



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

## UNIVERSITE de TLEMCEN

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

### Département de Biologie

*Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie W04144100*

#### MEMOIRE

Présenté par

**BOUMECHERA Niama et DJEB Hidayette**

En vue de l'obtention du

**Diplôme de MASTER**

En Immunologie

#### Thème

**Effet du delta-tocophérol sur le site effecteur des protéines HRas  
lors du cancer**

Soutenu le 26 juin 2023, devant le jury composé de :

<b>Président</b>	<b>BENMANSOUR Souhila</b>	<b>MAA</b>	<b>Université de Tlemcen</b>
<b>Encadrant</b>	<b>MILIANI Maroua</b>	<b>MCB</b>	<b>Université de Tlemcen</b>
<b>Examineur</b>	<b>NOUARI Wafa</b>	<b>MCB</b>	<b>Université de Tlemcen</b>

**Année universitaire 2022/2023**



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

## UNIVERSITE de TLEMCEN

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

### Département de Biologie

*Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie W04144100*

#### MEMOIRE

Présenté par

**BOUMECHERA Niama et DJEB Hidayette**

En vue de l'obtention du

**Diplôme de MASTER**

En Immunologie

Thème

**Effet du delta-tocophérol sur le site effecteur des protéines HRas  
lors du cancer**

Soutenu le 26 juin 2023, devant le jury composé de :

<b>Président</b>	<b>BENMANSOUR Souhila</b>	<b>MAA</b>	<b>Université de Tlemcen</b>
<b>Encadrant</b>	<b>MILIANI Maroua</b>	<b>MCB</b>	<b>Université de Tlemcen</b>
<b>Examineur</b>	<b>NOUARI Wafa</b>	<b>MCB</b>	<b>Université de Tlemcen</b>

**Année universitaire 2022/2023**

## Résumé

Le cancer est une maladie caractérisée par une croissance cellulaire anarchique et incontrôlée, conduisant à la formation d'une masse tumorale maligne. Des études ont démontré que les cellules cancéreuses présentent un dysfonctionnement de la protéine HRas, responsable de la croissance, de la division cellulaire et de l'apoptose, entraînant une accumulation prolongée de HRas actif. Par ailleurs, il a été prouvé que les tocophérols gamma ( $\gamma$ ) et delta ( $\delta$ ) ont un effet inhibiteur sur le cancer.

Dans notre étude, nous avons utilisé le docking moléculaire pour étudier l'effet inhibiteur du delta tocophérol sur la protéine HRas, plus précisément dans le domaine G2 du switch I où se lient les protéines effectrices RAF. La protéine a été obtenue à partir de la base de données PDB et le ligand delta tocophérol à partir de PubChem. Nous avons réalisé la modélisation et la minimisation de l'énergie du delta tocophérol en utilisant Chem 3D. Le docking moléculaire a été effectué à l'aide du programme ArgusLab et la visualisation des interactions a été réalisée avec Discovery Studio.

Les résultats de la simulation ont démontré que le delta tocophérol présente une forte affinité pour la protéine HRas, avec une énergie de liaison très faible, ce qui indique des interactions stables dans le complexe formé. Le delta tocophérol a un effet inhibiteur sur la protéine HRas dans le domaine G2 du switch I, ce qui est prometteur pour le traitement du cancer.

**Mots clés :** HRas, delta tocophérol , docking moléculaire, inhibiteur, liaison , croissance , cancer.

## **Abstract**

Cancer is a disease caused by uncontrolled and disordered cell transformation and proliferation of these cells in an anarchic and excessive way to form a malignant tumor mass. On the one hand, studies show that carcinomatous cells undergo a disorder of the HRas protein responsible for growth, division and apoptosis, by losing the ability to hydrolyze GTP and HRas remains active. On the other hand,  $\gamma$ -tocopherol and  $\delta$ -tocopherol have been proven to have a cancer inhibiting effect.

In our work, we carried out a molecular docking on the inhibitory effect of  $\delta$ -tocopherol on the HRas protein in the G2 domain in switch I where the RAF effector protein binds. The protein used was downloaded from the PDB database and the delta tocopherol ligand from PubChem, and by Chem 3D the modeling and minimization of the delta tocopherol energy was carried out. The docking study was carried out by the ArgusLab program and the visualization was done by Discovery studio.

The simulation results proved that delta tocopherol has a strong affinity for HRas with a very low binding energy, which means that the interactions stabilize the complex. Delta tocopherol has an inhibitory effect on the HRas protein in the G2 domain in switch I in cancer.

**Keywords:** HRas, delta tocopherol, molecular docking, inhibitor, binding, growth, cancer.

## ملخص

السرطان هو مرض ناتج عن تحول الخلايا غير المنضبط والمضطرب وتكاثر هذه الخلايا بطريقة فوضوية ومفرطة لتشكيل كتلة ورم خبيث. من ناحية ، تظهر الدراسات أن الخلايا السرطانية تخضع لاضطراب في بروتين ه راس المسؤول عن النمو ، الانقسام والموت الخلوي المبرمج ، بفقدان القدرة على تفكيك ثلاثي فوسفات الغوانوزين و بالتالي يبقى البروتين نشطاً. من ناحية اخرى ثبت ان غاما توكوفيرول و دلتا توكوفيرول لهما تأثير مثبت للسرطان

في عملنا ، أجرينا الالتحام الجزيئي للتأثير المثبط دلتا توكوفيرول على البروتين ه راس في المجال ج2 في التبدل 1 في مكان ارتباط بروتين المستجيب راف . تم تنزيل البروتين المستخدم. تم تنزيل البروتين المستخدم من قاعدة بيانات ب د ب و تم تنزيل دلتا توكوفيرول من بوب كام و بواسطة كام ثلاثي الابعاد تم تنفيذ نمذجة وتقليل طاقة دلتا توكوفيرول ثم تم إجراء دراسة الإرساء بواسطة برنامج ارغوزلاب وتم التصور بواسطة ديسكوفري ستوديو

أثبتت نتائج المحاكاة أن دلتا توكوفيرول لها تقارب قوي مع البروتين ه راس مع طاقة ربط منخفضة جدا ، مما يعني أن التفاعلات تثبت المعقد. دلتا توكوفيرول له تأثير مثبت على بروتين ه راس في المجال ج2 في التبدل 1 في حالة السرطان

البروتين ه راس، دلتا توكوفيرول ، الالتحام الجزيئي ، المانع ، الارتباط ، النمو ، السرطان :الكلمات المفتاحية

# Remerciement

*D'abord Le plus grand remerciement à **ALLAH** , le tout puissant pour le courage, l'espoir  
et la volonté pour réaliser ce modeste travail .*

*Au début, nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères à **Mme Miliani***

***Maroua**, maitre de conférences B au Département d'immunologie, Université Abou  
Bekr Belkaid-Tlemcen , pour avoir accepté de diriger ce travail , le suivi , sa patience ,  
ses encouragements et ses précieux conseils tout au long de la réalisation de ce mémoire .*

*Nous tenons à remercier **Mme BENMANSOUR Souhila** . maître-assistant classe A ,  
d'avoir accepté de présider le jury , soyez assurée de notre grand respect.*

*À Mme **EXAMINATRICE NOUARI Wafa** . maitre de conférences B ,d'avoir accepté  
d'examiner ce travail, soyez sûre de notre profond respect.*

# Dédicace

*Tout d'abord, je tiens à remercier DIEU, de m'avoir donné la force et le courage de mener à*

*Bien ce modeste travail.*

*Je tiens à dédier cet humble travail à :*

*A mon très chers père je voudrais te remercier pour, ton soutien, ta générosité, tes*

*Conseils, tes sacrifices illimités, ton accompagnement tout au long de mon*

*Parcours. Je suis là aujourd'hui grâce à toi.*

*A ma chère maman qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études, je te*

*Remercie pour ton amour, tes conciles, tes sacrifices, ta patience.*

*A toute ma famille.*

*A tous mes amis du long parcours scolaire et*

*Universitaire. Je n'oublierai jamais nos moments de joie et folies passés merci pour vos*

*Conseils et votre soutien durant les moments difficiles.*

*ET à toutes les personnes qui nous ont aidés de près ou de loin pour ce travail soit possible,*

*Je vous dis merci.*

**Niama**

# Dédicace

*Je tiens c'est avec grande plaisir que je dédie ce modeste travail à toutes les personnes qui*

*Nous ont aidés à faire ce travail.*

*Tout d'abord, je tiens à remercier Dieu de m'avoir donné la force et le courage de mener à*

*Bien ce travail.*

*A ma chère mère : quoi que je fasse ou que je dise je ne saurai point te remercier comme il se*

*Doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours*

*Été ma source de force pour affronter les différents obstacles.*

*A mon cher père : tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager que ce*

*Travail traduit ma gratitude et mon affection.*

*A mes grands-parents et mes frères, source de joie et de bonheur.*

*A toutes ma famille et à tous mes amis, source d'espoir et de motivation.*

**HIDAYETTE**



# Table des matières

**Résumé**

**Abstract**

**Résumé en Arabe**

**Avant-propos**

**Table des matières**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Liste des abréviations**

**Introduction**

**Chapitre 1. Revue de la littérature**

I. cancer et immunité

I.1. Historique

I.2 .Cancer

I.4. Caractéristique

I.5. Immunosurveillance et « immunoediting »

I.5.1. La phase d'élimination

I.5.2. La phase d'équilibre

I.5.3. La phase d'échappement

I.6. Protéine Ras

I.7. Structure de la protéine HRas

I.8. Rôle de la protéine HRas

I.9. implication de la protéine HRas dans l'oncogenèse

II.1. Vitamine E

II.2. Structure chimique de la vitamine E

II.3. Source alimentaire de la vitamine E

II.4. Effet anticancéreux de la vitamine E

II.4.1. Effet anti-oxydant

II.4.2. Effet anti-inflammatoire

II.4.3. Effet anti-prolifératif

III. Docking moléculaire

III.1. Introduction

III.2. Types d'amarrage

III.2.1. Amarrage rigide

III.2.2. Amarrage flexible

III.2.3. Amarrage semi-flexible

III.3. Outils

III.3.1. Le récepteur

III.3.2. Le ligand

III.4. Programmes

IV .Problématique et objectifs

IV.1 objectif

IV.2 but

## **Chapitre 2. Matériels et méthodes**

I. Matériels

I.1. Micro-ordinateur

I.2. Logiciels

I.2.1. ChemSketch

I.2.2. ArgusLab

I.2.3. Discovery Studio

I.2.4. Chem3D Ultra

I.3. Banques de données

I.3.1. Protein Data Bank (PDB)

I.3.2. PubChem

II. Méthodes

II.1. Préparation de la protéine

II.2. Préparation de ligand

II.3. Test RMSD (Root-square Deviation)

