteurs de croissance cellulaire p21, 45kd-growth arrest and DNA damage (GADD45) et mouse double minute 2 homologs (Mdm2), ce qu'elle arrête le cycle cellulaire pour faciliter la réparation d'ADN endommagé (**Figure 12**).

## 2. La vinorelbine

### 2.1 Définition

Les vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine et dérivés semi-synthétiques) est une classe des anticancéreux, d'origines végétale comme il extrait principalement de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*) est une plante médicinale (**Figure 13**). (Courdavault, V. *et al.* , 2019.) La vinorelbine (**Figure 14**) un dérivé semi-synthétique est un membre dans cette classe (vinca-alcaloïdes) (Poirier, V. J. *et al.* , 2004).



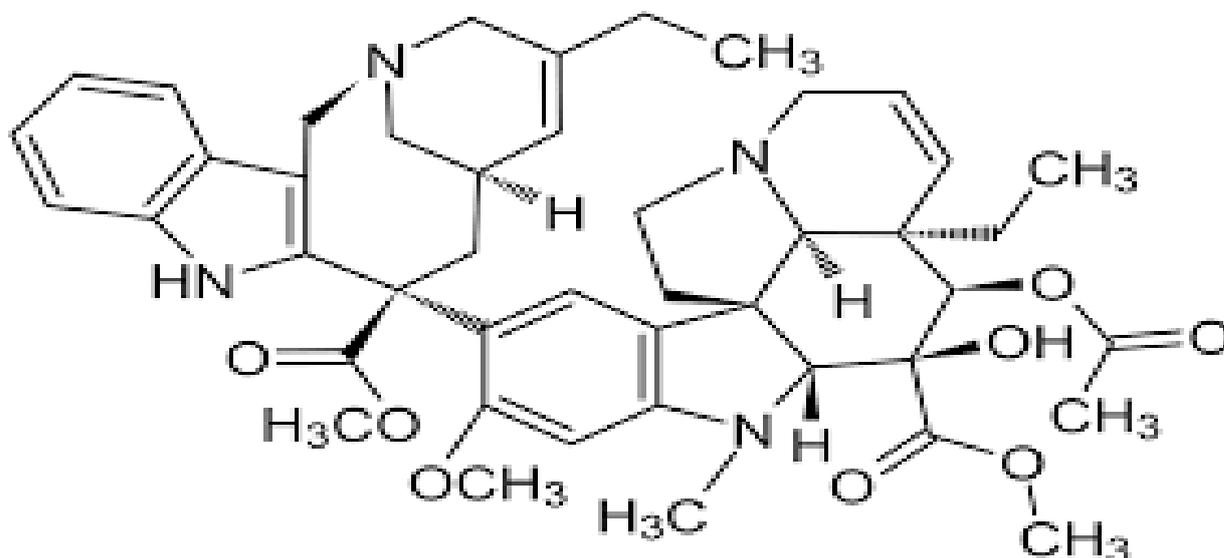
**Figure 13:** *Catharanthus roseus* sp. Source web : <https://bee-paysage.fr/biblioplantes-fiche-plante.php?nomtaxon=Catharanthus%20roseus.%20Vinca%20rosea>. Consulté le 29/08/2021.

Leur mécanisme d'action est similaire à celui de d'autres alcaloïdes de vinca, et par ses effets cytotoxiques elle provoque une perturbation dans les microtubules de l'appareil à fuseau mitotique particulièrement. Le résultat de ces effets (perturbation) est l'arrêt de la métaphase dans les cellules cancéreuses en division. (Jordan, M. A, *et al.* , 1991.);

## Chapitre 3 : Les produits mis en jeu

l'utilisation de la vinorelbine a révélé des activités (action) contre une variété de lignées cellulaires cancéreuses et humaines xénogreffes carcinomes dans les études précliniques. [Burris, H. A. *et al.*, 1994]. Dans les études de phase I chez l'homme, la toxicité limitant la dose était la neutropénie (un nombre anormalement faible de neutrophiles dans le sang), a des toxicités non hématologiques minimales observées. (Burris 3rd, H. A. *et al.* (1994, October ; Mathe, G., 1985), Dans certaine phase des essais cliniques sur l'être humains (la phase II) l'utilisation de vinorelbine applique une activité contre la tumeur : de tête et cou (Bidoli, P. *et al.*, 2001.) des poumons, (Wozniak, A. J. 1999) et du sein, (Zelek, L. *et al.*, 2001.) enfin des ovariennes (Sørensen, P. *et al.*, 2001.), Elle est utilisée pour traiter le cancer du sein la première fois dans les années 1990. (Cybulska-Stopa, B. *et al.*, 2013).

Donc, cet alcaloïde est agent anticancéreux, leur mode d'action de nature antiméiotique ; elle inhibe la mitose des cellules cancéreuses. L'inhibition de mitose par elle se fait par l'inhibition dynamique des microtubules (Capasso, A. 2012), les microtubules sont des éléments jouant un rôle à haute priorité dans le cycle de vie des cellules des eucaryotes dans des phénomènes physiologiques cellulaires (la division ou la croissance ou la décroissance), aussi sont des polymères qui oscillent entre le cycle de polymérisation et la dépolymérisation (par l'ajout et la perte de tubuline à leurs extrémités) (Ohkura, H. *et al.*, 2001).



**Figure 14.** La structure de vinorelbine de formule chimique  $C_{45}H_{54}N_4O_8$  et masse molaire 778,9 g/mol.

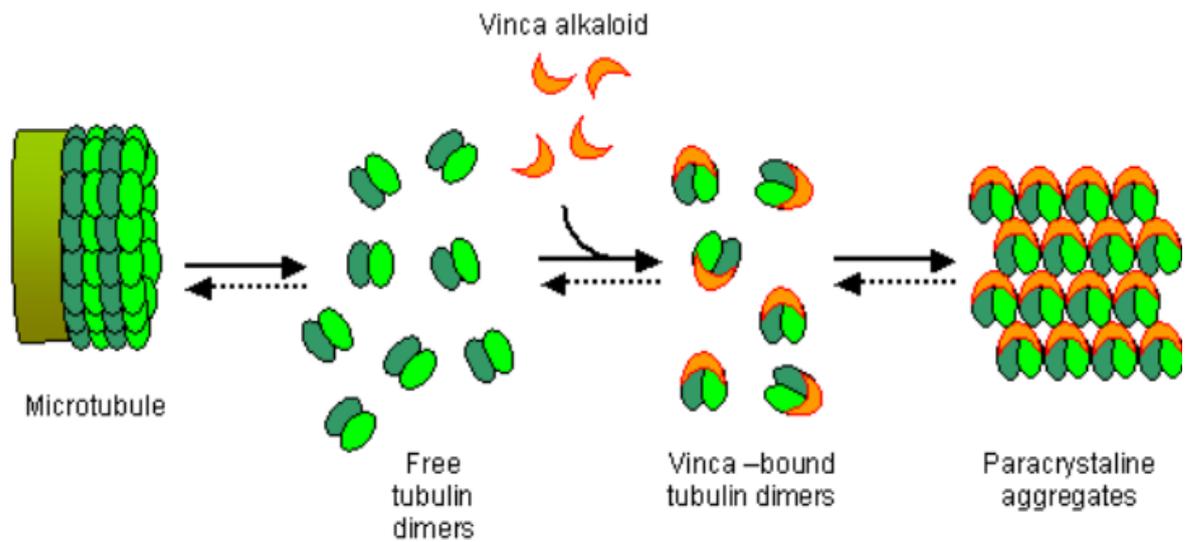
### 2.2 La Pharmacocinétique

La vinorelbine est disponible sous forme de formulation orale, qui convient bien aux chroniques et métronomiques administration. À la dose standard, la biodisponibilité de la vinorelbine est d'environ 40%.le temps D'absorption dans le corps humain est maximement (180 min) avec une demi-vie ( $T_{1/2}$ ) d'élimination d'environ 40h. Il montre forte se liant aux plaquettes et faiblement lie à la protéine plasmatique, leur métabolisme se fait principalement par le foie, par l'isoforme **CYP3A4**, et il est principalement éliminé sous une forme non conjuguée via la bile (Variol, P, *et al.*, 2002, Cazzaniga, M. E.,*et al.*, 2016).

### 2.3 Mécanisme d'action

La vinorelbine provoque un état de déstabilisation ou déséquilibre des microtubules, cet état dessiné par stimulation de dépolymérisation des microtubules aussi la destruction du fuseau mitotique, il est cible les microtubules et la **tubuline** (protéine localise dans liquides plasmatiques du toutes les cellules eucaryotes et sont où elle édifie des ultra structures connues en microscopie électronique sous le nom de microtubules), il se lie à la tubuline sous-unités au domaine de liaison Vinca près de l'extrémité positive des microtubules par des liaisons réversibles et rapides, se types de liaison de cette anti-tumeur a la tubuline soluble stimule un changement conformationnel traduit par une augmentation de l'affinité de la tubulines pou elle-même, ce phénomène joue un rôle principale (**clé**) dans l'équilibre des microtubules exacte dans leur cinétiques de stabilisation (**Figure 15**).

Le résultat de se mécanisme est la réduite de tension au niveau des kinétochores des chromosomes cellulaires et un bon assemblage du fuseau mitotique, parce que cette liaison augmente la durée pendant laquelle les microtubules passent dans un état atténué ainsi que réduit le taux de microtubules considérablement l'inhibition de dynamique des microtubules conduisant à un arrêt mitotique et à la mort cellulaire. (Capasso, A. 2012) ; probablement en raison de son plus grand degré d'affinité pour les microtubules de la mitose, entraînant ainsi une efficacité clinique élevée à la fois pour le traitement de la tumeur pulmonaire non à petites cellules (**CPNPC**) et pour celui du carcinome du sein, lie à une bonne tolérance à doses thérapeutiquement des efficaces.

