STUDY THE EFFECT OF SOME GENOTOXIC AGENTS AND THE PROTECTIVE ACTION OF VITAMIN E AT THE MOLECULAR LEVEL

By

Maged Ibrahim Ibrahim Abu-Zeid
B.Sc. Agric. Sci. (Genetics and Genetic Engineering), Fac. Agric., Zagazig Univ., Egypt, 2003.

THESIS
Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of

MASTER OF SCIENCE

In

Agricultural Sciences
(Genetics)

Department of Genetics
Faculty of Agriculture
Cairo University
EGYPT

2009

APPROVAL SHEET

STUDY THE EFFECT OF SOME GENOTOXIC AGENTS AND THE PROTECTIVE ACTION OF VITAMIN E AT THE MOLECULAR LEVEL

M.Sc. Thesis

By

Maged Ibrahim Ibrahim Abu-Zeid

B.Sc. Agric. Sci. (Genetics and Genetic Engineering), Fac. Agric., Zagazig Univ., Egypt, 2003.

Approved by:

Dr. AHMED ABDL-SALAM MAHMOUD……
Professor of Genetics, Fac. Agric., Zagazig University.

Dr. SAWSAN SAMY YOUSSEF……
Professor of Genetics, Fac. Agric., Cairo University.

Dr. MONA HASHEM HUSSEIN ……
Professor of Genetics, Fac. Agric., Cairo University.

Date: 6 /7 /2009

SUPERVISION SHEET

STUDY THE EFFECT OF SOME GENOTOXIC AGENTS AND THE PROTECTIVE ACTION OF VITAMIN E AT THE MOLECULAR LEVEL

M.Sc. Thesis

By

Maged Ibrahim Ibrahim Abu-Zeid

B.Sc. Agric. Sci. (Genetics and Genetic Engineering), Fac. Agric., Zagazig Univ., Egypt, 2003.

SUPERVISION COMMITTEE

Dr. MONA HASHEM HUSSEIN
Professor of Genetics, Fac. Agric., Cairo University.

Dr. REDA ABDL-HALEM MOGHAIEB
Associate Professor of Genetics, Fac. Agric., Cairo University.

Dr. ZAKARIA AHMED TELEB
Research Professor of Biochemistry and Molecular Biology, National Organization for Drug Control and Research, Ministry of Health.

DEDICATION

I dedicate this work to whom my heart felt thanks; to my parents and brothers Amr, Sherif and my sister Mohga for all the support they lovely offered along the period of my post graduation.

ACKNOWLEDGEMENT

First of all, my greatest thanks to GOD, the source of knowledge, for helping me through this work.

I wish to express my sincere thanks, deepest gratitude and appreciation to ***Dr. Mona H. Hussein,*** *Professor of Genetics and* ***Dr. Reda A. Moghaieb****, Ass. Prof. of Genetics, Faculty of Agriculture, Cairo University for suggesting, solving the problems, supervision and their guidance through the course of study.*

Sincere thanks to ***Dr. Zakaria A. Teleb****, Professor of Biochemistry and Molecular Biology, NODCAR for his kindness supervision, suggesting and solving the problems.*

Grateful thanks to ***Dr. Hashem A. Hussein,*** *Professor of Genetics and* ***Dr. Haggag S. Zein,*** *lecturer of Genetics, Faculty of Agriculture, Cairo University, for their helps and supporting me.*

Grateful thanks to ***Dr. Saadia E. Hafez*** *and* ***Dr. Ahmed H. Mekkawy*** *Histopathology Department, NODCAR, for their help, great advice and supporting me.*

Grateful appreciation is also extended to ***Dr. Nermein Z. Ahmed*** *in Molecular Drug Evaluation, NODCAR for helping me and unlimited efforts. Many thanks to my colleagues and all staff members, especially* ***Dr. Inas M. Ahmed*** *at Molecular Drug Evaluation Department, NODCAR.*

Many thanks to Academic for Scientific Research and Technology, Ministry of High Education and Scientific Research for supporting me.