II.4. Règle de 5 de Lipinski

## **Chapitre 3. Résultats et discussion**

## **I. Résultats**

I. L'analyse visuelle

II. Etude des interactions « Inhibiteurs-protéine »

**Chapitre 4. Conclusion**

**Chapitre 5. Références bibliographiques**

## Liste des figures

**Figure 1.1** Taxonomie des caractéristiques du cancer .

**Figure 1.2** : Phase d'élimination de l'immunité tumorale.

**Figure 1.3** : Phase d'équilibre de l'immunité tumorale .

**Figure 1.4** : Phase d'échappement de l'immunité tumorale .

**Figure 1.5** : Régulation de l'activité de Ras par les GEF .

**Figure 1.6**: Structure de la protéine Hras .

**Figure 1.7** : Voies de signalisation H-Ras .

**Figure 1.8** : Structure des tocophérols et des tocotriénols .

**Figure 1.9** : métabolisme de la vitamine E dans le foie .

**Figure 1.10** : Activités antioxydantes de  $\alpha$ T et  $\gamma$ T.

**Figure 1.11**: Représente nombre de citations pour certains des programmes de docking les plus courants.

**Figure 3.12** . Interaction entre le site actif et le ligand (Delta-tocophérol) par Discovery Studio.

**Figure 3.13** . . . Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison hydrogène classique.

**Figure 3.14**. Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison Alkyl hydrophobiques

**Figure 3.15** . Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol ) et la liaison Mixed Pi/Alkyl hydrophobique .

## Liste des tableaux

**Tableau 1.1** Structure du delta tocophérols .

**Tableau 2.2** Evaluation des résultats de la règle de Lipinski sur Delta-tocophérol .

**Tableau 3.3** Caractéristiques du calcul (ligand-interaction).

**Tableau 3.4** Le code PDB de complexe « HRas en complexe avec GTP » .

**Tableau 3.5** Meilleures poses par docking moléculaire .

**Tableau 3.6** . Interaction entre le site actif et le ligand et leur distances

## Liste des abréviations

3D	Tridimensionnelle
5-LOX	5-lipoxygénase
AKT	Protéine kinase B
ATP	Adénosine triphosphate
CD	Cluster de différenciation
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CTLA-4	Protéine cytotoxique associée aux lymphocytes T
d'IFN $\gamma$	Interféron gamma
EGF	Facteur de croissance épidermique
EGFR	Recepteur de facteur de croissance épidermique
Erk	Kinase régulée par un signal extracellulaire
GDP	Guanosine diphosphate
GRB2	Protéine liée au recepneur de facteur de croissance 2
GTP	Guanosine triphosphate
GTPases	Guanosine triphosphatase
HRas	Irus du sarcome de Harvey Rat
HVR	Région hypervariable
IDO	Indoleamine 2,3-dioxygenase
IL	L'interleukine
JAK1	Janus kinase 1
JNKs	C-jun N-terminal kinase
K-ras	Virus Kirsten Rat Sarcoma
LAG-3	Gène d'activation des lymphocytes-3
LT	Lymphocyte T
MAPK	Protéine kinase activée par un mitogène
MDSC	Cellules suppressives dérivées de myéloïdes
Mek	Signal mitogène / extracellulaire régulé
Mtor	Mammifère cible de la rapamycine
NF- $\kappa$ B	Facteur nucléaire-kappa B
NK	Natural Killer
NKG2D	Natural Killer goup 2D

---

NKT	Natural Killer tumor
Nrf2	Facteur nucléaire facteur 2 lié à l'érythroïde-2
PD-1	Programmed cell death 1
PDB	Protein Data Bank
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1
PGE2	Prostaglandines E2
PI3K	Phosphatidylinositol-3-kinase
pRb	Protéine du rétinoblastome
Raf	Fibrosarcome rapidement accéléré
Ras	Sarcome du rat
RasGAP	Protéine ras activatrice de la GTPase
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RMSD	Root-Mean-Square Deviation
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
SHC	Domaine d'homologie Src 2
STAT3	Transducteur de signal et activateur de transcription 3
STAT6	Transducteur de signal et activateur de transcription 6
T CD4+	lymphocyte T helper
T CD8+	lymphocyte T Cytotoxique
T-3	Tocotriénol
TCR	T Cell receptor
TDO	Tryptophan 2,3-dioxygenase
TGF- $\beta$	Facteur de croissance transformant
Tim-3	Immunoglobuline des lymphocytes T et mucine contenant la protéine-3
TP	Delta-tocophérol, delta-tocophérol
TRAIL	Ligand induisant l'apoptose lié au facteur de nécrose tumorale $\gamma\delta$
Lymphocyte T gamma delta	

---

## Introduction général

---

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération incontrôlée des cellules au sein d'un tissu normal (Upadhyay A, 2020). Ces cellules dérégées conduisent à la formation d'une masse appelée tumeur maligne, qui a la capacité d'envahir les tissus voisins (Sarkar et al., 2013). De plus, elles peuvent migrer vers d'autres organes à travers les vaisseaux sanguins et lymphatiques, formant ainsi des tumeurs secondaires appelées métastases (Wilkinson, 2021). Le cancer se développe suite à des mutations dans les proto-oncogènes (Meza-Junco J et al., 2006). Des études récentes ont montré que les mutations du gène H-ras, qui entraînent une suractivité et une perturbation des voies de signalisation, jouent un rôle clé dans la transformation cellulaire maligne (Chen K et al., 2021). Cependant, le gène H-Ras, qui est impliqué dans ces voies cancéreuses, est régulé par des molécules qui pourraient offrir des résultats prometteurs dans le développement de traitements contre le cancer (Niegisch G et al., 2010).

Par ailleurs, des études récentes ont démontré que le  $\delta$ -tocophérol, un isoforme majeur de la vitamine E, améliore la prévention et le traitement du cancer en inhibant diverses voies de signalisation qui favorisent l'apparition de cellules cancéreuses et en entravant la progression de plusieurs types de cancer (Jiang Q et al., 2017). Des études cliniques ont révélé que le  $\delta$ -T et le  $\gamma$ -T présentent des propriétés nettement supérieures à l' $\alpha$ -T pour inhiber la croissance cellulaire et induire l'apoptose dans différentes lignées cellulaires cancéreuses (Ju J et al., 2010).

La modélisation moléculaire est une technique récente qui permet de comprendre les phénomènes chimiques et biologiques, tels que le mouvement des molécules et la prédiction des propriétés moléculaires (Stanzione F et al., 2021). Elle est également utilisée pour prédire les interactions entre les ligands (petites molécules) et leurs cibles, généralement des protéines. Le docking moléculaire est un outil spécifique qui analyse la conformation et l'orientation des molécules au site de liaison des cibles macromoléculaires. Cette approche trouve de nombreuses applications dans les domaines de la biologie, de la pharmacie et de la médecine. En effet, elle permet de comprendre comment les ligands interagissent avec les récepteurs protéiques et d'influencer les mécanismes biologiques impliqués (Naqvi AAT et al., 2018).

Dans cette perspective, notre travail a pour objectif de réaliser une simulation bio-informatique par docking moléculaire afin d'étudier l'effet inhibiteur du delta-tocophérol sur la protéine HRAS dans le contexte du cancer.



## **Chapitre 1**

### **Revue de la littérature**

---

## **Chapitre 1**

### **Revue de la littérature**

#### **I. Cancer et immunité**

##### **I.1. Historique**

Le cancer remonte à la préhistoire. Les premières traces de cancer se trouvent dans les osseuses fossilisées datant du Néolithique, vers 1600 av. J.-C., ainsi que dans des momies humaines de l'Antiquité en Égypte (Platel, 2009). Les anciens Égyptiens considéraient le cancer comme une malédiction et étaient capables de distinguer les tumeurs bénignes des tumeurs malignes. De plus, ils utilisaient différents traitements tels que la chirurgie. Le médecin grec Hippocrate, dans l'Antiquité grecque (460-370 av. J.-C.), a décrit et désigné le terme "cancer" à partir du mot grec "carcinon", qui signifie crabe. Il utilisait cette analogie pour décrire les projections d'un cancer qui s'étend en forme de doigts, rappelant ainsi la forme d'un crabe (American Cancer Society, 2018).

##### **I.2. Cancer**

Le cancer est une maladie complexe caractérisée par des altérations de la signalisation et du métabolisme, ce qui entraîne une prolifération incontrôlable et une survie des cellules (Upadhyay A, 2020). Il implique également une multitude de substances, de facteurs de transcription et de protéines liées au cycle cellulaire, qui ont été identifiés comme des causes sous-jacentes de l'apparition et du développement de la maladie (Feitelson MA et al., 2015).

Ces cellules sont capables d'envahir les tissus normaux avoisinants et de se disséminer depuis leur tissu d'origine à d'autres parties du corps via les vaisseaux sanguins et lymphatiques, formant ainsi une autre tumeur (métastase/tumeur secondaire)(Guillaume Jacquemin, 2011) .

##### **I.3. Caractérisation (Hallmarks)**

En l'an 2000, Douglas Hanahan et Robert Weinberg ont proposé un cadre conceptuel visant à rationaliser les phénotypes complexes des différents types de tumeurs, lors de la transition des cellules de l'état normal à un état de croissance néoplasique. Ils ont identifié six altérations distinctes considérées comme des caractéristiques essentielles pour le développement et la

## Chapitre 1

### Revue de la littérature

---

progression des cancers (Hanahan and Weinberg, 2000) . Tout d'abord, les cellules tumorales deviennent autosuffisantes aux signaux de croissance, générant leurs propres signaux de prolifération indépendamment des signaux externes. De plus, elles deviennent insensibles aux signaux anti-prolifératifs qui maintiennent l'équilibre dans les tissus normaux, grâce à des altérations des mécanismes de contrôle du cycle cellulaire, notamment la perturbation de la protéine Rb (Alexander W.S , Nicola N.A ,1998) . Les cellules tumorales développent également une résistance à la mort cellulaire programmée (apoptose) (Jacquemin .G , 2010), leur permettant de se multiplier de manière incontrôlable. Elles acquièrent la capacité d'immortalisation en activant l'enzyme télomérase, qui maintient la longueur des télomères (Artandi SE *et al.*,2010), leur permettant ainsi de se diviser indéfiniment. De plus, les cellules tumorales acquièrent la capacité d'invasion tissulaire, de migrer à travers les vaisseaux sanguins et de former des métastases dans d'autres organes. Enfin, elles stimulent l'angiogenèse, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, pour assurer leur croissance continue en fournissant les nutriments et l'oxygène nécessaires. Ces altérations représentent les caractéristiques clés du processus de développement et de progression du cancer, et leur compréhension est essentielle pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques (Hanahan and Weinberg, 2000) .

En 2011, ces deux chercheurs ont ajouté quatre autres caractéristiques distinctives, dont deux sont émergentes. L'une de ces caractéristiques est la dérégulation du métabolisme énergétique cellulaire. Les cellules cancéreuses modifient leur métabolisme pour utiliser principalement le glucose, à travers la voie de la glycolyse, afin de répondre à leurs besoins énergétiques et de soutenir leur prolifération néoplasique de manière chronique (Razungles J et al., 2013).