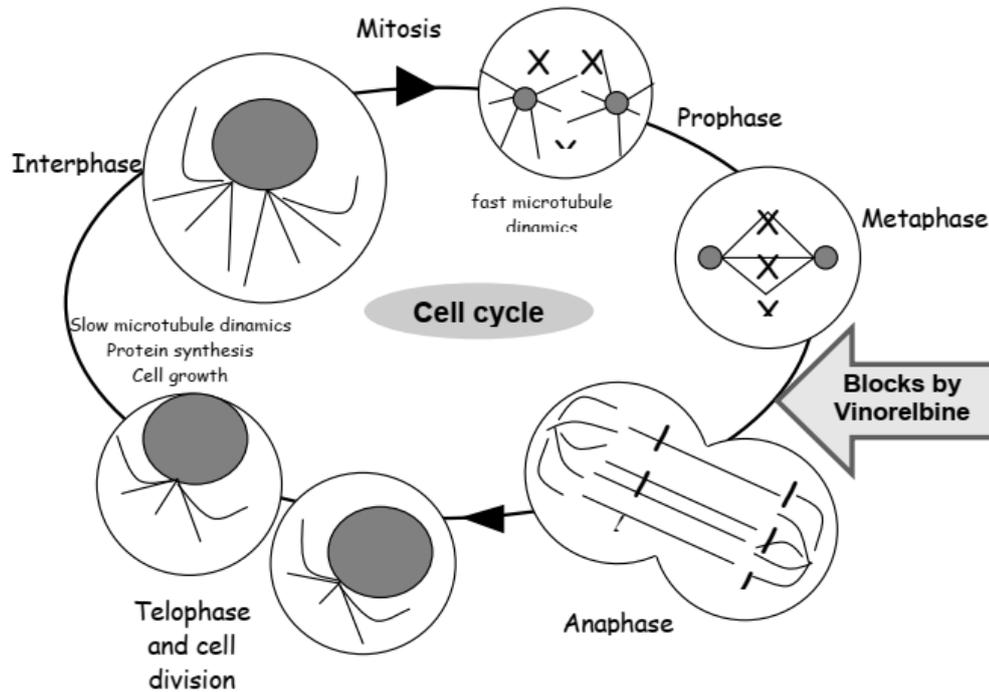


**Figure 15.** Mécanisme d'activité anticarcinome des alcaloïdes de Vinca.

### L'inhibition de prolifération cellulaire par la vinorelbine

La vinorelbine modifie la capacité du fuseau à fonctionner normal ou correctement dans le mouvement des chromosomes parce que elle agit au niveau des microtubules résidés du fuseau et modifié le comportement dynamique du fuseau, L'explication est que L'inhibition de la prolifération cellulaire par cette anti carcinome provoque l'arrêt de développement cellulaire dans le stade métaphase-like(c-métaphase) du cycle cellulaire indique que la vinorelbine a activité antiprolifiration des cellules provoque l'inhibition de la fonction des fuseaux mitotique (**Figure 16**) (Jordan, M. A *et al.*, 1991).

Un degré similaire d'arrêt mitotique dans les cellules **Héla** (proviennent de cellules de cancer du col de l'utérus prélevées en 1951 chez Henrietta Lacks, une patiente qui a par la suite succombé à sa maladie) dans la réponse au vinorelbine ou à d'autres médicaments antimitotiques a été décrite par d'autres chercheurs. (Cleveland, D. W. *et al.*, 1981). ; De plus, des recherches récentes indiquent que le vinorelbine peut fortement affecter la dynamique de l'échange de tubuline aux extrémités des microtubules sans provoquer d'effets significatifs Sur la masse de polymère. Cette observation est cohérente avec les résultats de Cleveland et al. (Cleveland, D. W. *et al.*, 1981).



**Figure 16.** Effet de la vinorelbine sur le cycle cellulaire.

### Effet de la vinorelbine sur l'invasion cellulaire et la mort cellulaire progamie (l'apoptose)

La Vinorelbine joue un rôle inhibiteur dans l'invasion des cellules cancéreuses rénales car une dose de 10 nM de vinorelbine était suffisante pour inhiber l'invasion des cellules A498 (lignées issues de tumeurs primaires ou métastatiques) et 786-O (786-O is a hypertriploid renal cell carcinoma (RCC)) (Bonfil, D. R. *et al.*, 1996).

Elle induit l'apoptose en régulant à la hausse les caspases 3 (une enzyme lysosomale impliquée dans la voie apoptotique) et 9 (un membre de la famille des caspases de cystéine protéases impliquées dans l'apoptose), régulant à la baisse la phosphorylation d'Akt et inhibant l'invasion des cellules tumorales (Matar, P., *et al.*, 1999).

### 2.6 Effet de la vinorelbine sur le cycle cellulaire

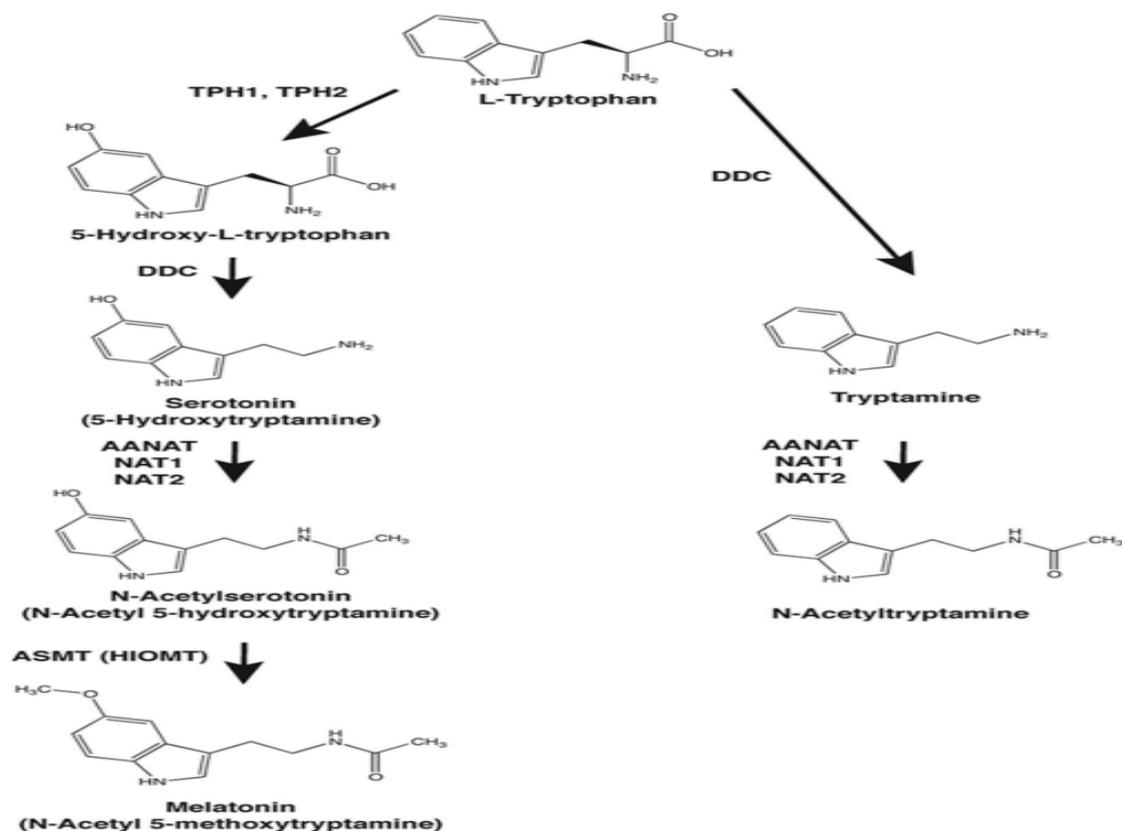
Les régulateurs des transitions de phase du cycle Cellulaire est les cibles logiques de traitement du cancer par chimiothérapie cytostatique. Plusieurs rapports décrivent que le traitement par la vinorelbine provoquant un arrêt général de la phase G2 / M (Bonfil RD, *et al.*, 1996).

### 3. N- acétyltryptamine

#### 3.1 Définition:

Le N- acétyltryptamine est un analogue chimique de mélatonine (5-méthoxy N acétyltryptamine, hormone de sommeil) qui jout de nombreuses fonctions physiologiques notamment : la régulation du rythme circadien chez les oiseaux et les reptiles, ainsi le contrôle de la reproduction mammalienne. Il est son précurseur probable (Backlund P.S., *et al* 2007).

Voie de synthèse: Le N-acétyltryptamine et mélatonine sont des dérivés de tryptophane ; sa décarboxylation contribue à la naissance de tryptamine par la catalyse enzymatique induite par la famille des Aromatic Levo Amino Acid Décarboxylases (DDC), l'étape suivante consiste à additionner le groupement Acétyl provenant d'Acétyl-CoA (CH<sub>2</sub>CO-CoA) par la sérotonine N-acétyltransférase (arylalkylamine N-acétyltransférerase (AANAT)), l'arylamine N-acétyltransférerase (NAT 1, NAT2) (**Figure 17**) (Ehab M. Khalil., *et al.*, 1998).



**Figure 17** : voie de synthèse de N-acétyltryptamine et de mélatonine.

## Chapitre 3 : Les produits mis en jeu

Ces enzymes ont la sélectivité et une haute affinité vers leurs substrats acétylate arylalkylamine, elles contrôlent de rythme journalier de la synthèse de mélatonine, et se localisent dans différents tissus et glandes chez les vertèbres avec des concentrations variées (tableau 1).