Name of Candidate: Maged Ibrahim Ibrahim Abu-Zeid **Degree:** M.Sc.
Title of Thesis: Study the Effect of Some Genotoxic Agents and the Protective Action of Vitamin E at the Molecular Level
Supervisors: Dr. Mona Hashem Hussein, Dr. Reda Abdl-Halem Moghaieb and Dr. Zakaria Ahmed Teleb
Department: Genetics **Approval:** 6/٧/2009

ABSTRACT

This study was aimed to investigate the genotoxicity and hepatotoxicity of anticancer drugs cis-diamminedichloro platinum (CDDP) (10 mg/kg b.w.) and vinblastine sulphate (VLB) (4.55 mg/kg b.w) alone and the protective action of vitamin E (500 mg/kg b.w.) in Ehrlich ascites tumor bearing female mice. The results illustrated that the treatment of CDDP and VLB alone decreased the body and liver weights. Serum protein banding patterns by SDS-PAGE were changed significantly between treatments. Also, these drugs increased the enzymes activity of ALP and ACP in serum. GST, ACP, β-NAG activities were increased. GSH content, total protein and DNA concentrations were reduced in liver homogenate compared to the control. CDDP and VLB increased the percentage of structural and numerical aberrations of chromosomes of bone marrow cells.

On the other hand, in combination with vit. E resulted in changing of serum protein banding patterns by SDS-PAGE. Decreasing the enzymes activity of ALP and ACP in serum. GST, ACP, β-NAG activities were decreased. GSH content, total protein and DNA concentrations were enhanced in liver homogenate compared to the control. Decreasing the percentage of structural and numerical aberrations of chromosomes of bone marrow cells was observed upon treatments.

Key words. Cisplatin, Vinblastine, Vitamin E, Oxidative stress, Chromosomal aberrations

دراسة التأثير السمي الوراثي لبعض الأدوية والفعل الوقائي لفيتامين هـ على المستوى الجزيئي

رسالة مقدمة من

ماجد إبراهيم إبراهيم أبوزيد

بكالوريوس العلوم الزراعية (وراثة وهندسة وراثية)- كلية الزراعة – جامعة الزقازيق،٢٠٠٣

للحصول على

درجة الماجستير

في

العلوم الزراعية
(وراثة)

قســـــم الوراثة
كليـــــة الزراعـــة
جـامعــة القــاهرة
مصـــــــر

٢٠٠٩

دراسة التأثير السمي الوراثي لبعض الأدوية والفعل الوقائي لفيتامين هـ على المستوى الجزيئي

رسالة ماجستير
في العلوم الزراعية
(وراثة)

مقدمة من

ماجد إبراهيم إبراهيم أبوزيد
بكالوريوس العلوم الزراعية (وراثة وهندسة وراثية)- كلية الزراعة – جامعة الزقازيق،٢٠٠٣

لجنة إجازة الرسالة:

د. أحمد عبد السلام محمود .....
أستاذ الوراثة – كلية الزراعة – جامعة الزقازيق

د. سوسن سامى يوسف.....
أستاذ الوراثة – كلية الزراعة – جامعة القاهرة

د. منى هاشم حسين.....
أستاذ الوراثة – كلية الزراعة – جامعة القاهرة

التاريخ: ٢٠٠٩/٧/٦

دراسة التأثير السمي الوراثي لبعض الأدوية والفعل الوقائي لفيتامين هـ على المستوى الجزيئي

رسالة ماجستير
في العلوم الزراعية
(وراثة)

مقدمة من

ماجد إبراهيم إبراهيم أبوزيد

بكالوريوس العلوم الزراعية (وراثة وهندسة وراثية)- كلية الزراعة – جامعة الزقازيق،٢٠٠٣