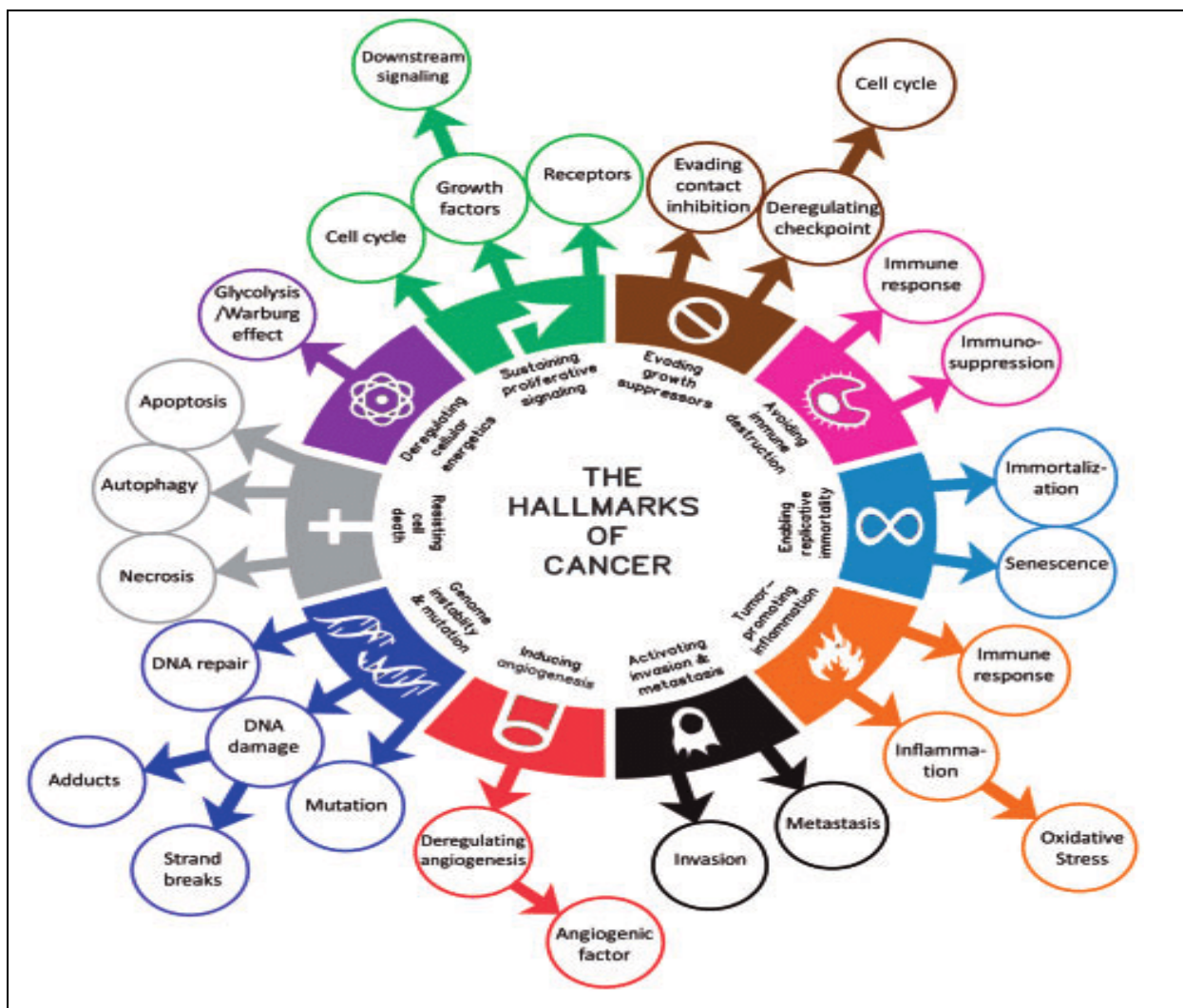
L'autre caractéristique est la capacité des cellules tumorales à échapper à la reconnaissance ou à l'élimination par le système immunitaire. Les tumeurs développent plusieurs mécanismes d'échappement, et l'un des mécanismes les plus récents est l'induction de la voie PD-L1/PD-1. Lorsque la cellule tumorale exprime le ligand PD-L1, elle peut se lier au récepteur PD-1 sur les cellules immunitaires, inhibant ainsi leur fonction et favorisant l'échappement immunitaire des cellules tumorales (Munari E *et al.*, 2021) .

## Chapitre 1

### Revue de la littérature

Les deux autres caractéristiques ne sont pas qualifiées de capacités distinctives. L'une d'entre elles est l'inflammation favorisant la tumeur, un mécanisme qui favorise plusieurs capacités caractéristiques, y compris la libération de facteurs de croissance, de survie et pro-angiogéniques, pouvant entraîner des mutations supplémentaires dans les cellules voisines (Hanahan D et Weinberg RA, 2011). L'autre caractéristique est l'instabilité du génome, qui entraîne une mutabilité accrue au niveau du génome (Fouad YA et Aanei C, 2017).

En 2022, Hanahan a de nouveau abordé les caractéristiques et a proposé un nouveau hallmark émergent : la plasticité phénotypique et la perturbation de la différenciation. Des preuves indiquent que les cellules malignes échappent à la différenciation et présentent ce qu'on appelle une plasticité phénotypique pour continuer à se développer (Hanahan D, 2022).



**Figure 1.1 :** taxonomie des caractéristiques du cancer (Hanahan and Weinberg, 2011).

## Chapitre 1

### Revue de la littérature

---

#### I.4. Immunosurveillance et immunoédition de cancer

Le processus d'immunosurveillance est essentiel pour assurer la protection de l'hôte, inhiber la carcinogénèse et maintenir l'homéostasie cellulaire (Kim R et al., 2007). D'une part, il permet au système immunitaire de reconnaître et détruire les cellules cancéreuses et précancéreuses avant qu'elles ne puissent causer des dommages (Swann JB et al., 2007). Cependant, l'hypothèse initiale de Burnet et Thomas concernant l'immunosurveillance était peu convaincante et manquait de preuves expérimentales. De nouvelles données ont émergé, affirmant que l'immunosurveillance fonctionne généralement selon un processus d'immunoédition tumorale, qui explique de manière plus complète le rôle du système immunitaire dans la carcinogénèse (Dunn GP et al., 2002).

Le terme « immunoédition du cancer » est utilisé pour décrire les compartiments du système immunitaire inné et adaptatif et leur rôle dans la protection de l'hôte contre le développement de tumeurs et dans la modification de l'immunogénicité de ces tumeurs qui peuvent éventuellement se former. Ce processus d'immunoédition du cancer se compose de trois phases : élimination, équilibre et échappement (Dunn GP et al., 2004). L'immunosurveillance se produit pendant le processus d'élimination et englobe le concept original d'immunosurveillance du cancer. Lorsqu'il réussit à supprimer la tumeur en développement, il représente un processus d'échappement complet (Dunn GP et al., 2002).

##### I.4.1. Phase d'élimination

Lorsque le système immunitaire détecte la présence d'une tumeur en croissance, le processus de remodelage stromal qui résulte de la perturbation tissulaire locale peut induire la production de molécules pro-inflammatoires (Dunn GP *et al.*, 2002). En conjonction avec les chimiokines éventuellement produites par les cellules tumorales elles-mêmes, ces molécules pro-inflammatoires attirent les cellules du système immunitaire inné vers cette nouvelle source de danger local. Les cellules NKT, les cellules T $\gamma\delta$ , les cellules NK et les macrophages reconnaissent les molécules, telles que les ligands de NKG2D, qui ont été induites sur la tumeur soit par l'inflammation, soit par la transformation cellulaire (Dunn GP *et al.*, 2006). De plus, les cellules T $\gamma\delta$  et les cellules NKT reconnaissent la tumeur grâce à l'interaction entre leur récepteur TCR et les ligands NKG2D ou les complexes glycolipides-CD1 exprimés sur les cellules tumorales (Schreiber RD *et al.*, 2011).

## Chapitre 1

### Revue de la littérature

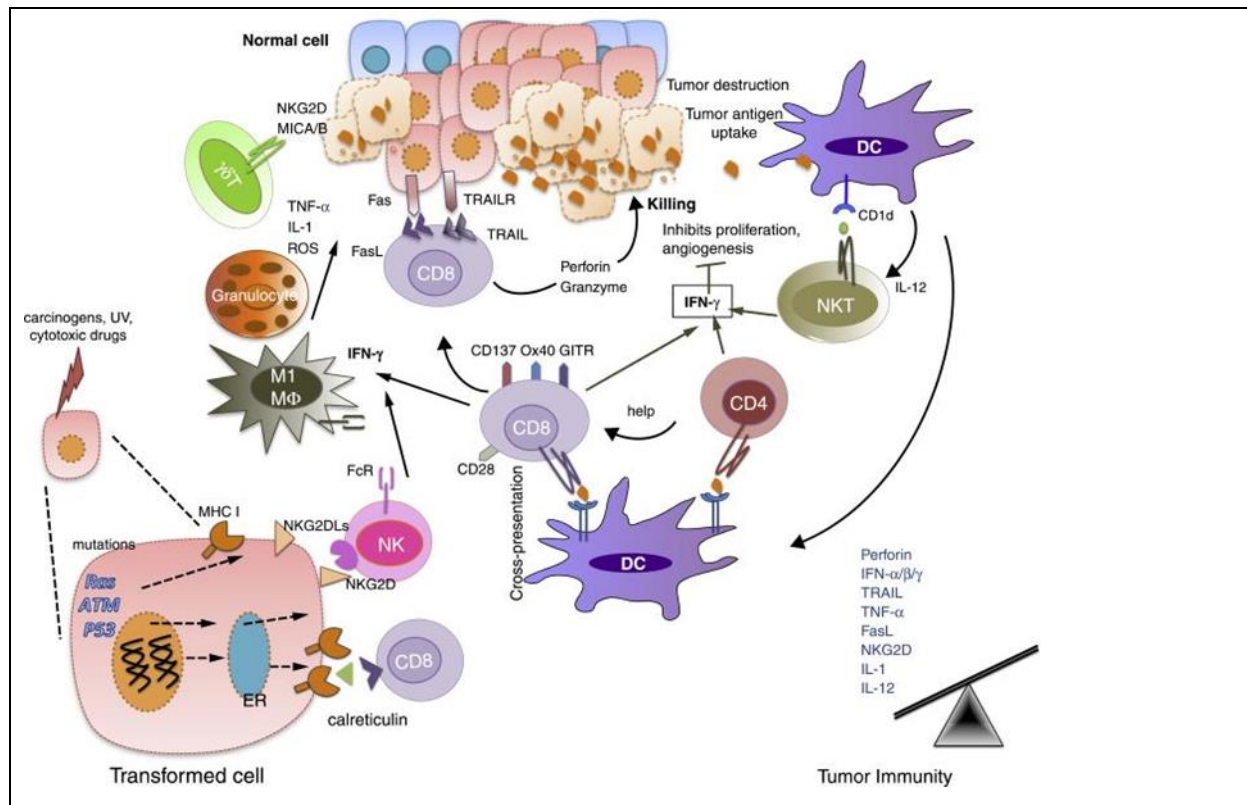
---

Ces événements entraînent la production locale d'IFN $\gamma$ , qui à son tour stimule la sécrétion de chimiokines locales. Ces chimiokines recrutent un plus grand nombre de cellules de l'immunité innée vers la tumeur. La liaison des récepteurs activateurs des cellules NK à leurs ligands apparentés présents sur les cellules tumorales stimule la production d'IFN $\gamma$  par les cellules NK (Aqbi HF *et al.*, 2018).

Les macrophages activés par l'IFN $\gamma$  expriment des produits tumoricides tels que les espèces réactives de l'oxygène et les espèces réactives de l'azote, tandis que les cellules NK activées, soit par l'IFN $\gamma$ , soit par l'interaction avec leurs récepteurs activateurs, peuvent éliminer les cellules tumorales via des mécanismes dépendant de TRAIL ou de la perforine. Suite à ces processus, des antigènes tumoraux provenant des cellules tumorales mortes activent le système immunitaire adaptatif. Les cellules dendritiques activent les lymphocytes Th1, favorisant ainsi le développement de lymphocytes T CD8+ spécifiques à la tumeur par présentation croisée de peptides tumoraux antigéniques sur le CMH de classe I des cellules dendritiques. Les lymphocytes T CD4+ et T CD8+ spécifiques à la tumeur se dirigent vers le site de la tumeur où ils participent à la destruction des cellules tumorales par des mécanismes directs et indirects (Dunn GP *et al.*, 2004). Les lymphocytes T CD8+ favorisent l'induction de l'apoptose des cellules tumorales en interagissant avec les récepteurs FAS et TRAIL des cellules tumorales, et ils sécrètent également de la perforine et des granzymes (Mittal D *et al.*, 2014).