Tableau 1: localisation des enzymes intervenant dans la synthèse du N-acétyltryptamine chez l'être humain (Backlund P.S., *et al* 2007, Coon F., *et al* 2014).

Enzyme	Localisation	Expression	Substrat
AANAT	Glande pinéale	Elevée	Acétylate arylalkylamine
	Cerveau	Faible	
	Glande pituitaire	Faible	
NAT 1	Tous les tissus	Ubiquitaire	Arylamines et les hydrazines
NAT 2	Foie Tractus gastro-intestinal	Elevée	

### 3.2 Effets pharmacologiques potentiels du N-acétyltryptamine:

La N-acétyltryptamine joue le rôle d'un antagoniste mixte des récepteurs de la mélatonine (Dubocovich, 1983, 1984; Dubocovich et al, 2010). Cependant, la faible affinité relative de la N-acétyltryptamine pour le récepteur de la mélatonine (Dubocovich et al. 2010) et des concentrations plasmatiques similaire à ceux de la mélatonine, il semble peu probable que la N-acétyltryptamine agit comme une deuxième hormone mélatonergique. Au contraire, il semble plus probable que la N-acétyltryptamine pourrait agir comme un signal paracrine ou autocrine aux sites de synthèse où elle pourrait être libérés à des niveaux suffisamment élevés pour interagir localement avec les récepteurs de la mélatonine et agit comme un agoniste ou antagoniste de la mélatonine, modulant ainsi les réponses médiées par les récepteurs de la mélatonine.

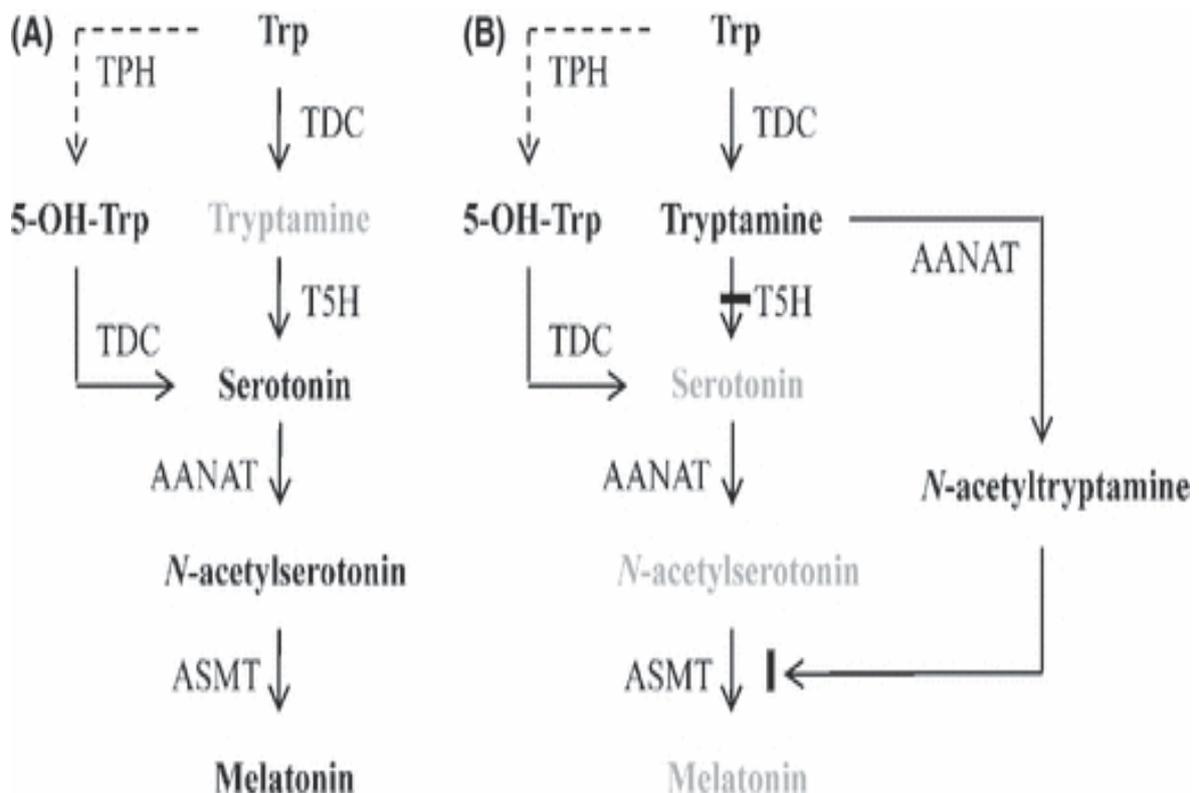
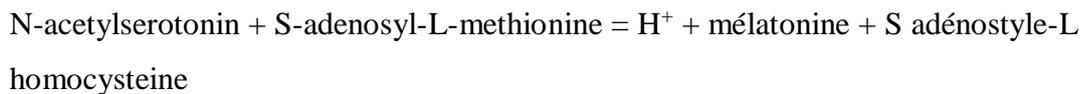
Dans cette optique, la circulation de la N-acétyltryptamine serait une indication de débordement des sites où il agit en tant que régulateur local. Un tel rôle local de la N-acétyltryptamine est cohérent avec la colocalisation des récepteurs de la mélatonine et AANAT (Aralkylamine N-Acétyltransférase) dans la rétine et l'hypophyse (Dubocovich et al, 2010; Klein, 2007; Vanecek, 1988, 1998 ; Fleming et al, 1999).

De même, la N-acétyltryptamine implique des interactions avec les récepteurs de la mélatonine dans le cerveau des vertébrés pourraient également être impliquées dans la

### Chapitre 3 : Les produits mis en jeu

signalisation locale (Brooks et Cassone, 1992; Davies et al, 1994; Dubocovich, 1991, 2010; Paulin et al, 2015). On pourrait envisager une telle communication médiée par la N-acétyltryptamine dans des régions cérébrales discrètes par des mécanismes similaires à ceux qui opèrent dans la pinéale glande et rétine pour contrôler l'activité AANAT (arylalkylamine N-acétyltransférase) (Bernard et al, 1997b; Bolliet et al, 1997; Iuvone et al, 2005).

La N-acétyltryptamine inhibe l'ASMT (Acétyl sérotonine O-méthyle transférase) (**Figure 18**); un enzyme qui catalyse la réaction suivant :



**Figure 18 :** la voie de la biosynthèse de la mélatonine (A) et l'inhibition de l'Acétyl sérotonine O-méthyle transférase (ASMT) par la N acétyl tryptamine et donc l'inhibition de formation de la mélatonine (b) (Kang K, Kong K, Park S et al.) Molecular cloning of a plant Acetyl serotonin methyl transferase and its expression characteristics in rice. J Pineal Res 2011; 50:304–309.

### 3.3 Caractéristiques physico chimique de la N-acétyltryptamine

Les Caractéristiques physico chimique de la N-acétyltryptamine ont été résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 2** : Caractéristiques physico chimique de la N-acétyltryptamine

La structure chimique	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O
Forme	Cristalline
Couleur	non déterminé
Masse moléculaire	202.3 g/mol
Inflammabilité (solide, gazeuse)	produit n'est pas inflammable
Risque d'explosion	Il n ya pas de risque d'exploitation
Solubilité	~ 0,5 mg / ml dans une solution 1: 1 Ethanol : Phosphate buffered saline (pH 7.2). ~ 20, 5, 10 mg / ml dans Ethanol, diméthylsulfoxide, N, N-diméthylformamide, respectivement

*Partie pratique*

# Effect of N-Acetyltryptamine on chronic inflammation of lungs in Mice

Département of Biochimie and Biologie Molecular and cellular, Faculty of science and nature , frere mentouri  
University of canstantine 1

## Abstract

Polycyclic aromatic hydrocarbon Benzo-(a)-pyrene B(a)P is one cause of oxidative stress and inflammatories disease in the lung. After their absorption by cell membranes, oxidoreductase enzymes catalyse thier transformation, but a heigh accumulaton of B(a)P and thiers derivates in pulmonary cells induce prooxidant/antioxidant disorder and generate inflammatory mediators production. The present study examine *in vivo* the effect of the Nacetyl-tryptamine against inflammation of lung after B(a)P administration in mice. The results of histological study of lungs shown that tested treatments (cisplatine and vinorelbine, Nacetyl-tryptamine) reduce the severty of the chronic inflammation and regenerate the pulmonary tissu construction

**Keywords** : Benzo-(a)-pyrene- N-acetyl-tryptamine- inflammation of lung - Cisplatine - Vinorelbine

## Introduction

Environmental contaminants and pollutant such as polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) contribute to ecosystem disruption and several pathologies including cancers, chronical auto-immune and pulmonary diseases. Benzo-a-pyrene (B(a)P) is one PAHs, it was concentrated mostly in cigarettes smoke and other tabac products. This chemical substance characterized by lipophilic nature, witch facilite thier absorption by cells membrane and pathways induction (Jacques, C., and al 2010.). It's remarked that it induce high toxicity and cells damage in lung tissus conduct to cancer evolution. After absorption, cytochrome P4501A1 enzyme catalyse their transformation to B[a]P-7,8-diol-9,10-epoxides (BPDE) a mutagenic factor promote DNA change (BPDEN2-dG lesion), BaP inhalation activates the aryl hydrocarbon receptor (AHR), a transcription factor that induces expression of genes involved in xenobiotic metabolism. BaP can be metabolized to active compounds that form DNA adducts and induce the production of reactive oxygen species in cells, leading to inflammatory cytokine production.