لجنة الإشراف

الدكتور/ منى هاشم حسين
أستاذ الوراثة - كلية الزراعة - جامعة القاهرة

الدكتور/ رضا عبد الحليم مغيب
أستاذ الوراثة المساعد - كلية الزراعة - جامعة القاهرة

الدكتور/ زكريا أحمد طلب
أستاذ باحث الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية
الهيئة القومية للرقابة والبحوث الدوائية-وزارة الصحة

اسم الطالب: ماجد إبراهيم إبراهيم أبوزيد **الدرجة:** الماجستير

عنوان الرسالة: دراسة التأثير السمي الوراثي لبعض الأدوية و الفعل الوقائي لفيتامين هـ على المستوى الجزيئي

المشرفون : **الدكتور :** منى هاشم حسين
الدكتور : رضا عبد الحليم مغيب
الدكتور : زكريا أحمد طلب

قسم: الوراثة **تاريخ منح الدرجة:** ٢٠٠٩/٧/٦

المستخلص العربي

تهدف هذه الدراسة إلى معرفة التأثير السمى الوراثى (التغيرات الكروموسومية) والكبدى والكلوى للأدوية المضادة للسرطان مثل Cisplatin بتركيز(١٠ مجم/كجم من وزن الجسم) وVinblastine بتركيز (٤.٥٥ مجم/كجم من وزن الجسم) كل على حده بالإضافة إلى المعاملة بفيتامين هـ (٥٠٠ مجم / كجم من وزن الجسم) فى الفئران الإناث الصغيرة البيضاء الحاملة لخلايا Ehrlich ascites tumor.

أوضحت النتائج أن المعاملة CDDP وVLB كل على حده ادى إلى إنخفاض فى وزن الجسم والكبد وكذلك تركيز DNA المنكسر الخاص بأنسجة الكبد وعدم وجود تغيرات جوهرية فى حزم البروتين الخاصة بالكبد بين المعاملات، وزيادة نسبة التغيرات الكروموسومية العددية والتركيبية لخلايا نخاع العظام. أيضا أدت هذه المعاملة إلى حدوث تغيرات فى حزم بروتين السيرم وزيادة نشاط كل من إنزيم ACP و ALP فى السيرم. كذلك إنخفاض تركيز كل من البروتين و GSH كذلك زيادة فى النشاط الإنزيمى لكل من GSTو ACP وβ-NAG فى متجانس الكبد مقارنة بالمجموعة الضابطة.

أما عند المعاملة بهذه الأدوية مع فيتامين هـ فأدت إلى تحسن بسيط فى وزن الجسم وكذلك زيادة تركيز DNA وفصله على جيل الأجاروز وتقليل نسبة التغيرات الكروموسومية العددية والتركيبية لخلايا نخاع العظام. بالإضافة إلى حدوث تغيرات فى حزم بروتين السيرم وإنخفاض نشاط كل من إنزيم ACP و ALP فى السيرم ، كذلك زيادة تركيز كل من البروتين و GSH كذلك إنخفاض فى النشاط الإنزيمى لكلا من GST و ACP وβ-NAG فى متجانس الكبد مقارنة بالمجموعة الضابطة.

الكلمات الدالة: السسبلاتين، الفنبلاستين، فيتامين هـ، الضغط التأكسدى، التغيرات الكروموسومية.

Cairo
Univ.

Fac.
Agric.

Maged I. I. Abu-Zeid

M.Sc.