## Chapitre 1

### Revue de la littérature



**Figure 1.2 :** Phase d'élimination de l'immunité tumorale (Mittal *et al.*, 2014). L'élimination est une phase de l'immuno-édition du cancer où les systèmes immunitaires inné et adaptatif détectent et détruisent ensemble les tumeurs précoces avant qu'elles ne deviennent cliniquement visibles. Les cellules tumorales expriment des molécules induites par le stress, telles que la calréticuline en surface, ainsi que des antigènes tumoraux présentés par les molécules du CMH de classe I et/ou des ligands NKG2D reconnus respectivement par les cellules effectrices CD8+ et les cellules NK. Les cellules dendritiques peuvent également capturer et présenter de manière croisée des antigènes tumoraux aux cellules T, y compris les cellules NKT (antigènes glycolipidiques présentés via CD1d). Une fois activées, ces cellules effectrices libèrent de l'IFN- $\gamma$ , qui peut avoir des effets anti-tumoraux en inhibant la prolifération des cellules tumorales et l'angiogénèse. Les cellules T CD8+ sont capables d'induire l'apoptose des cellules tumorales en interagissant avec les récepteurs Fas et TRAIL présents sur les cellules tumorales, ou en sécrétant de la perforine et des granzymes. En outre, les cellules T effectrices exprimant des molécules co-stimulatrices telles que CD28, CD137, GITR et OX40, améliorent leur prolifération et leur survie. Les lymphocytes T  $\gamma\delta$  peuvent également reconnaître et éliminer les tumeurs qui expriment des ligands NKG2D, tels que les protéines MICA/B chez l'homme. Les cellules immunitaires innées, telles que les macrophages (M1) et les granulocytes, contribuent également à l'immunité anti-tumorale en sécrétant du TNF- $\alpha$ , de l'IL-1, de l'IL-12 et des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Pendant la phase d'élimination, l'équilibre se dirige vers une immunité anti-tumorale

# Chapitre 1

## Revue de la littérature

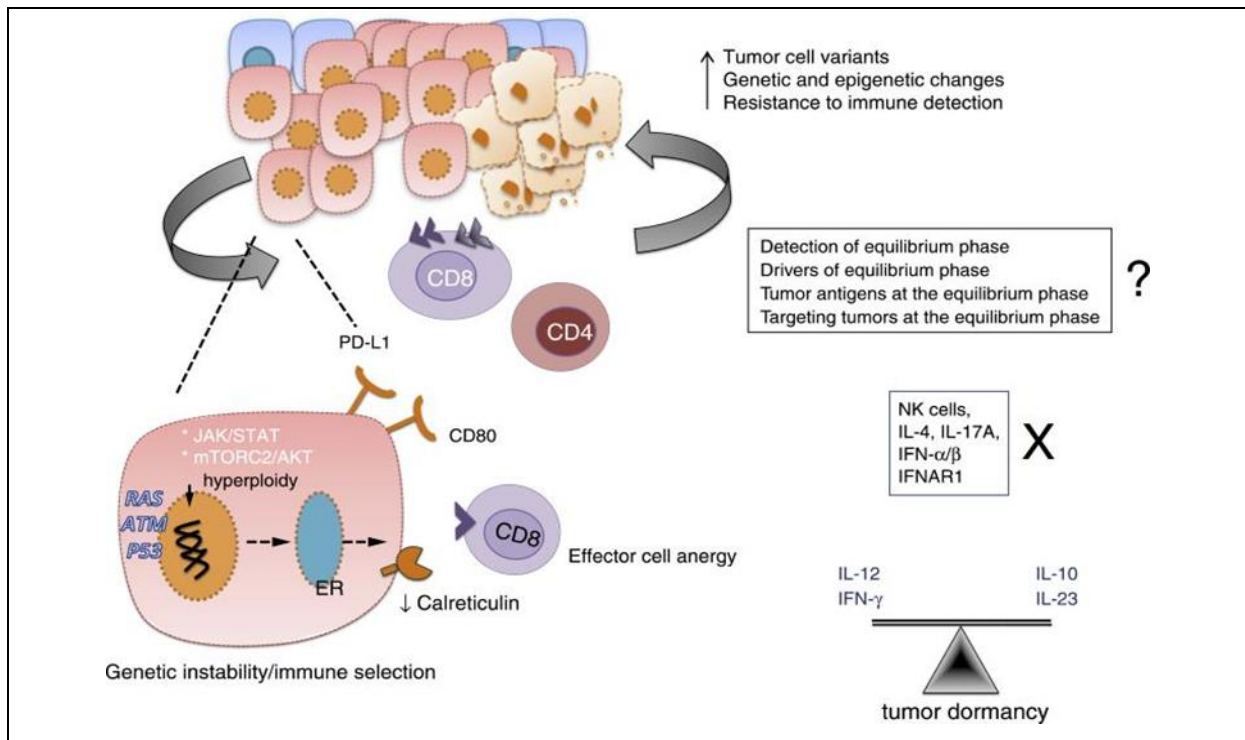
en raison de l'augmentation de l'expression des antigènes tumoraux, du CMH de classe I, des récepteurs Fas et TRAIL sur les cellules tumorales, ainsi que de la présence de perforine, de granzymes, d'IFN- $\alpha/\beta/\gamma$ , d'IL-1, d'IL-12 et de TNF- $\alpha$  dans le microenvironnement tumoral (Mittal *et al.*, 2014).

### I.4.2. Phase d'équilibre

Dans la phase d'équilibre, le système immunitaire parvient à éradiquer un nombre important de cellules cancéreuses. Cependant, il est important de noter que certaines cellules tumorales développent des mécanismes de résistance à cette réponse immunitaire (Dunn GP *et al.*, 2004).

Au cours de cette phase, certaines cellules tumorales parviennent à échapper à la reconnaissance et à la destruction par le système immunitaire. La phase d'équilibre a été initialement postulée pour expliquer la période de latence prolongée entre l'événement de transformation initial et la phase d'échappement, ainsi que l'émergence de tumeurs malignes. Ainsi, la phase d'équilibre peut être la plus longue des phases d'immunoédition. (Vesely MD *et al.*, 2011).

Cependant, en raison de l'absence de TNFR ou d'IFN- $\gamma$ , l'angiogenèse et la carcinogenèse ont été stimulées par les lymphocytes T. Par ailleurs, l'IFN- $\gamma$  et le TNF induisent la sénescence des cellules cancéreuses et arrêtent le développement du cancer (Mittal D *et al.*, 2014).



**Figure 1.3 :** Phase d'équilibre de l'immunité tumorale (Mittal *et al.*, 2014).

## Chapitre 1

### Revue de la littérature

---

Dans la phase d'équilibre de l'immunoédition du cancer, le système immunitaire maintient la tumeur dans un état de dormance fonctionnelle. Certaines cellules tumorales subissent des modifications génétiques et épigénétiques. En raison d'une pression immunitaire constante, des variants de cellules tumorales évoluent, résistant à la reconnaissance immunitaire (perte d'antigène ou défauts de présentation de l'antigène) et induisant une immunosuppression (PDL1). La phase d'équilibre représente un équilibre entre les cytokines anti-tumorales (IL-12, IFN- $\gamma$ ) et les cytokines favorisant la croissance tumorale (IL-10, IL-23). Le système immunitaire adaptatif est nécessaire pour maintenir la tumeur dans un état fonctionnellement dormant, tandis que les cellules NK et les cytokines telles que l'IL-4, l'IL-17A et l'IFN- $\alpha/\beta$  jouent un rôle indispensable. (Mittal *et al.*, 2014).

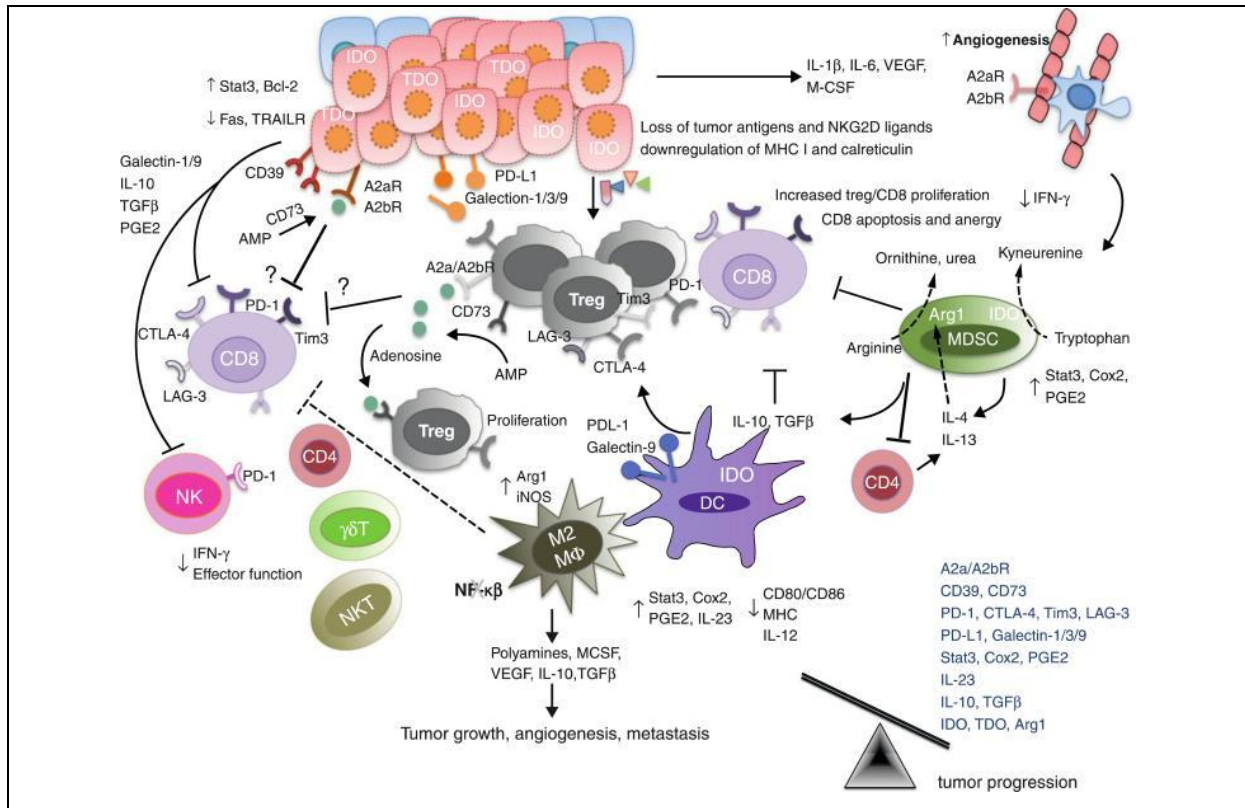
#### I.4.3. Phase d'échappement

La phase d'échappement correspond à une évasion des cellules tumorales qui se produit par le biais de nombreux mécanismes différents. Au niveau des cellules tumorales, des altérations se produisent, entraînant une reconnaissance immunitaire réduite ou une résistance accrue aux effets cytotoxiques du système immunitaire, ainsi qu'une perte d'expression de l'antigène tumoral. (Schreiber RD *et al.*, 2011). L'analyse de certaines cellules carcinomateuses a montré une perte de la protéine HLA de classe I, ce qui facilite l'évasion de la tumeur du système immunitaire (Marincola FM *et al.*, 2000). De plus, l'insensibilité des cellules tumorales à l'IFN- $\gamma$  en raison d'une perturbation de la voie de signalisation du récepteur de l'IFN- $\gamma$  entraîne des défauts dans le traitement et la présentation de l'antigène (Kaplan DH *et al.*, 1998). Les cellules cancéreuses produisent également des cytokines immunosuppressives telles que le TGF- $\beta$  et l'IL-10 (Khong HT *et al.*, 2002). Une autre étude a montré que les cellules tumorales sécrètent le ligand MIC NKG2D, qui réduit l'expression du récepteur NKG2D sur les cellules immunitaires et atténue la cytotoxicité médiée par les lymphocytes (Groh V *et al.*, 2002). Les tumeurs facilitent également l'activation de cellules lymphocytaires T immunosuppressives, telles que les cellules NKT produisant l'IL-13 (Terabe M *et al.*, 2000) ou les cellules T régulatrices CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> (Thornton AM *et al.*, 1998). Ces mécanismes immunosuppressifs adoptés par les cellules tumorales contribuent à la création d'un environnement immunitaire favorable à la survie et à la croissance de la tumeur.