AHR induces T cell differentiation to both immunoregulatory and autoimmune/inflammatory lineages (Uno, S., and al 2009.), which initiates the synthesis of pulmonary inflammation mediators in the epithelial cells of the lung and the initiation of carcinogenic mechanisms. (Kamaraj *et al.*, 2009 ;Kasala *et al.*, 2015).

Tryptophan derivatives such as melatonin and tryptamine have an effective role in the treatment of some human diseases which regulate several pathways such as nitric acid and NO synthase (iNOS), cyclooxygenase-2 (COX-2), interleukin-6, MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1) and interleukin-1 $\beta$  mRNA expressions and iNOS and COX-2 protein expressions (Jung, E. H., and al 2016.). In previous research, results improved that melatonin has an effect on inflammation by the activation of the mediators secretion, and the regulation numerous pathways. Melatonin reduces tissue destruction during inflammatory reactions by a number of means. (Reiter, R. J., *et al* 2001.). The N-acetyl-tryptamine It is a chemical analogue of melatonin (5-methoxy N-acetyl- tryptamine, sleep hormone) and both are members of the same family of the tryptophan family (Backlund, P. S et al 2017.). the present study aimed to evaluate the effect of n-acetyl tryptamine in pulmonary chronic inflammation induced by B(a)P in mice.

## Materials and methods

### Animals:

Thirty-five male BALB/c mice (weight 25–35 g) were obtained from national department of pharmacy at University of Constantine 1. The animals were housed and adapted at room temperature  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ , relative humidity  $50 \pm 10\%$ , light 12 h per day with water and aliment *ad libitum* one month before. The experiments were performed in accordance with the institutional animal ethics committee.

### Treatment protocol

Mice were divided in five groups which contained 7 mice in each group, treated successively: group 1 (G 1) served as a control received distilled water by intraperitoneal injection (i.p); group 2 (G 2) received DMSO diluted to 2% (B(a)P vehicle) and the last three groups are treated by a single dose of Benzo[a]pyrene 100 mg/kg of body weight (i.p), dissolved in the same vehicle

After four months (16 weeks), one group treated by Benzo[a]pyrene 100 mg/kg named G4 (HOUMACHE S. *and al* 2019) received Cisplatin 5 mg/kg (Ke, W. E. I., *and al* 2018) and Vinorelbine 8 mg/kg (WU, W., *and al* 1998) 2 times by i.p injection (after a week; they received the second injection), where the G 5 was treated by N-Acetyl-tryptamine as drug with 5 mg/kg.

The animals were killed after 15 days of treatment. The lungs of each mouse were collected, washed in 9‰ NaCl, weighed and subjected to the observation with the naked eye for any signs of malignancy. The lung was immersed in 10% paraformaldehyde for histopathological processing

### **Histopathological study**

After fixing the tissue in paraformaldehyde they have been dehydrated, embedded in paraffin, sectioned, and stained with hematoxylin and eosin; the sections were photographed at several magnifications (4X, 20X and 25X) by optic microscope LEICA DM100 LED coupled by camera (Leica Microsystems (Switzerland) Ltd CH-9435 Heerbrugg).

### **Results:**

#### **Morphological and microscopic assessment result of the lungs**

Changes in the morphological and microscopic observation of our organs from the four batches are essential in order to judge the effectiveness or not of our treatment.

The observation of the lung treated with anticancer drugs (figure 1, c) and of the lung treated with N-acetyltryptamine (figure 1, d), presents less toxicity by intake than that treated with B(a)P shown in figure 1, b including the presence of some signs of toxicity such as whitish parts and pin to red and which was confirmed by the microscopic examination presented in figure 1.



**(a)**

**(b)**



**(c)**

**(d)**

Figure 1: Observation with the naked eye of the lungs of the different batches (a): control mouse lung, (b): mouse lung treated with B(a)P, (c): mouse lung treated with anticancer drugs, (d): mouse lung treated with N-acetyltryptamine.

Microscopic examination of histological sections taken from control lungs showed normal architecture with regular sized alveolar spaces and the absence of signs of inflammation (Figure 2, a). The mice induced by benzo (a) pyrene (Figure 2, b), present a change in the layer of pulmonary cell tissue by the presence of macrophage-type cells and very dense polymorphonuclear cells (monocytes) with destruction of the pulmonary architecture normal.

According to the histopathological analysis of the tissues of the groups treated with anticancer drugs (cysplatin and vinorelbine) (Figure 2, c) shows a narrowing of the inflammation which we observed in less dense macrophage and polynuclear (monocyte) cells. Figure 2 d shows an improved histo-architecture, size and shape cells appeared almost normal, with macrophages and monocytes appearing in a few areas.

From the study of the histological sections it can be concluded that the administration of N-acetyltryptamine significantly reduced the infiltration of humanitarian monocyte cells and

intra-parenchymal macrophages compared to that of batch 2 ( treated with B (a)P) and lot3 (treated with cysplatin and venorelbine).

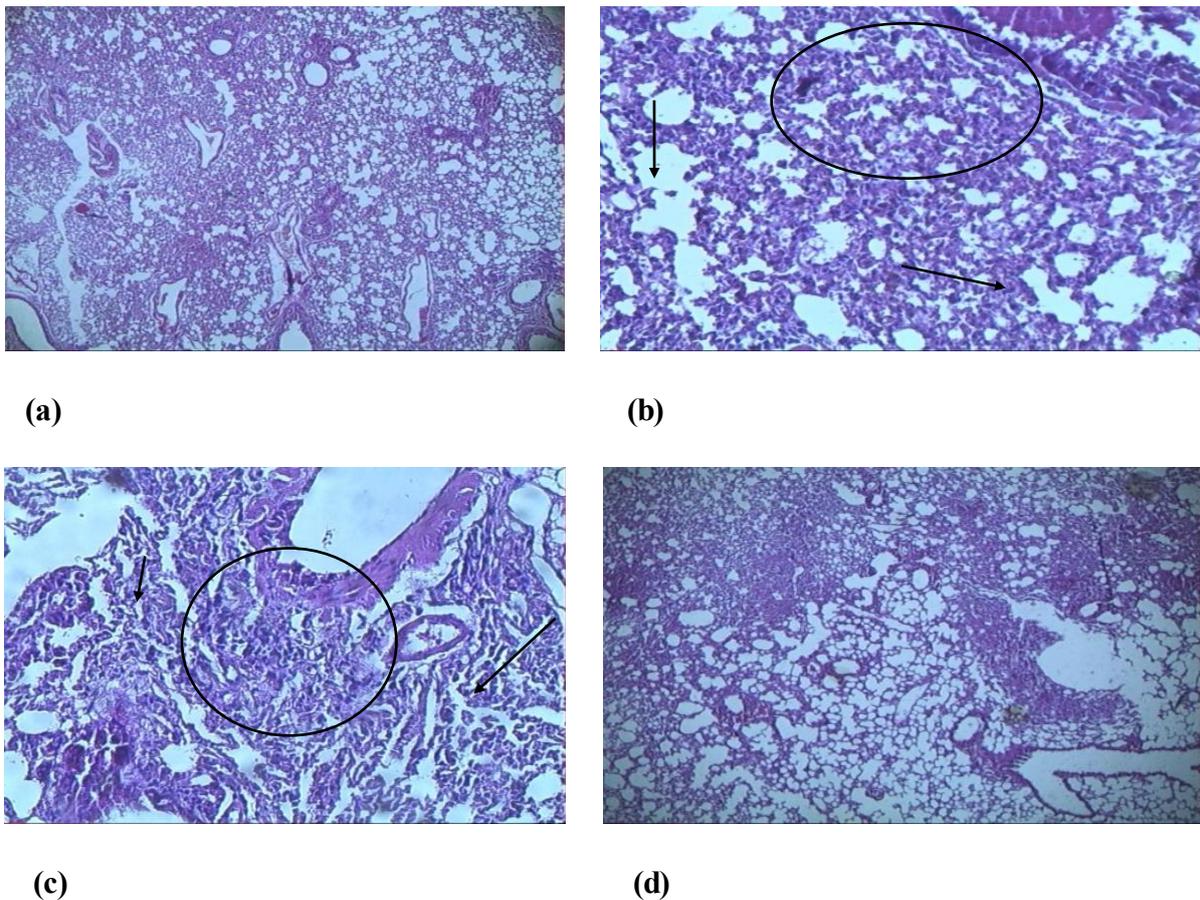


Figure 2: Photomicrograph of histopathological examination of mouse lungs (hematoxylin & eosin) ( $\times 100$ ). (a): control mouse lung, (b): mouse lung treated with B (a) P, (c): mouse lung treated with anticancer drugs, (d): mouse lung treated with N-acetyltryptamine. Circles indicate macrophages and monocytes.

## Discussion

The lack of macrophage and monocytes, which is observed by histological study, is explained by the presence of mechanisms and secretions caused by the previous substances (cysplatin and venorelbine) and N-acetyltryptamine. On the other hand, the lack of these cells indicates a decrease in the severity of acute inflammation and because N-acetyltryptamine belongs to the tryptophan family to which melatonin (which is the sleep hormone N-acetyl-5-

methoxytryptamine) has an effect in reducing the intensity of inflammation (Reiter, R. J., *and al* 2001.) .Melatonin has been shown to possess anti-inflammatory effects, among a number of actions. Melatonin reduces tissue destruction during inflammatory reactions by a number of means (Reiter, R. J., *and al* 2001). This effect is a decrease of chronic inflammation. In the treatment, it was noted that the N-acetyltryptamine significant effect on the state of inflammation that the lung cells were experiencing, as it was found that this inflammation had subsided and was almost no longer visible, meaning that the inflammation was inhibited, In treatment with anticancer drugs, a slight decrease in chronic inflammation was observed ; At the end of it Perhaps this treatment is only a possibility to suppress inflammation.