2009

استمارة معلومات الرسائل التى تمت مناقشتها

الكلية / المعهد : **الزراعة** **القسم :** الوراثة

١ - **الدرجة العلمية :** ماجستير [✓] دكتوراه [ ]

٢ - **بيانات الرسالة :**

عنوان الرسالة باللغة العربية :

دراسة التأثير السمي الوراثي لبعض الأدوية والفعل الوقائي لفيتامين هـ على المستوى الجزيئي

عنوان الرسالة باللغة الأجنبية:

Study the effect of some genotoxic agents and the protective action of vitamin E at the molecular level

التخصص الدقيق : الوراثة

تاريخ المناقشة :٢٠٠٩/٧/٦

٣ - **بيانات الطالب :**

الاسم : ماجد إبراهيم إبراهيم ابوزيد الجنسية : مصرى النـوع : ذكر

العنوان: ش. الحفنى-ش. الحرية-ميت غمر-الدقهلية رقم التليفون : ٦٩١٣٧٨٦- ٠٥٠

جهة العمل:الهيئة القومية للرقابة والبحوث الدوائية رقم الفاكس :٣٥٨٥٥٥٨٢

البريد الإلكترونى :genome97@gmail.com/ genome2010@yahoo.com

٤ - **المشرفون على الرسالة :**

الاسم	القسم	الكلية	الجامعة
١- ا.د. منى هاشم حسين	الوراثة	الزراعة	القاهرة
٢- ا.د.م. رضا عبد الحليم مغيب	الوراثة	الزراعة	القاهرة
٣- ا.د. زكريا أحمد طلب	الهيئة القومية للرقابة والبحوث الدوائية		

٥ - <u>مستخلص الرسالة (Abstract)</u>

٥ - ١ باللغة العربية : بشرط ألا يزيد عن ٧ أسطر

(**الكلمات الدالة** : السسبلاتين، الفنبلاستين، فيتامين هـ، الضغط التأكسدى، التغيرات الكروموسومية)

أدت المعاملة بالسسبلاتين، الفنبلاستين إلى زيادة نشاط كل من إنزيم ACP و ALP فى السيرم و زيادة نشاط GST و ACP وβ-NAG فى متجانس الكبد. كذلك إنخفاض تركيز كل من البروتين و GSH وDNA فى متجانس الكبد وزيادة التغيرات الكروموسومية. مع إستخدام فيتامين هـ فقد قل نشاط كل من إنزيم ACP و ALP فى السيرم وإنخفاض نشاط GST و ACPوβ-NAG فى متجانس الكبد. كذلك زيادة تركيز كل من البروتين و GSH و DNA في متجانس الكبد وانخفاض التغيرات الكروموسومية.

٥ ـ ٢ باللغة الأجنبية : بشرط ألا يزيد عن ٧ أسطر

(Key Words: Cisplatin, Vinblastine, Vitamin E, Oxidative stress, Chromosomal aberrations**)**

CDDP and VLB treatment alone increased the enzymes activity of ALP and ACP in serum and GST, ACP and β-NAG. GSH content, protein and DNA concentrations were reduced in liver homogenate. Also, chromosomal aberrations were increased. Combination with vit. E resulted in decreasing the enzymes activity of ALP and ACP in serum. GST, ACP, β-NAG. GSH content, protein and DNA concentrations were enhanced in liver homogenate. Chromosomal aberrations were reduced.

٦ – **<u>أهم النتائج التطبيقية التى تم التوصل إليها</u>** :

(لا تزيد عن سطرين لكل منها)

٦ – ١ المعاملة بالأدوية المضادة للسرطان ليس هدفها فقط الخلايا السرطانية بل الخلايا السليمة أيضا. حيث أنها أدت إلى حدوث خلل وظيفى لإنزيمات السيرم والكبد.

٦ – ٢ أيضا هذه الأدوية أدت إلى تقليل المحتوى البروتينى وتكسير المادة الوراثية لخلايا الكبد وزيادة نسبة التغيرات الكروموسومية.

٦ – ٣ إستخدام فيتامين هـ مع هذه الأدوية أدى إلى تحسين وظائف إنزيمات السيرم والكبد وزيادة نشاط هذه الأدوية ضد الخلايا السرطانية.

٦ – ٤ فيتامين هـ أدى إلى زيادة المحتوى البروتينى وتقليل تكسير المادة الوراثية لخلايا الكبد ونقص نسبة التغيرات الكروموسومية.