## Chapitre 1

### Revue de la littérature



**Figure 1.4** : Phase d'échappement de l'immunité tumorale (Mittal *et al.*, 2014). Phase d'échappement de l'immunité tumorale (Mittal *et al.*, 2014). Au cours de la phase d'échappement de l'immunoédition du cancer, le système immunitaire ne parvient pas à limiter la croissance tumorale, ce qui entraîne l'émergence de cellules tumorales et le développement d'une maladie cliniquement apparente. Dans cette phase, les cellules tumorales échappent à la reconnaissance immunitaire en perdant l'expression des antigènes tumoraux, du CMH de classe I ou des molécules co-stimulatrices. Elles expriment également des molécules favorisant la résistance accrue (STAT-3), la survie (molécule anti-apoptotique bcl2) et l'immunosuppression (IDO, TDO, PD-L1, galectine-1/3/9, CD39, CD73, récepteurs de l'adénosine), tout en sécrétant les cytokines VEGF, TGF-β, IL-6 et M-CSF qui favorisent l'angiogenèse. De plus, les cellules suppressives myéloïdes (MDSC), les macrophages de type M2 et les cellules dendritiques (DC) peuvent également exprimer des molécules immunorégulatrices telles que l'arginase, l'iNOS et l'IDO, et sécréter des cytokines immunosuppressives telles que l'IL-10 et le TGF-β. Ces cytokines peuvent inhiber la prolifération des lymphocytes T CD8+ ou induire leur apoptose. Les MDSC et les DC exprimant l'IDO contribuent également à la génération de cellules T régulatrices. L'IDO, l'arginase, le CD39 et le CD73 sont des enzymes immunorégulatrices. L'IDO catabolise le tryptophane en kynurénine, l'arginase catabolise la L-arginine en ornithine et en urée, et le CD39 métabolise l'ATP en AMP, qui peut ensuite être converti en adénosine par le CD73. L'adénosine peut se

## **Chapitre 1**

### **Revue de la littérature**

---

lier aux récepteurs de l'adénosine (A2aR et A2bR) exprimés sur les cellules tumorales, les cellules endothéliales et les cellules immunitaires. Les cellules T, y compris les lymphocytes T régulateurs, peuvent exprimer des récepteurs inhibiteurs tels que PD-1, CTLA-4, Tim-3 et LAG-3, qui suppriment la réponse immunitaire anti-tumorale et favorisent la progression tumorale. Dans la phase d'échappement, l'équilibre est biaisé en faveur de la progression tumorale en raison de la présence de cytokines immunosuppressives et de molécules telles que l'IL-10, le TGF- $\beta$ , le VEGF, l'IDO et le PD-L1 (Mittal et al., 2014).

#### **I.5. Protéine Ras**

La protéine Ras, dénommée P21, est une protéine membranaire qui appartient à la famille des protéines G (Fiorucci G et Hall A, 1988). Cette protéine comprend trois isoformes proto-oncogènes différentes exprimées de manière ubiquitaire, à savoir : H-ras, N-ras et K-ras. Les protéines produites par ces trois gènes sont des guanosine triphosphatase GTPases qui régulent la croissance, la prolifération et la différenciation cellulaires (Hancock JF, 2003).

La famille des oncogènes Ras joue un rôle essentiel dans la promotion de la croissance tumorale. L'activation de ces derniers augmente la vascularisation des tumeurs en stimulant certaines voies effectrices qui aboutissent à l'activation transcriptionnelle de gènes contrôlant l'angiogenèse (Kranenburg O et al, 2004). De plus, la protéine Ras est également impliquée dans la méthylation de l'ADN des promoteurs de divers gènes spécifiques aux tissus.

#### **I.6. Protéine HRas**

Le H-ras (homologue de l'oncogène viral du sarcome du rat de Harvey) est le gène qui code pour la formation de la protéine HRas. Ce gène est localisé sur le bras court (p) du chromosome 11, en position 5. Il a été nommé d'après le chercheur Harvey qui l'a découvert en 1964 (Rajasekharan, Satish et Raman, Thiagarajan). Cette protéine convertit le GDP en GTP, basculant entre une conformation active liée au GTP et une conformation inactive liée au GDP (figure 1) (Favre G, 2014).

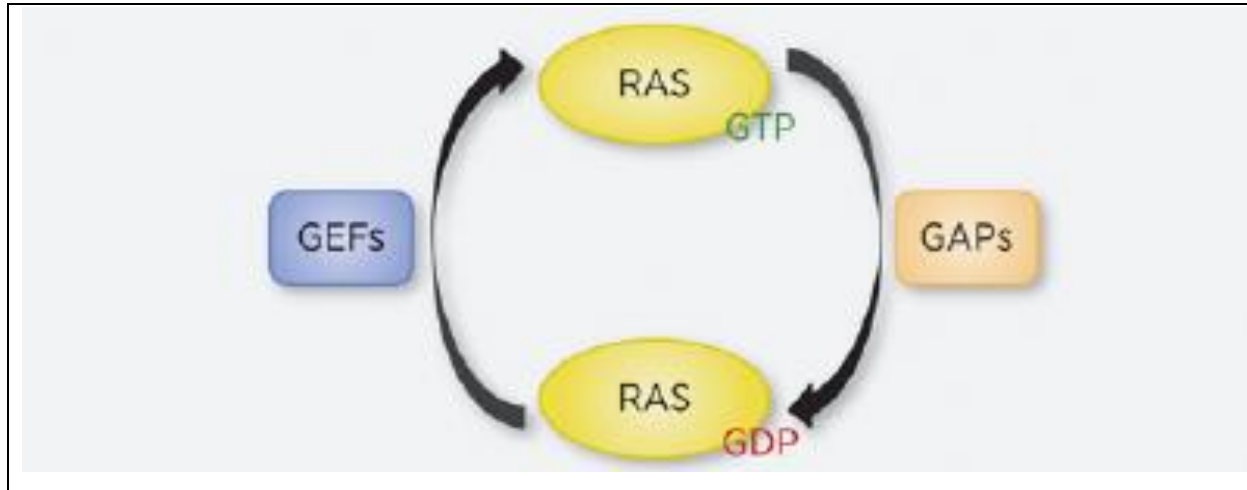
Les mutations qui surviennent souvent au niveau des codons 12, 13 ou 61 du gène H-ras entraînent l'effondrement du système de contrôle et conduisent à une version constitutivement active de la protéine HRas. Elles sont à l'origine de signaux hyper-prolifératifs qui stimulent la

## Chapitre 1

### Revue de la littérature

---

croissance et la division incontrôlable des cellules, augmentant ainsi la susceptibilité aux tumeurs (Seetharaman Thillai Villalan et Dhanaraman, Aoki Y et al, 2005).



**Figure 1.5** : Régulation de l'activité de Ras par les GEF (Shu L et al., 2020).

#### I.7. Structure de la protéine HRas

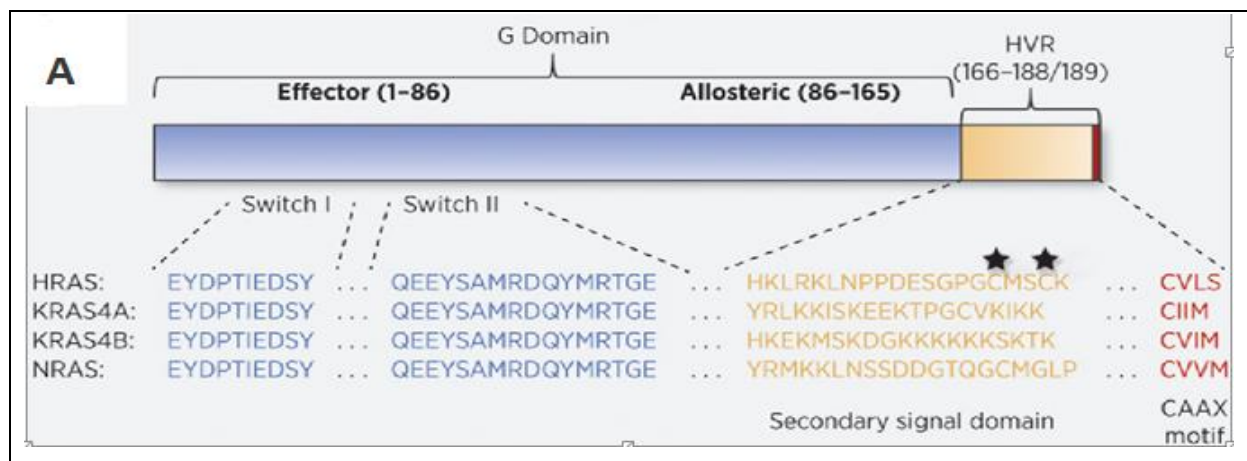
La protéine HRas a un poids moléculaire d'environ 21 kDa, composée de 189 acides aminés. Elle est structurée en deux régions distinctes : la première région, connue sous le nom de région G, se trouve entre les acides aminés 1 et 165. Elle est composée de cinq domaines G (G1 à G5) et joue un rôle crucial dans l'interaction avec les voies de signalisation effectrices, telles que la voie des MAPK (protéine kinase activée par un mitogène). Son rôle principal est de favoriser la croissance et la prolifération cellulaires. La deuxième région est appelée région hypervariable (HVR) et se situe entre les acides aminés 166 et 188/189.

La région des domaines G est composée de deux parties distinctes. La première partie, appelée "lobe effecteur", s'étend de 1 à 86 résidus et est identique pour tous les isoformes de Ras. Elle permet d'interagir avec différentes voies de signalisation. La deuxième partie, appelée "lobe allostérique", se situe entre les résidus 87 et 165. Elle joue un rôle de soutien dans le bon fonctionnement de la signalisation, la liaison membranaire et les interactions avec les ligands.

## Chapitre 1

### Revue de la littérature

Les régions fonctionnelles se trouvent au niveau du domaine G1, qui contient le motif Walker A entre les résidus 10 et 17. Ce motif interagit avec les  $\beta$  et  $\gamma$ -phosphates du GTP ou le  $\beta$ -phosphate du GDP. Il est suivi d'une région appelée switch I, située entre les résidus 32 et 38. Le domaine G2 est présent dans la région switch I, où le  $\gamma$ -phosphate du GTP se lie à un résidu thréonine conservé. Ce résidu thréonine est capable d'interagir avec un ion  $Mg^{2+}$ , essentiel pour l'hydrolyse du GTP. Le switch II s'étend des acides aminés 59 à 67, formant un segment hélicoïdal qui comprend le domaine G3. Les deux derniers domaines, G4 et G5, participent aux interactions et à la reconnaissance de la base guanosine. La région hypervariable contient le motif CAAX, facilitant les modifications post-translationnelles nécessaires au bon fonctionnement de la protéine.