## CONCLUSION

In the present study, we reported that N-acetyltryptamine exhibit anti-inflammatory effect in damaged lung tissue of mice after exposition to toxic substance B(a)P, by their ability to reduce the phagocyte migration and tissue repair. The mechanism of N-acetyltryptamine function will be discussed in future study, to propose it as anti-inflammatory treatment.

## REFERENCE

- Backlund, P. S., Urbanski, H. F., Doll, M. A., Hein, D. W., Bozinoski, M., Mason, C. E., ... & Klein, D. C. (2017). Daily rhythm in plasma N-acetyltryptamine. *Journal of biological rhythms*, 32(3), 195-211.
- Houmache S ., Sadoud W., Younsi S .(2019). Evaluation de l'effet de la propolis d'Algérie sur le stress oxydatif pulmonaire aigüe induit par le benzopyrène.
- Jacques, C., Perdu, E., Duplan, H., Jamin, E. L., Canlet, C., Debrauwer, L., ... & Zalko, D. (2010). Disposition and biotransformation of 14C-benzo (a) pyrene in a pig ear skin model: ex vivo and in vitro approaches. *Toxicology letters*, 199(1), 22-33.
- Jung, E. H., Hwang, J. S., Kwon, M. Y., Kim, K. H., Cho, H., Lyoo, I. K., ... & Han, I. O. (2016). A tryptamine-paeonol hybridization compound inhibits LPS-mediated inflammation in BV2 cells. *Neurochemistry international*, 100, 35-43.

Kamaraj, S., Ramakrishnan, G., Anandakumar, P., Jagan, S., & Devaki, T. (2009). Antioxidant and anticancer efficacy of hesperidin in benzo (a) pyrene induced lung carcinogenesis in mice. *Investigational New Drugs*, 27(3), 214-222.

Kasala, E. R., Bodduluru, L. N., Barua, C. C., Sriram, C. S., & Gogoi, R. (2015). Benzo (a) pyrene induced lung cancer: role of dietary phytochemicals in chemoprevention. *Pharmacological Reports*, 67(5), 996-1009.

Ke, W. E. I., Jia-Hao, Z. H. O. U., Yong-Chao, C. H. E. N., Jia-Ming, T. I. A. N., Meng-Jin, S. U. N., Xin-Wen, D. A. I., ... & Fang-Guo, L. U. (2018). Effects of Pachyman in Combination with Vinorelbine and Cisplatin on Tumor Growth and the Expression of EGFR and K-ras in Mice with Lung Cancer. *Digital Chinese Medicine*, 1(4), 310-315.

Reiter, R. J., Calvo, J. R., & Karbownik, M. (2001). Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Alternative Medicine Review*, 6(3), 344-344.

Uno, S., & Makishima, M. (2009). Benzo[a] pyrene toxicity and inflammatory disease. *Current Rheumatology Reviews*, 5(4), 266-271.

[ Conclusion ]

### Conclusion

Dans la présente étude, notre objectif été d'évaluer le potentiel ou l'effet antitumorale du N-Acétyl-tryptamine sur les cellules malignes de poumon chez des souris, où l'induction de cancer a été effectuée par la substance chimique toxique Benzo-a-pyrene (Bap) à une dose de 100 mg/kg. Les résultats obtenus ont été comparés avec des autres souris traités par deux médicaments de référence, la Cisplatine et la Vinorelbine durant 4 mois d'expérimentation.

L'étude histologique sur le tissu pulmonaire nous a montré que le cancer n'a pas bien développé ou observé chez les animaux, mais nous avons remarqué une inflammation chronique sur la totalité des poumons, qu'elle se manifeste par des modifications de la construction cellulaire de tissus avec une migration des cellules phagocytaires (les macrophages et les monocytes polynucléaires) très importantes dans les zones inflammés.

D'après les études bibliographiques, le B(a)P possède le pouvoir d'induire des inflammations chroniques conduisant ensuite à la transformation des cellules pulmonaires en cellules tumorales à cause de l'augmentation de la concentration des espèces réactives issues de l'accumulation du B(a)P dans ces cellules. Selon les résultats prouvés, les tryptamines et leurs dérivés exercent un effet anti-inflammatoire, mais les mécanismes d'inhibition ne sont pas bien connus. Dans notre étude, le N-Acétyl-tryptamine réduit la migration des cellules phagocytaires dans les sites, où l'altération est élevée. C'est une nouvelle démarche sur l'usage du N-Acétyl-tryptamine dans le traitement d'inflammation pulmonaire. Il est nécessaire de faire des études approfondies (biochimiques, pharmacologiques, dosage des marqueurs d'inflammation, quantification des cellules phagocytaires) dans l'objectif d'améliorer et de caractériser les effets bénéfiques et indésirables de cette substance.

La détermination et l'explication du mécanisme d'action de cette substance sont recommandées dans des futures études, pour bien comprendre et formuler des médicaments anti-inflammatoires et anticancéreux à base de ce principe actif.

## REFERENCES

Achkar, I. W., Abdulrahman, N., Al-Sulaiti, H., Joseph, J. M., Uddin, S., & Mraiche, F. (2018). Cisplatin based therapy: the role of the mitogen activated protein kinase signaling pathway. *Journal of translational medicine*, 16(1), 96.

Agarwal, R., & Kaye, S. B. (2003). Ovarian cancer: strategies for overcoming resistance to chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 3(7), 502-516.

Autrup, H., Grafstrom, R. C., Brugh, M., Lechner, J. F., Haugen, A., Trump, B. F., & Harris, C. C. (1982). Comparison of benzo (a) pyrene metabolism in bronchus, esophagus, colon, and duodenum from the same individual. *Cancer research*, 42(3), 934-938.

Backlund, P. S., Urbanski, H. F., Doll, M. A., Hein, D. W., Bozinoski, M., Mason, C. E., ... & Klein, D. C. (2017). Daily rhythm in plasma N-acetyltryptamine. *Journal of biological rhythms*, 32(3), 195-211.

Barnes, P. J. (2016). Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(1), 16-27.

Barnwal, P., Vafa, A., Afzal, S. M., Shahid, A., Hasan, S. K., Alpashree, & Sultana, S. (2018). Benzo (a) pyrene induces lung toxicity and inflammation in mice: Prevention by carvacrol. *Human & experimental toxicology*, 37(7), 752-761.

Beck, D. J., & Brubaker, R. R. (1973). Effect of cis-platinum (II) diamminodichloride on wild type and deoxyribonucleic acid repair-deficient mutants of Escherichia coli. *Journal of bacteriology*, 116(3), 1247-1252.

Benane, R., Boulmis, N., & Benguedouar, L. E. (2019). *Evaluation de l'effet préventif de l'huile de fruits du pistachier lentisque de la région de Jijel contre la toxicité aiguë cérébrale et pulmonaire induite par le benzo [a] pyrène in vivo chez la souris* (Doctoral dissertation, Université de Jijel).

Bernard, M., Klein, D. C., & Zatz, M. (1997). Chick pineal clock regulates serotonin N-acetyltransferase mRNA rhythm in culture. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(1), 304-309.

Bidoli, P., Stani, S. C., De Candis, D., Cortinovis, D., Parra, H. S., & Bajetta, E. (2001). Single-agent chemotherapy with vinorelbine for pretreated or metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus. *Tumori Journal*, 87(5), 299-302.

Bittoni M. A., Harris, R. E., Clinton, S. K., & Focht, B. C. (2013). The relationships between c-reactive protein, smoking, and lung cancer mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey.

Bolliet, V., Bégay, V., Taragnat, C., Ravault, J. P., Collin, J. P., & Falcón, J. (1997). Photoreceptor cells of the pike pineal organ as cellular circadian oscillators. *European Journal of Neuroscience*, 9(4), 643-653.

Bonfil RD, Russo DM, Schmilovich AJ. Exposure to vinorelbine inhibits *in vitro* proliferation and invasiveness of transitional cell bladder carcinoma. *J Urol* 1996; 156(2): 517-21

Bourgart, E., Barbeau, D., Marques, M., von Koschembahr, A., Béal, D., Persoons, R., ... & Maitre, A. (2019). A realistic human skin model to study benzo [a] pyrene cutaneous absorption in order to determine the most relevant biomarker for carcinogenic exposure. *Archives of toxicology*, 93(1), 81-93.

Briedé, J. J., Godschalk, R. W., Emans, M. T., De Kok, T. M., Van Aagen, E., van Maanen, J. M., ... & Kleinjans, J. C. (2004). In vitro and in vivo studies on oxygen free radical and DNA adduct formation in rat lung and liver during benzo [a] pyrene metabolism. *Free radical research*, 38(9), 995-1002.

Brinkmann, J., Stolpmann, K., Trappe, S., Otter, T., Genkinger, D., Bock, U., ... & Luch, A. (2013). Metabolically competent human skin models: activation and genotoxicity of benzo [a] pyrene. *toxicological sciences*, 131(2), 351-359.

Brody AR. The brush cell. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Nov 15;172(10):1349.

Brooks, D. S., & Cassone, V. M. (1992). Daily and circadian regulation of 2-[125I] iodomelatonin binding in the chick brain. *Endocrinology*, 131(3), 1297-1304.

Brozovic, A., Ambriović-Ristov, A., & Osmak, M. (2010). The relationship between cisplatin-induced reactive oxygen species, glutathione, and BCL-2 and resistance to cisplatin. *Critical reviews in toxicology*, 40(4), 347-359.

