

## ACTIVITES CYTOTOXIQUES ET APOPTOTIQUES DE GIGANTEOSIDES D ET E ISOLES DE *CEPHALARIA GIGANTEA*.

Pascal Gerkens<sup>1</sup>, Nino Tabatadze, Michel Frederich<sup>4</sup>, Vakhtang Mshvildadze<sup>2</sup>, G. Dekanosidze<sup>2</sup>, Guy Balansard<sup>3</sup>, Riad Elias<sup>3</sup>, Luc Angenot<sup>4</sup>, Olivier Jolois<sup>5</sup>, Marie-Claire De Pauw-Gillet<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Laboratoire d' Histologie -Cytologie (CRCE), Université de Liège, Institut d' Anatomie, rue de Pitteurs 20 B-4020 Liège, Belgique ; <sup>2</sup>Institute of Pharmacochemistry, Academy of Sciences of Georgia, 36, st P. Sarajishvili, 380059 Tbilisi, Georgia ; <sup>3</sup> Laboratoire de Phamacognosie, Université de la Méditerranée, 27 Bd. Jean Moulin, F-13385 Marseille cedex 5, France ; <sup>4</sup> Laboratoire de Pharmacognosie (CPSNS), Institut de Pharmacie, Université de Liège, C.H.U. -Tour 4- (B36), Avenue de l'hopital 1, B-4000 Liège 1, Belgique; <sup>5</sup> Laboratoire d'Histologie humaine, Université de Liège, Institut d' Anatomie, rue de Pitteurs 20 B-4020 Liège, Belgique.

*Cephalaria gigantea* L. (Dipsacaceae) est une plante vivace avec des capitules jaunes ou crèmes qui pousse au Nord et Nord-est de l'Anatolie (Turquie). Les plantes du genre *Cephalaria* sont traditionnellement utilisées pour différentes activités : hypothermique, calmante, relaxante et anti-infectieuse. Des études antérieures ont mis en évidence dans certaines espèces la présence de composés tels que: alcaloïdes, flavonoïdes, iridoïdes et saponines triterpéniques.

Deux saponines monodesmosidiques ont été isolées de *Cephalaria gigantea*: les gigantéosides D (à aglycone du type acide oléanolique) et E (à génine du type hédéragénine). L'activité cytotoxique a été analysée sur les cellules humaines MEL-5 (mélanome) et HL-60 (leucémie), ainsi que sur les cellules du mélanome B16 de souris. Les tests métaboliques (MTT, WST1) ont montré une diminution de la survie des différentes lignées en fonction de la concentration et du temps de traitement. L'activité de ces substances sur les membranes cytoplasmiques a été confirmée par un test mesurant la libération de lactate déshydrogénase (test LDH) dans le milieu de culture et par l'observation au microscope électronique à balayage de pores au niveau de la membrane plasmique.

Il est apparu que les lignée humaines étaient plus sensibles que les cellules B16. De plus, des capacités d'induction d'apoptose des gigantéosides D et E sur HL-60 ont été mises en évidence par l'observation de corps apoptotiques ainsi que par cytométrie en flux (pic sub-G1 et double marquage à l'Annexine V- FITC et iodure de propidium).

Les deux saponines testées présentent une activité cytotoxique analogue aux autres monodesmosides possédant une génine de type oléique ou hédéragénine. La plupart des effets observés (formation de vacuoles intracytoplasmiques, de pores et libération de LDH) ne sont pas spécifiques. Les saponines sont connues pour modifier la perméabilité des membranes, ce qui peut faciliter la pénétration cellulaire de composés actifs. Les saponines ne sont pas encore utilisées en chimiothérapie, même si certaines d'entre elles telles que cyclamine, primulasaponine, ou alpha-hédérine ont des propriétés anti-prolifératives vis-à-vis des cellules cancéreuses. Le potentiel thérapeutique des saponines en tant qu'inducteurs d'apoptose dans les leucémies suggère une voie métabolique particulière pour la drogue avant de tuer les cellules. Il reste à démontrer si ces substances ont des activités antimutagènes et/ou si elles peuvent augmenter la pénétration des composés actifs dans les cellules.