**Figure 1.6:** Structure de la protéine Hras (Shu L et al., 2020).

### I.8 . Rôle de la protéine HRas

La protéine HRas joue un rôle crucial dans de nombreux processus cellulaires, tels que la prolifération, la croissance, la différenciation, la transcription, la sénescence, la motilité et la régulation du cycle cellulaire. Elle est également impliquée dans le maintien de l'équilibre entre la survie et l'apoptose, ainsi que dans la migration cellulaire et la métastase tumorale (Shu L et al., 2020). De plus, la HRas est capable de transmettre des signaux de l'extérieur vers le noyau cellulaire, régulant ainsi la croissance et la division cellulaire. (Rodriguez-Viciano et al., 1994).

## **Chapitre 1**

### **Revue de la littérature**

---

Elle est également capable d'activer une protéine activatrice de GTPase appelée "RasGAP", qui facilite l'hydrolyse du GTP en GDP, rendant ainsi la protéine inactive afin de maintenir l'homéostasie cellulaire (Friedman E, 1995). Lorsque HRas est impliqué dans le cancer, il présente une faible activité GTPase, ce qui entraîne une efficacité catalytique réduite dans l'hydrolyse du GTP. Cela conduit à une persistance de la protéine dans un état actif constant (Rauen KA, 2007).

#### **I.9. Implication de la protéine HRas dans l'oncogénèse**

La protéine HRas intervient dans les voies de signalisation impliquées dans la tumorigénèse, notamment les voies de signalisation HRas/MAPK et PI3K/AKT/mTOR, ainsi que la voie de signalisation Raf-Mek-Erk (Rambur, Amandine, 2018).

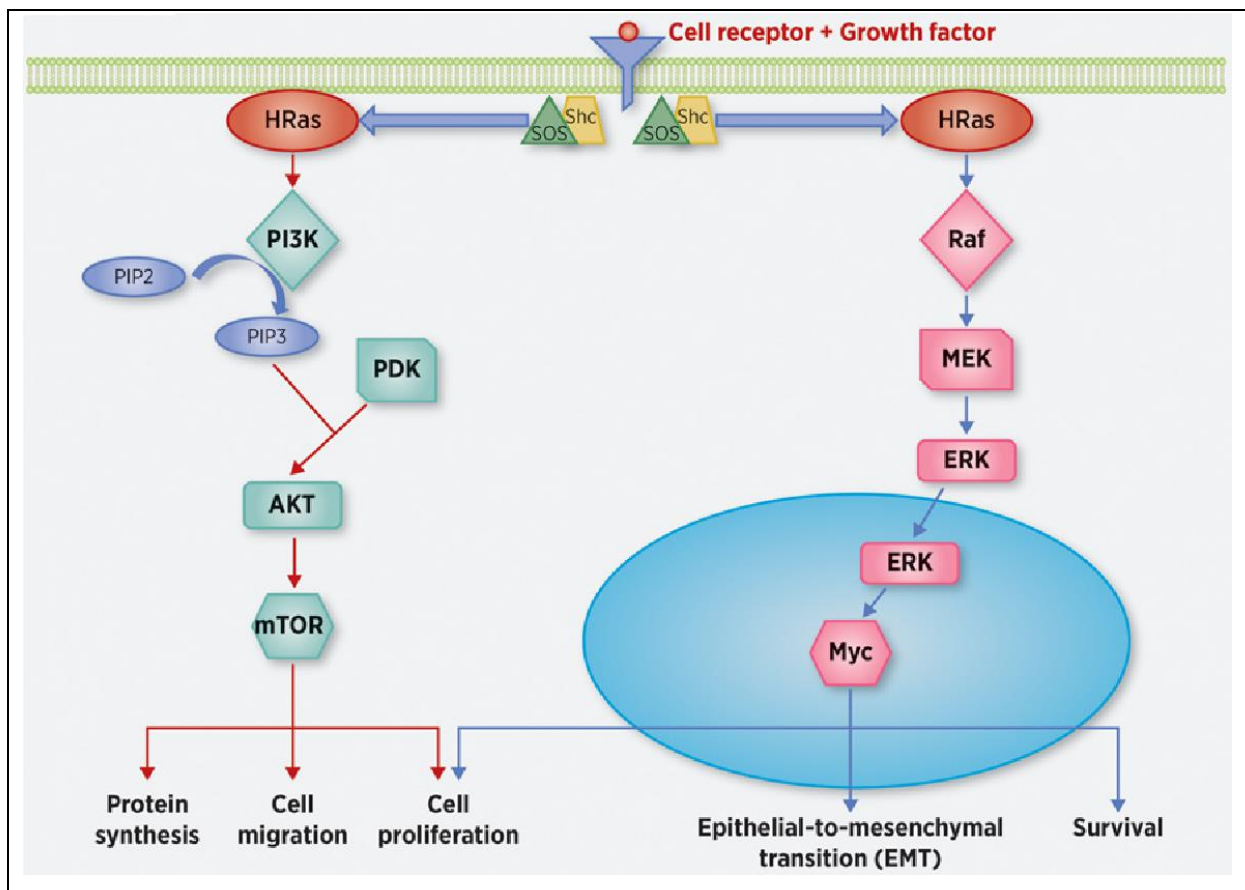
Lorsque la cellule est dans un état normal, elle reçoit des signaux externes tels que le facteur de croissance épidermique (EGF) qui se fixe au récepteur EGF (EGFR). Cela provoque un changement de conformation et favorise la dimérisation du EGFR, ce qui entraîne l'activation de la tyrosine kinase par autophosphorylation des résidus tyrosine (Satish KR et T Raman, 2013). Les résidus tyrosine phosphorylés activent ensuite les protéines adaptatrices SHC, CRK et GRB2, qui possèdent un domaine SH2, et forment un complexe. Ce complexe recrute ensuite les GDS (SOS), favorisant ainsi le remplacement du GDP lié à la protéine H-Ras par du GTP et induisant l'activation de HRas (Kang M, Lee-YS, 2019). Cependant, dans environ un tiers des cancers humains, ce mécanisme est altéré par une mutation produisant une forme mutée de HRas qui a tendance à rester préférentiellement dans un état actif lié au GTP, ce qui conduit finalement à un état oncogène (Shu L et al., 2020) .

Des études ont démontré une surexpression de la protéine HRas, favorisant ainsi une division cellulaire incontrôlée et illimitée ainsi qu'une hyperprolifération des cellules (Wu XY et al., 2016). Par conséquent, cette forte expression de HRas stimule et amplifie la sécrétion du facteur de croissance endothélial vasculaire A, ce qui entraîne la formation de vaisseaux sanguins et aboutit finalement à une croissance tumorale significative (Qian CN et al., 2016).

## Chapitre 1

### Revue de la littérature

La HRas joue un rôle crucial dans l'activation de la cascade de signalisation RAF ( fibrosarcome rapidement accéléré)-MEK(signal mitogène extracellulaire régulé ) -ERK( kinase régulée par un signal extracellulaire), essentielle à la croissance des cellules cancéreuses. Une fois activée, la HRas stimule la Raf, qui à son tour active la MEK , conduisant à la phosphorylation d' ERK. Cette dernière se transloque ensuite vers le noyau cellulaire, où elle active des facteurs de transcription et régule l'expression de gènes impliqués dans la croissance, la prolifération et la survie cellulaire. Des études menées par Jung J et al. en 2019, ont montré que l'activation anormale de la cascade Raf-MEK-ERK par la protéine HRas contribue à la croissance et à la progression des cellules cancéreuses. Ces recherches mettent en évidence le rôle essentiel de HRas dans la modulation de la signalisation cellulaire et son implication dans le développement et la progression du cancer .



**Figure 1.7 :** Voies de signalisation H-Ras (Shu, L et al ,2020). Les voies de signalisation de H-Ras sont similaires à celles des autres membres de la famille Ras. L'une des voies de signalisation clés est la cascade de signalisation Raf(Fibrosarcome rapidement accéléré )-Mek-ERK, qui transmet les

## Chapitre 1

### Revue de la littérature

---

signaux des récepteurs de croissance vers le noyau. Dans le noyau, des facteurs de transcription tels que Myc sont activés, ce qui initie la transcription de gènes impliqués dans la survie cellulaire, la prolifération et la transition épithéliale-mésenchymateuse. En plus de cela, H-Ras est également impliqué dans la voie de signalisation PI3K/AKT. Cette voie transmet des signaux qui conduisent à l'activation de mTOR, qui à son tour facilite la synthèse des protéines, la migration cellulaire et la prolifération cellulaire, entre autres processus.

#### II.1 . vitamine E

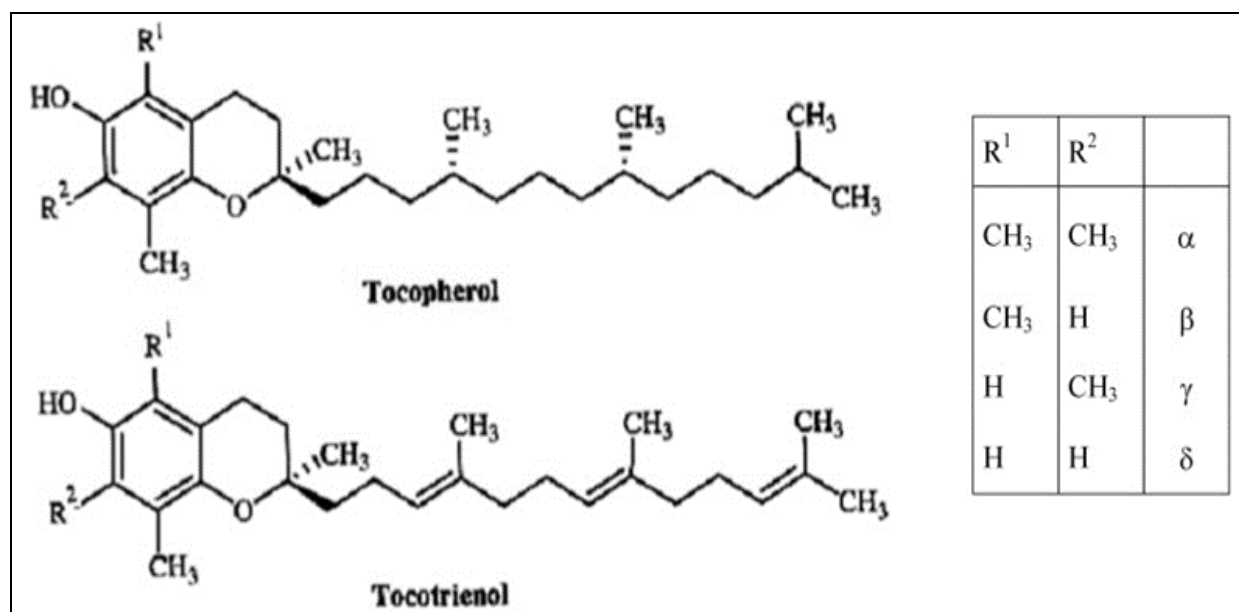
La vitamine E a été découverte par Evans et Bishop en 1922 en tant que facteur alimentaire (Mustacich DJ *et al.*, 2007). Cette vitamine est composée de 8 molécules naturelles de structure similaire. Elles sont divisées en deux groupes : les tocophérols et les tocotriénols. Chaque groupe comprend 4 isoformes ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) (Donnelly J *et al.*, 2022).