- Burris 3rd, H. A., & Fields, S. (1994, October). Summary of data from in vitro and phase I vinorelbine (Navelbine) studies. In *Seminars in oncology* (Vol. 21, No. 5 Suppl 10, pp. 14-9
- Butler, J. P., Post, G. B., Liroy, P. J., Waldman, J. M., & Greenberg, A. (1993). Assessment of carcinogenic risk from personal exposure to benzo (a) pyrene in the Total Human Environmental Exposure Study (THEES). *Air & Waste*, 43(7), 970-977.
- Capasso, A. (2012). Vinorelbine in cancer therapy. *Current drug targets*, 13(8), 1065-1071.
- Cazzaniga, M. E., Camerini, A., Addeo, R., Nolè, F., Munzone, E., Collovà, E., ... & Bocci, G. (2016). Metronomic oral vinorelbine in advanced breast cancer and non-small-cell lung cancer: current status and future development. *Future oncology*, 12(3), 373-387.
- Cederbaum, A. I. (2015). Molecular mechanisms of the microsomal mixed function oxidases and biological and pathological implications. *Redox Biology*, 4, 60-73.
- Cleveland, D. W., Lopata, M. A., Sherline, P., & Kirschner, M. W. (1981). Unpolymerized tubulin modulates the level of tubulin mRNAs. *Cell*, 25(2), 537-546.
- Cook, J. W., Hewett, C. L., & Hieger, I. (1933). 106. The isolation of a cancer-producing hydrocarbon from coal tar. Parts I, II, and III. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 395-405.
- Courdavault, V., Papon, N., & Clastre, M. (2019). Vers la bioproduction de métabolites anticancéreux par les levures. *médecine/sciences*, 35(5), 417-419.
- Cuadrado, A., Lafarga, V., Cheung, P. C., Dolado, I., Llanos, S., Cohen, P., & Nebreda, A. R. (2007). A new p38 MAP kinase-regulated transcriptional coactivator that stimulates p53-dependent apoptosis. *The EMBO journal*, 26(8), 2115-2126.
- Cybulska-Stopa, B., Ziobro, M., Skoczek, M., Kojs-Pasińska, E., Cedrych, I., & Brandys, A. (2013). Evaluation of vinorelbine-based chemotherapy as the second or further-line treatment in patients with metastatic breast cancer. *Contemporary Oncology*, 17(1), 78.
- Darwish, W. S., Ikenaka, Y., Nakayama, S., Mizukawa, H., Thompson, L. A., & Ishizuka, M. (2018).  $\beta$ -carotene and retinol reduce benzo [a] pyrene-induced mutagenicity and oxidative stress via transcriptional modulation of xenobiotic metabolizing enzymes in human HepG2 cell line. *Environmental science and pollution research*, 25(7), 6320-6328.

- Dasari, S., & Tchounwou, P. B. (2014). Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *European journal of pharmacology*, 740, 364-378.
- Davies, B., Hannah, L. T., Randall, C. F., Bromage, N., & Williams, L. M. (1994). Central melatonin binding sites in rainbow trout (*Onchorhynchus mykiss*). *General and comparative endocrinology*, 96(1), 19-26.
- Drake, R. L., Vogl, A. W., & Mitchell, A. W. M. (2010). *Gray's Anatomy for Students*, 2nd Edn Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier.[Google Scholar].
- Drozdov, I., Modlin, I. M., Kidd, M., & Goloubinov, V. V. (2009). From Leningrad to London: the saga of Kulchitsky and the legacy of the enterochromaffin cell. *Neuroendocrinology*, 89(1), 109-120.
- Dubocovich ML (1991) Melatonin receptors in the central nervous system. *Adv Exp Med Biol* 294:255-265
- Dubocovich, M. L. (1983). Melatonin is a potent modulator of dopamine release in the retina. *Nature*, 306(5945), 782-784.
- Dubocovich, M. L. (1984). N-Acetyltryptamine antagonizes the melatonin-induced inhibition of [3H] dopamine release from retina. *European journal of pharmacology*, 105(1-2), 193-194.
- Dubocovich, M. L., Delagrange, P., Krause, D. N., Sugden, D., Cardinali, D. P., & Olcese, J. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacological reviews*, 62(3), 343-380.
- Egenfeldt-Nielsen, S., Smith, J. H., & Tosca, S. P. (2019). *Understanding video games: The essential introduction*. Routledge.
- Emslander, H. P., & Heintz, K. W. (1989). The respiratory tract and lung. Anatomy, physiology, pathophysiology. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 12(11), 330-337
- Evans, M. J., Van Winkle, L. S., Fanucchi, M. V., & Plopper, C. G. (2001). Cellular and molecular characteristics of basal cells in airway epithelium. *Experimental lung research*, 27(5), 401-415.

- Fleming, J. V., Barrett, P., Coon, S. L., Klein, D. C., & Morgan, P. J. (1999). Ovine arylalkylamine N-acetyltransferase in the pineal and pituitary glands: differences in function and regulation. *Endocrinology*, *140*(2), 972-978.
- Fraval, H. N. A., Rawlings, C. J., & Roberts, J. J. (1978). Increased sensitivity of UV-repair-deficient human cells to DNA bound platinum products which unlike thymine dimers are not recognized by an endonuclease extracted from *Micrococcus luteus*. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *51*(1), 121-132.
- Ganesan, S., Comstock, A. T., & Sajjan, U. S. (2013). Barrier function of airway tract epithelium. *Tissue barriers*, *1*(4), e24997
- Ganesan, S., Comstock, A. T., & Sajjan, U. S. (2013). Barrier function of airway tract epithelium. *Tissue barriers*, *1*(4), e24997.
- Gieldanowski, J., Kowalczyk-Bronisz, S. H., & Błaszczuk, B. (1987). Pharmacological investigations on anti-inflammatory activity of tryptamide (3-nicotinoyl-tryptamine). *Polish journal of pharmacology and pharmacy*, *39*(6), 759-767.
- Gupta, S. C., Hevia, D., Patchva, S., Park, B., Koh, W., & Aggarwal, B. B. (2012). Upsides and downsides of reactive oxygen species for cancer: the roles of reactive oxygen species in tumorigenesis, prevention, and therapy. *Antioxidants & redox signaling*, *16*(11), 1295-1322.
- Han, J., Park, J. C., Kang, H. M., Byeon, E., Yoon, D. S., Lee, M. C., ... & Lee, J. S. (2019). Adverse effects, expression of defense-related genes, and oxidative stress-induced MAPK pathway in the benzo [α] pyrene-exposed rotifer *Brachionus rotundiformis*. *Aquatic Toxicology*, *210*, 188-195.
- Hecht, S. S. (2012). Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *International journal of cancer*, *131*(12), 2724-2732.
- Holzer, A. K., Manorek, G. H., & Howell, S. B. (2006). Contribution of the major copper influx transporter CTR1 to the cellular accumulation of cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin. *Molecular pharmacology*, *70*(4), 1390-1394.
- Houmache, S., Sadoud, W., Younsi, S., & Lahouel, M. E. (2019). *Evaluation de l'effet de la propolis d'Algérie sur le stress oxydatif pulmonaire aigüe induit par le benzopyrène* (Doctoral dissertation, Université de Jijel).

<https://karadocteur.fr/blog/physiologie-respiratoire>

<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-poumons>

[https://www.physio-pedia.com/Lung\\_Anatomy](https://www.physio-pedia.com/Lung_Anatomy)

International Agency for Research on Cancer. (1973). IARC Working Group on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man (Vol. 3). *Certain polycyclic aromatic hydrocarbons and heterocyclic compounds*, ISBN: 978-92-832-1203-4

International Agency for Research on Cancer. (1983). Polynuclear aromatic compounds, part 1, chemical, environmental, and experimental data. *IARC Monographs on the Evaluation of*

International Agency for Research on Cancer. (2010). *Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures* (Vol. 92). IARC Press. ISBN: 978 92 832 1292 8

Iuvone, P. M., Tosini, G., Pozdeyev, N., Haque, R., Klein, D. C., & Chaurasia, S. S. (2005). Circadian clocks, clock networks, arylalkylamine N-acetyltransferase, and melatonin in the retina. *Progress in retinal and eye research*, 24(4), 433-456.

Jacques, C., Perdu, E., Duplan, H., Jamin, E. L., Canlet, C., Debrauwer, L., ... & Zalko, D. (2010). Disposition and biotransformation of 14C-benzo (a) pyrene in a pig ear skin model: ex vivo and in vitro approaches. *Toxicology letters*, 199(1), 22-33.

Jiang, H., Gelhaus, S. L., Mangal, D., Harvey, R. G., Blair, I. A., & Penning, T. M. (2007). Metabolism of benzo [a] pyrene in human bronchoalveolar H358 cells using liquid chromatography–mass spectrometry. *Chemical research in toxicology*, 20(9), 1331-1341.

Jin, L., Wang, Z., & Qi, X. (2018). Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: Case series and a review of the literature. *Medicine*, 97(52).

JOCE, 2004. Commission Directive 2004/73/EC, 29th time Council directive 67/548EEC. Official Journal of the European Communities.

Jordan, M. A., Thrower, D., & Wilson, L. (1991). Mechanism of inhibition of cell proliferation by Vinca alkaloids. *Cancer research*, 51(8), 2212-2222.

Jung, E. H., Hwang, J. S., Kwon, M. Y., Kim, K. H., Cho, H., Lyoo, I. K., ... & Han, I. O. (2016). A tryptamine-paeonol hybridization compound inhibits LPS-mediated inflammation in BV2 cells. *Neurochemistry international*, 100, 35-43.

Kamaraj, S., Ramakrishnan, G., Anandakumar, P., Jagan, S., & Devaki, T. (2009). Antioxidant and anticancer efficacy of hesperidin in benzo (a) pyrene induced lung carcinogenesis in mice. *Investigational New Drugs*, 27(3), 214-222.