#### II.2. Structure chimique de la vitamine E

La vitamine E se présente sous huit formes naturelles, notamment l'alpha, la bêta, la gamma, la delta-tocophérol (TP) et le tocotriénol (T-3) (Rizvi S, 2014). Le tocophérol et le tocotriénol sont composés d'un cycle chromanol et d'une chaîne latérale hydrocarbonée. Ils se composent d'homologues  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -, qui diffèrent par la position et le nombre de groupes méthyle dans la partie hydrophile du 6-chromanol, ce qui donne différentes formes isomères dans la famille de la vitamine E (Schneider C *et al.*, 2005). Chaque tocophérol possède trois centres chiraux au niveau des atomes de carbone C2', C4' et C8', ce qui donne une configuration R ou S et huit stéréoisomères possibles. Les tocophérols ont une chaîne latérale de TP saturée avec 16 atomes de carbone (Szewczyk K *et al.*, 2021). Les TP et les T-3 diffèrent par la substitution méthyle dans le cycle chromanol aromatique en C5, C7 et C8 (Roselt *et al.*, 2020). La chaîne latérale du T-3 est insaturée avec des doubles liaisons en positions 3, 7 et 11 (Schneider C *et al.*, 2005).

## Chapitre 1

### Revue de la littérature



**Figure 1.8** : Structure des tocophérols et des tocotriénols (Colombo ML, 2010 ).

**Tableau 1** . Structure du delta tocophérols

Formule brute de delta-tocophérole	Masse molaire	R1	R2	R3
C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O <sub>2</sub>	402,6	H	H	CH <sub>3</sub>

### II.3 . Sources alimentaire de la vitamine E

L' $\alpha$ -tocophérol et le  $\gamma$ -tocophérol sont présents dans diverses huiles alimentaires, notamment l'huile de soja, l'huile de maïs et l'huile d'arachide. En plus des huiles, l' $\alpha$ -tocophérol se trouve également naturellement dans certains fruits, légumes, grains et noix. Les amandes, les arachides et les graines de tournesol (Traber MG et al., 2007). Le  $\delta$ -tocophérol , quant à lui, est présent dans les graines de tomates et le germe de riz . Le  $\gamma$ T se retrouve dans des aliments tels que les noix de pécan, les pistaches et les graines de sésame (Rizvi S .,et al 2014) .



## Chapitre 1

### Revue de la littérature

---

Les sources alimentaires des tocotriénols comprennent l'huile de palme, l'orge, le rocou et certaines céréales (Sen CK et al., 2007).

#### II.4 . Effets anticancéreux de la vitamine E

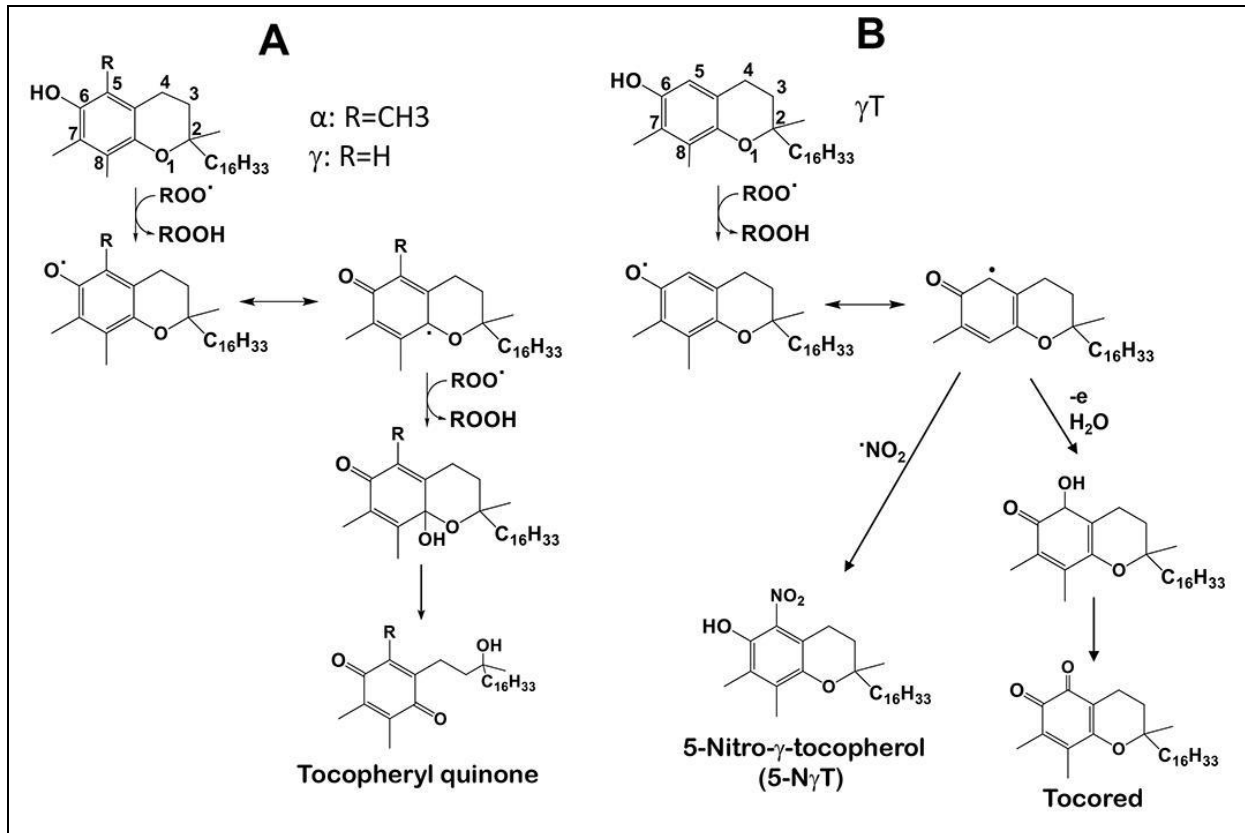
La vitamine E joue un rôle important dans la prévention du cancer grâce à différentes actions, notamment ses propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, antiprolifératives et anti-angiogéniques . De plus, elle exerce des effets directs sur les activités enzymatiques et la modulation de la transcription des gènes (Manosso LM *et al.*, 2022). Des résultats nombreux indiquent que les isoformes  $\gamma$ -tocotrienol et  $\delta$ -tocotrienol des tocotriénols présentent un potentiel anticancéreux plus élevé que les autres isoformes (Aggarwal BB *et al.*, 2010). Ces études mettent en évidence l'importance de la vitamine E dans la lutte contre le cancer et soulignent les bénéfices spécifiques des tocotriénols  $\gamma$  et  $\delta$  dans ce domaine.

##### II.4.1 Effet anti-oxydant

Le stress oxydatif, causé par un déséquilibre entre les radicaux libres et les antioxydants, est l'une des principales causes de divers cancers (Higgins MR *et al.*, 2020). De nombreux chercheurs ont démontré que la vitamine E agit comme un anti-oxydant, protégeant ainsi les cellules de l'organisme contre les effets néfastes des dérivés de l'oxygène grâce à différentes enzymes présentes dans le cytosol (Manosso LM *et al.*, 2022). Egalement elle exerce ses propriétés anti-oxydantes au niveau des membranes grâce à sa chaîne latérale isoprénoïde, ce qui lui permet de pénétrer la couche lipidique (Nadine Busi Szmrszik, 1993). L'alpha-tocophérol est également capable d'inhiber la peroxydation lipidique, ce qui lui permet de protéger les membranes cellulaires (Wallert M et al., 2019).

## Chapitre 1

### Revue de la littérature



**Figure 1.10** : Activités antioxydantes de  $\alpha$ T et  $\gamma$ T. (A) -  $\alpha$ T et  $\gamma$ T peuvent arrêter la peroxydation lipidique en donnant des électrons et en formant de la tocophérylquinone. (B) -  $\gamma$ T récupère uniquement les NO<sub>x</sub>, y compris NO<sub>2</sub>, ONOO<sup>-</sup> et SOD/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NO<sub>2</sub><sup>-</sup> via la formation de 5-N $\gamma$ T. ( Jiang Q et al , 2022).

#### II.4.2 Effet anti-inflammatoire

Des études récentes sur les mécanismes d'action ont révélé que le  $\gamma$ -tocophérol et  $\delta$ -tocophérol présentent des propriétés anti-inflammatoires plus puissantes que celles de l' $\alpha$ -tocophérol dans la prévention du cancer (Yang *et al.*, 2012) . Les isoformes de la vitamine E peuvent inhiber les voies de signalisation pro-inflammatoires telles que le NF- $\kappa$ B, la signalisation JAK1-STAT3 et la phosphorylation de STAT6 , ainsi que piéger les espèces réactives de l'azote et inhiber la cyclooxygénase-2 et la 5-lipoxygénase (5-LOX) qui sont impliquées dans la formation des eicosanoïdes (Jiang Q,2014). Ils bloquent également la peroxydation lipidique, qui dans des conditions normales entraîne la libération de prostaglandines E2 (PGE2) (Jiang Q *et al.*, 2022).

## Chapitre 1

### Revue de la littérature

---

#### II.4.3 Effet anti-prolifératif

La vitamine E présente un effet anti-prolifératif en induisant l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire (Abraham A *et al.*, 2019). L'apoptose est un mécanisme physiologique crucial qui limite la croissance de la population cellulaire, que ce soit pour maintenir l'homéostasie des tissus ou pour éliminer les cellules potentiellement nocives (Morana O *et al.*, 2022). Elle peut être déclenchée par des signaux intrinsèques, tels que la perturbation mitochondriale et la libération de cytochrome c dans le cytosol, ou par des signaux extrinsèques lors de la liaison de ligands aux récepteurs de mort à la surface cellulaire (Pistritto G *et al.*, 2016). Ces deux voies conduisent à l'activation des caspases effectrices (Kesavardhana S *et al.*, 2020), en particulier la caspase-3 qui, une fois clivée, conduit à l'apoptose (Han JH *et al.*, 2023).

Plusieurs études ont démontré l'efficacité des tocophérols, notamment le  $\delta$ -tocophérol et le  $\gamma$ -tocophérol, dans la réduction du risque de cancer. Ces isoformes présentent une efficacité supérieure à celle de l' $\alpha$ -tocophérol en activant les caspases 9 et 3 pour induire l'apoptose dans les cellules tumorales (Li GX *et al.*, 2011). D'autre part, les tocotriénols ont également capables d'induire l'apoptose et affectent de nombreuses voies de signalisation liées à la croissance et à la survie des cellules cancéreuses, telles que les voies régulées par NF-Kb, la phosphatidylinositol-3 kinase/phosphoinositide dépendante, Raf/Erk et c-jun N-terminal kinase (JNKs). De plus, le  $\gamma$ -tocotriénol inhibe la voie de signalisation phosphatidylinositol-3-kinase/PI3K dépendant kinase-1 (PDK-1)/Akt (Ju J *et al.*, 2010).

### III. Docking moléculaire

#### III.1. Définition

La modélisation moléculaire est un domaine complémentaire à l'expérimentation qui vise à comparer, représenter et prédire la structure des molécules ou d'un système moléculaire (Wilfred F *et al.*, 1990). La méthode principale de la modélisation moléculaire est le docking, également connu sous le nom d'amarrage moléculaire, qui fait partie des techniques de conception de médicaments (drug design). Le docking explore les conformations adoptées par les ligands dans les sites de liaison des cibles macromoléculaires (Ferreira LG *et al.*, 2015).