Kasala, E. R., Bodduluru, L. N., Barua, C. C., Sriram, C. S., & Gogoi, R. (2015). Benzo (a) pyrene induced lung cancer: role of dietary phytochemicals in chemoprevention. *Pharmacological Reports*, 67(5), 996-1009.

Kasala, E. R., Bodduluru, L. N., Barua, C. C., Sriram, C. S., & Gogoi, R. (2015). Benzo (a) pyrene induced lung cancer: role of dietary phytochemicals in chemoprevention. *Pharmacological Reports*, 67(5), 996-1009.

Kelland, L. (2007). The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 7(8), 573-584.

Khalil, E. M., De Angelis, J., & Cole, P. A. (1998). Indoleamine analogs as probes of the substrate selectivity and catalytic mechanism of serotonin N-acetyltransferase. *Journal of Biological Chemistry*, 273(46), 30321-30327

Khan, M., Maryam, A., Shakir, H. A., Qazi, J. I., & Li, Y. (2018). Baohuoside I Inhibits Benzo (a) Pyrene-Induced Metastasis in A549 Lung Cancer Cells by Modulating STAT3 and EMT. *Pakistan Journal of Zoology*, 50(6), 2357-2365.

Khan, Y. S., & Lynch, D. T. (2018). Histology, Lung.

Kierszenbaum, A. L. (2006). *Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique*. De Boeck Supérieur.

Kim, J., Koo, S. I., & Noh, S. K. (2012). Green tea extract markedly lowers the lymphatic absorption and increases the biliary secretion of <sup>14</sup>C-benzo [a] pyrene in rats. *The Journal of nutritional biochemistry*, 23(8), 1007-1011.

Klein David, C. (2007). Arylalkylamine N-Acetyltransferase:“the Timezyme”/David C. Klein. *The journal of biological chemistry*, 282(7), 4233-4237.

- Le Chevalier, T., Brisgand, D., Douillard, J. Y., Pujol, J. L., Alberola, V., Monnier, A., ... & Cigolari, S. (1994). Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *Journal of Clinical Oncology*, *12*(2), 360-367
- Leuenberger P. [Clinical importance of non-respiratory functions of the lung]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1983 Jul 23;113(29):1006-10.
- Lin, X., Okuda, T., Holzer, A., & Howell, S. B. (2002). The copper transporter CTR1 regulates cisplatin uptake in *Saccharomyces cerevisiae*. *Molecular pharmacology*, *62*(5), 1154-1159.
- Makiuchi, T., Sobue, T., Kitamura, T., Sawada, N., Iwasaki, M., Yamaji, T., ... & Tsugane, S. (2018). Smoking, alcohol consumption, and risks for biliary tract cancer and intrahepatic bile duct cancer. *Journal of epidemiology*, JE20180011.
- Mao, C., Wang, M., Qian, B., Ouyang, L., Shi, Y., Liu, N., ... & Liu, W. (2018). Aryl hydrocarbon receptor activated by benzo (a) pyrene promotes SMARCA6 expression in NSCLC. *American journal of cancer research*, *8*(7), 1214.
- Martindale, J. L., & Holbrook, N. J. (2002). Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival. *Journal of cellular physiology*, *192*(1), 1-15.
- Matar, P., Rozados, V. R., Binda, M. M., Roggero, E. A., Bonfil, R. D., & Scharovsky, O. G. (1999). Inhibitory effect of Lovastatin on spontaneous metastases derived from a rat lymphoma. *Clinical & experimental metastasis*, *17*(1), 25-32.
- Mathe, G., & Reizenstein, P. (1985). Phase I pharmacologic study of a new Vinca alkaloid: navelbine. *Cancer letters*, *27*(3), 285-293.
- Mehta, R., Meredith-Brown, M., & Cohen, G. M. (1979). Metabolism and covalent binding of benzo [a] pyrene in human peripheral lung. *Chemico-biological interactions*, *28*(2-3), 345-358.
- Moolgavkar, S. H., Holford, T. R., Levy, D. T., Kong, C. Y., Foy, M., Clarke, L., ... & Feuer, E. J. (2012). Impact of reduced tobacco smoking on lung cancer mortality in the United States during 1975–2000. *Journal of the National Cancer Institute*, *104*(7), 541-548.

Moore, K. L., & Dalley, A. F. (2018). *Clinically oriented anatomy*. Wolters kluwer india Pvt Ltd.]

Moreau, M., Ayotte, P., & Bouchard, M. (2015). Kinetics of diol and hydroxybenzo [a] pyrene metabolites in relation to DNA adduct formation and gene expression in rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 78(12), 725-746.

N-acetyltransferases in the sea bass *Dicentrarchus labrax*: two-ones for one two. *Journal of pineal research*, 59(3), 354-364.

Ohkura, H., Garcia, M. A., & Toda, T. (2001). Dis1/TOG universal microtubule adaptors-one MAP for all?. *Journal of cell science*, 114(21), 3805-3812.

Paulin, C. H., Cazaméa-Catalan, D., Zilberman-Peled, B., Herrera-Perez, P., Sauzet, S., Magnanou, E., ... & Besseau, L. (2015). Subfunctionalization of arylalkylamine

Pena, A. M. (2006). *Génération de seconde harmonique par le collagène et application à l'étude de fibroses par microscopie multiphoton* (Doctoral dissertation, Ecole Polytechnique X).

Penning, T. M. (2014). Human aldo-keto reductases and the metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Chemical research in toxicology*, 27(11), 1901-1917.

Penning, T. M. (2017). Genotoxicity of ortho-quinones: reactive oxygen species versus covalent modification. *Toxicology research*, 6(6), 740-754.

Penning, T. M. (Ed.). (2011). *Chemical carcinogenesis*. Springer Science & Business Media.

Person, A., & Mintz, M. L. (2006). Anatomy and physiology of the respiratory tract. In *Disorders of the Respiratory Tract* (pp. 11-15). Humana Press.)

Poirier, V. J., Burgess, K. E., Adams, W. M., & Vail, D. M. (2004). Toxicity, dosage, and efficacy of vinorelbine (Navelbine) in dogs with spontaneous neoplasia. *Journal of veterinary internal medicine*, 18(4), 536-539.

Prior, I. A., Lewis, P. D., & Mattos, C. (2012). A comprehensive survey of Ras mutations in cancer. *Cancer research*, 72(10), 2457-2467.)

- Procházková, J., Strapáčová, S., Svržková, L., Andryšák, Z., Hýžd'álová, M., Hrubá, E., ... & Machala, M. (2018). Adaptive changes in global gene expression profile of lung carcinoma A549 cells acutely exposed to distinct types of AhR ligands. *Toxicology letters*, 292, 162-174.
- Prokopec, S. D., Pohjanvirta, R., Mahiout, S., Pettersson, L., & Boutros, P. C. (2019). Transcriptomic impact of IMA-08401, a novel AHR agonist resembling laquinimod, on rat liver. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1370.
- Reiter, R. J., Calvo, J. R., & Karbownik, M. (2001). Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Alternative Medicine Review*, 6(3), 344-344.
- Rosenberg, B., Van Camp, L., & Krigas, T. (1965). Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, 205(4972), 698-699.
- Rouet, P., Alexandrov, K., Markovits, P., Frayssinet, C., & Dansette, P. M. (1981). Metabolism of benzo [a] pyrene by brain microsomes of fetal and adult rats and mice. Induction by 5, 6 benzoflavone, comparison with liver and lung microsomal activities. *Carcinogenesis*, 2(9), 919-926.
- Sar, D., Kim, B., Ostadhosseini, F., Misra, S. K., & Pan, D. (2018). Revisiting Polyarenes and Related Molecules: An Update of Synthetic Approaches and Structure-Activity-Mechanistic Correlation for Carcinogenesis. *The Chemical Record*, 18(6), 619-658.
- Seeley, RR, Stephens, TD, Tate, P. Essentials of anatomy and physiology. 6<sup>th</sup> eds. Mc Graw-Hill, 2006
- Shahid, A., Ali, R., Ali, N., Hasan, S. K., Rashid, S., Majed, F., & Sultana, S. (2016). Attenuation of genotoxicity, oxidative stress, apoptosis and inflammation by rutin in benzo (a) pyrene exposed lungs of mice: plausible role of NF-κB, TNF-α and Bcl-2. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 13(1), 17-29.
- Shen, D. W., Pouliot, L. M., Hall, M. D., & Gottesman, M. M. (2012). Cisplatin resistance: a cellular self-defense mechanism resulting from multiple epigenetic and genetic changes. *Pharmacological reviews*, 64(3), 706-721.
- Shi, Q., Boots, A. W., Maas, L., Veith, C., van Kuijk, K., Haenen, G. R., ... & Van Schooten, F. J. (2017). Effect of interleukin (IL)-8 on benzo [a] pyrene metabolism and DNA damage in human lung epithelial cells. *Toxicology*, 381, 64-74.

Shinde, R., & McGaha, T. L. (2018). The aryl hydrocarbon receptor: connecting immunity to the microenvironment. *Trends in immunology*, 39(12), 1005-1020.

Siddens, L. K., Bunde, K. L., Harper Jr, T. A., McQuistan, T. J., Löhr, C. V., Bramer, L. M., ... & Baird, W. M. (2015). Cytochrome P450 1b1 in polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH)-induced skin carcinogenesis: Tumorigenicity of individual PAHs and coal-tar extract, DNA adduction and expression of select genes in the Cyp1b1 knockout mouse. *Toxicology and applied pharmacology*, 287(2), 149-160.

Silverthorn, D. U. (2007). *Physiologie humaine: une approche intégrée*. Pearson Education France.

Silverthorn, D. U. (2007). *Physiologie humaine: une approche intégrée*. Pearson Education France.

Smit, E., Caiment, F., Piepers, J., Kleinjans, J. C., & van den Beucken, T. (2018). Translational regulation is a key determinant of the cellular response to benzo [a] pyrene. *Toxicology letters*, 295, 144-152.

Sørensen, P., Høyer, M., Jakobsen, A., Malmström, H., Havsteen, H., & Bertelsen, K. (2001). Phase II study of vinorelbine in the treatment of platinum-resistant ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*, 81(1), 58-62

Suki, B., Sato, S., Parameswaran, H., Szabari, M. V., Takahashi, A., & Bartolák-Suki, E. (2013). Emphysema and mechanical stress-induced lung remodeling. *Physiology*, 28(6), 404-413.

*the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, IARC Scientific Publications*, 32, 33-451. ISBN 92832 12320.

Uno, S., & Makishima, M. (2009). Benzo[a] pyrene toxicity and inflammatory disease. *Current Rheumatology Reviews*, 5(4), 266-271.

Uno, S., Nebert, D. W., & Makishima, M. (2018). Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) protects against nonalcoholic fatty liver disease caused by Western diet containing benzo [a] pyrene in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 113, 73-82.

Vaněček, J. (1988). Melatonin binding sites. *Journal of neurochemistry*, 51(5), 1436-1440.

- Vanecek, J. (1998). Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiological reviews*, 78(3), 687-721.
- Variol, P., Nguyen, L., Tranchand, B., & Puozzo, C. (2002). A simultaneous oral/intravenous population pharmacokinetic model for vinorelbine. *European journal of clinical pharmacology*, 58(7), 467-476.
- Vázquez-Gómez, G., Rocha-Zavaleta, L., Rodríguez-Sosa, M., Petrosyan, P., & Rubio-Lightbourn, J. (2018). Benzo [a] pyrene activates an AhR/Src/ERK axis that contributes to CYP1A1 induction and stable DNA adducts formation in lung cells. *Toxicology letters*, 289, 54-62.
- Waller, J. A. (1974). Injury in aged. Clinical and epidemiological implications. *New York state journal of medicine*, 74(12), 2200-2208.
- Wang, C., Dai, Y., Feng, G., He, R., Yang, W., Li, D., ... & Tan, L. (2011). Addition of porphyrins to cigarette filters to reduce the levels of benzo [a] pyrene (B [a] P) and tobacco-specific N-nitrosamines (TSNAs) in mainstream cigarette smoke. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(13), 7172-7177.
- Watchie, J. (2009). *Cardiovascular and Pulmonary Physical Therapy-E-Book: A Clinical Manual*. Elsevier Health Sciences.
- Wild, D., Nayak, U. S., & Isaacs, B. (1981). Prognosis of falls in old people at home. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 35(3), 200-204.
- World Health Organization. (2014). Standard operating procedure for determination of tobacco-specific nitrosamines in mainstream cigarette smoke under ISO and intense smoking conditions.
- Wozniak, A. J. (1999, October). Single-agent vinorelbine in the treatment of non-small cell lung cancer. In *Seminars in oncology* (Vol. 26, No. 5 Suppl 16, pp. 62-6).
- Yang, H., Zhang, H., Pan, T., Wang, H., & Wang, Y. (2018). Benzo (a) pyrene promotes migration, invasion and metastasis of lung adenocarcinoma cells by upregulating TGIF. *Toxicology letters*, 294, 11-19.
- Yang, Y., Griffiths, W. J., Midtvedt, T., Sjövall, J., Rafter, J., & Gustafsson, J. Å. (1999). Characterization of conjugated metabolites of benzo [a] pyrene in germ-free rat urine by

liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry. *Chemical research in toxicology*, 12(12), 1182-1189.

Yang, Y., Sjövall, J., Rafter, J., & Gustafsson, J. Å. (1994). Characterization of neutral metabolites of benzo [a] pyrene in urine from germfree rats. *Carcinogenesis*, 15(4), 681-687.

Zapletal, O., Procházková, J., Dubec, V., Hofmanová, J., Kozubík, A., & Vondráček, J. (2019). Butyrate interacts with benzo [a] pyrene to alter expression and activities of xenobiotic metabolizing enzymes involved in metabolism of carcinogens within colon epithelial cell models. *Toxicology*, 412, 1-11.

Zelek, L., Barthier, S., Riofrio, M., Fizazi, K., Rixe, O., Delord, J. P., ... & Spielmann, M. (2001). Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer*, 92(9), 2267-2272.

## Résumé

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer d'une part, la toxicité pulmonaire (inflammation et cancer) induite par le benzo[a]pyrène (B[a]P) (100mg/kg) *in vivo* sur des souris *Swiss albinos*, et d'autre part l'effet de la N-acétyltryptamine un dérivé de tryptophane contre cette toxicité.

Après avoir injecter du B[a]P aux animaux et les laisser pendant 16 semaines, cela a provoqué une inflammation chronique. Selon les résultats de l'étude des coupes histologiques de cellules pulmonaires des souris ont montrés une diminution marquée par observation microscopique des cellules macrophages et des monocytes pour les souris traités pae le N-acétyltryptamine. Sachant que cette substance est de la famille des tryptophanes à laquelle appartient la mélatonine et tryptamine, qu'ils ont un effet stimulants sur la synthèse, la sécrétion et la libration médiateurs chimiques anti-inflammatoires ou ces médiateurs chimique stimulent les cellules pour inhibes l'inflammation, le N-acétyltryptamine peut avoir un rôle similaire. Les résultats de l'étude peuvent être considérés comme un anti-inflammatoire, ou plutôt un stimulateur qui active les cellules anti-inflammatoires qui sont intensément pendant l'inflammation et diminuent avec le début de sa fin jusqu'à ce qu'elle disparaisse et soit complètement absente.

TOUMI Mouad

KALKAL Aridj Norhane

Thème: **Etude *in vivo* de l'effet de la N-Acétyltryptamine sur la toxicité des poumons induite par le Benzo(a)pyrene**

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée

**ملخص**

يعتبر البنزوانثرو-أ-بيران (A)-Pyrene (B(a)P) مركب هيدروكربون عطري متعدد الحلقات واحد من مسببات بعض الأمراض التأكسدية والأمراض الالتهابية في الرئة. بحيث بعد امتصاصه من قبل أغشية الخلايا، تحفز إنزيمات الأكسدة والإرجاع les oxydoréductases تحويله و تقليل تأثيره التأكسدي، ولكن تراكمه و مشتقاته في الخلايا الرئوية يحدث خلل في نظام مولدات التأكسد/مضادات الأكسدة، وإفراز وسائط الالتهاب les médiateurs d'inflammation. هدفت هذه الدراسة في الجسم الحي تأثير N- acétyl-Tryptamine ضد التهاب الرئة بعد إعطاء جرعات من B (A) P للفئران. حيث أظهرت نتائج الدراسة النسيجية للرئتين أن هذا المركب الكيميائي ذو فعالية مقارنة بالعلاجات التي تم اختبارها cisplatine et vinorelbine يقلل من حدة الالتهاب المزمن وتجديد بناء النسيج الرئوي

**الكلمات المفتاحية** بنزو- (أ) -بيرين ، التهاب في الرئتين ، ن-أسيتيل-تريبتامين ، سيسبلاطين ، فينوريلبين

**Résumé**

Hydrocarbure aromatique polycyclique Benzo-(a)-pyrène B(a)P est une cause de stress oxydatif et des maladies inflammatoires dans les poumons. Après leur absorption par les membranes cellulaires, les enzymes oxydoréductase catalysent leur transformation, mais une accumulation élevée de B(a)P et de leurs dérivés dans les cellules pulmonaires induit un désordre pro-oxydant/antioxydant et génère production des médiateurs inflammatoires. La présente étude examine *in vivo* l'effet de la N-acétyl-tryptamine contre l'inflammation des poumons après l'administration de B(a)P chez la souris. Les résultats de l'étude histologique des poumons ont montré que les traitements testés (cisplatine et vinorelbine, Nacétyl-tryptamine) réduisent la sévérité de l'inflammation chronique et régénèrent la construction du tissu pulmonaire.

**Mots clés :** Benzo-(a)-pyrene, inflammation dans les poumons, N-acétyl-tryptamine, Cisplatine, Vinorelbine.

**Abstrac**

Polycyclic aromatic hydrocarbon Benzo-(a)-pyrene B(a)P is one cause of oxidative stress and inflammatory disease in the lung. After their absorption by cell membranes, oxidoreductase enzymes catalyse thier transformation, but a heigh accumulalation of B(a)P and thiers derivates in pulmonary cells induce proxidant/antioxydant disorder and generate inflammatory mediators production. The present study examine *in vivo* the effect of the Nacetyl-tryptamine against inflammation of lung after B(a)P administration in mice. The results of histological study of lungs shown that tested treatments (cisplatine and vinorelbine, Nacetyl-tryptamine) reduce the severty of the chronic inflammation and regenerate the pulmonary tissu construction.

**Keywords:** Benzo-(a)-pyrene- N-acetyl-tryptamine- inflammation of lung - Cisplatine , Vinorelbine.

**Laboratoire :** Laboratoire de biochimie appliquée UFM-Constantine 1

**Jury d'évaluation :**

<b>Présidente :</b>	Mme. Guendouze A	Maitre de conférences B UFM-Constantine 1
<b>Examineur:</b>	Mr. Mokrani E.H.	Maitre de conférences B UFM-Constantine 1
<b>Encadreur :</b>	Mme. Teniou S.	Maitre assistante A UFM-Constantine 1