## **Chapitre 1**

### **Revue de la littérature**

---

Depuis son apparition dans les années 1980, le docking est devenu l'outil le plus largement utilisé. Il a émergé en réponse aux besoins de la biologie moléculaire structurale et de la découverte de médicaments basée sur la structure. Le docking possède la capacité d'optimiser les critères structuraux et énergétiques, de réaliser un criblage virtuel sur une vaste bibliothèque de composés (Morris and Lim-Wilby, 2008), de déterminer le mode d'interaction d'un complexe formé par deux ou plusieurs molécules, ainsi que de rechercher le positionnement, le mode ou les modes de liaison entre un ligand et son récepteur, les orientations dans l'espace et les conformations favorables pour la fixation d'un ligand à un récepteur (Corbeil CR *et al.*, 2007).

### **III.2.Types d'amarrage**

#### **III.2.1 . Amarrage rigide**

Dans ce type d'amarrage, seule la position spatiale et la posture des deux molécules changent, tandis que la conformation du récepteur et du ligand ne subissent pas de changements (Ewing TJ *et al.*, 2001). Ces derniers sont considérés comme fixes dans cette simulation d'amarrage en raison de la complexité et de la charge de calculs impliqués. L'amarrage rigide est donc la méthode la plus pratique, notamment pour les grandes structures telles que les complexes protéine-protéine et protéine-acide nucléique (Stoddard, BL et Koshland, DE, 1992).

#### **III.2.2 . Amarrage flexible**

L'amarrage flexible permet à la conformation du ligand et du récepteur de changer librement. Ce type est utilisé pour évaluer avec précision la reconnaissance entre deux molécules, car cette stimulation est plus précise et se rapproche le plus de la situation réelle d'amarrage (Chen *et al.*, 2020) .

#### **III.2.3 . Amarrage semi-flexible**

L'amarrage semi-flexible est couramment utilisé pour étudier la reconnaissance entre les petites molécules et les biomacromolécules, notamment les protéines, les enzymes et les acides nucléiques, en raison de sa capacité de prédiction de modèle et de calcul. Pendant ce type d'amarrage, seule la conformation du ligand est autorisée à changer, tandis que la conformation du récepteur reste fixe (Kitchen DB *et al* , 2004) .

## Chapitre 1

### Revue de la littérature

---

#### III.3.Outils

Le docking et le scoring sont deux étapes essentielles et complémentaires de la simulation d'amarrage. Tout d'abord, le docking ou amarrage consiste à sélectionner et placer un ligand dans le site actif de la protéine, en déterminant les conformations, les positions et les orientations possibles. Ensuite, Le scoring est une méthode mathématique qui permet d'évaluer l'affinité entre une protéine et un ligand, et de sélectionner et classer la meilleure conformation parmi toutes les conformations proposées (Jain AN et al., 2006). Le score est utilisé pour quantifier le degré de complexation du ligand avec son récepteur (Arrault A et al., 2007). Fondamentalement, il s'agit d'une approximation de l'énergie libre associée à la transition de la protéine et du ligand de l'état libre à l'état lié formant un complexe. Le principe thermodynamique sous-jacent est le suivant :

$$\Delta G = \Delta G_{\text{complexe}} - \Delta G_{\text{ligand}} - \Delta G_{\text{protéine}} \text{ (Kollman P.A et al., 2000).}$$

##### III.3.1 . Récepteur

Le récepteur est une structure protéique capable de se lier à une molécule spécifique appelée ligand. Les méthodes spectroscopiques biomoléculaires, telles que la cristallographie aux rayons X et la résonance magnétique nucléaire (RMN), ont permis la résolution de plus de 100 000 structures protéiques tridimensionnelles, fournissant des informations structurelles vitales (Ferreira LG *et al.*, 2015). La plus grande base de données de protéines et d'acides nucléiques est la Protein Data Bank (PDB) (Huang *et al.*, 2018).

##### III.3.2 . Ligand

Un ligand est une molécule capable de se lier de manière réversible à une macromolécule telle qu'une protéine ou un acide nucléique, et il participe à différents rôles fonctionnels tels que la transmission de signaux, la catalyse et la stabilisation structurelle (Leach A.R, 2001). Dans le docking moléculaire, le choix du ligand est une étape cruciale, et il est sélectionné en fonction de la spécificité du site actif et de la cible (Li J et al., 2019). Actuellement, il existe deux méthodes pour obtenir la structure chimique d'un ligand : l'une consiste à utiliser des bases de données commerciales qui regroupent des structures chimiques et des espèces chimiques, tandis que l'autre méthode consiste à utiliser des ligands provenant du PDB (Protein Data Bank) ou de la littérature scientifique, avec la possibilité de les construire, de les optimiser et de les

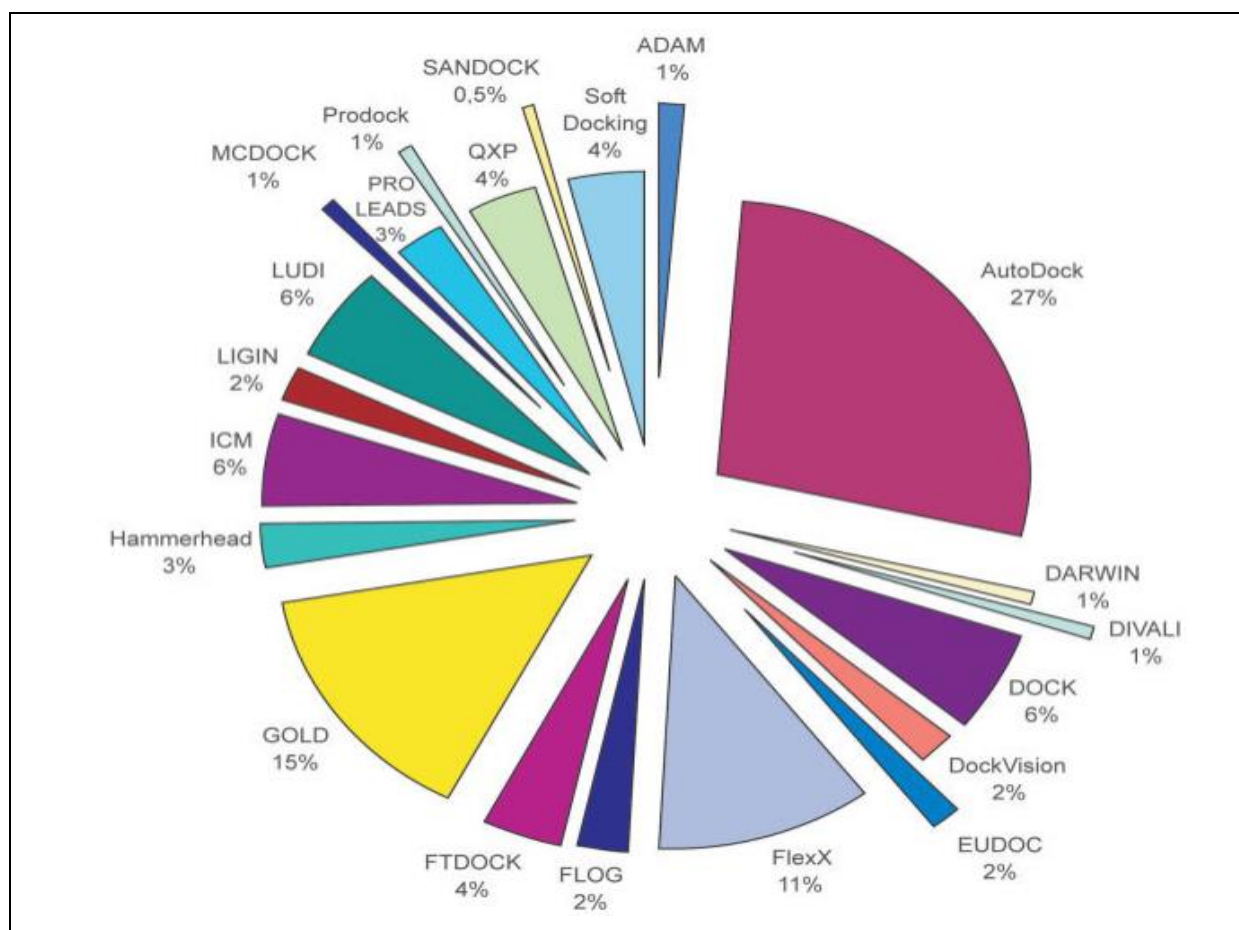
## Chapitre 1

### Revue de la littérature

enregistrer dans différents formats tels que le pdb, le mol ou le mol2, en utilisant des logiciels de construction moléculaire tels que Arguslab, ChemDraw (Mokrani E et Bensegueni A, 2012).

#### III.4. Programmes (logiciels de docking)

Actuellement, il existe plus de 30 programmes de docking moléculaire (Grosdidier ,S , 2007). Ces logiciels sont utilisés pour étudier les différentes interactions possibles entre deux entités moléculaires. Parmi les programmes fréquemment cités, on trouve DOCK, GOLD, AutoDock, FlexX et Molegro Virtual Docker (MVD) (Chen G *et al.*, 2020).



**Figure 1.11:** Représente nombre de citations pour certains des programmes de docking les plus courants, analysés à partir de l'ISI Web of Science (2005) (sousa S.F *et al.*,2006 )

## Conclusion

Ce travail s'est concentré sur la réalisation d'une simulation bio-informatique utilisant le docking moléculaire pour étudier l'effet inhibiteur du delta-tocophérol sur le domaine G2 de la protéine HRas, plus précisément sur le switch I où les protéines effectrices RAF se lient lors du cancer.

Dans un premier temps, nous avons évalué la performance du logiciel Arguslab en utilisant le test RMSD pour modéliser les interactions entre le domaine de liaison des protéines effectrices RAF dans le switch I de HRas et le delta-tocophérol. Les résultats ont confirmé la fiabilité du logiciel et nous avons pu avancer dans nos analyses. Ensuite, nous avons évalué l'affinité du ligand delta-tocophérol avec le domaine G2 de liaison des protéines effectrices RAF dans la protéine HRas, en utilisant le docking moléculaire avec Arguslab. Le score obtenu ( $\Delta G = -9.6347$  kcal/mol) indique une forte interaction entre le delta-tocophérol et le domaine de liaison des protéines effectrices RAF. Nous avons également visualisé les interactions entre le domaine de liaison des protéines effectrices RAF de HRas et le delta-tocophérol à l'aide de Discovery Studio. Ces interactions comprennent des liaisons hydrogène avec l'acide aminé GLN25, ainsi que des interactions hydrophobes alkyls et mixtes Pi/Alkyl avec plusieurs autres acides aminés.

Nos résultats suggèrent que le delta-tocophérol pourrait être utilisé comme agent thérapeutique anticancéreux, en ciblant le switch I du domaine G2 de la protéine HRas. Cependant, il est important de noter que ces résultats sont basés sur des simulations informatiques et nécessitent des études supplémentaires pour confirmer l'efficacité du delta-tocophérol en tant qu'agent thérapeutique et son potentiel dans le traitement du cancer. Des expériences *in vitro* et *in vivo* sont nécessaires pour valider ces résultats et explorer davantage les possibilités d'utilisation du delta-tocophérol dans le domaine médical.

## Références bibliographiques

American cancer Society.the History of cancer .cancer.org | 1.800.227.2345 .  
<https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/history-of-cancer.html>

Alexander WS, Nicola NA. Hemopoietic growth factor receptor abnormalities in leukemia. *Leuk Res.* 1998 Dec;22(12):1097-111. doi: 10.1016/s0145-2126(98)00110-6. PMID: 9922074.

Artandi SE, DePinho RA. Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis.* 2010 Jan;31(1):9-18. doi: 10.1093/carcin/bgp268. Epub 2009 Nov 3. PMID: 19887512; PMCID: PMC3003493.

Aqbi HF, Wallace M, Sappal S, Payne KK, Manjili MH. IFN- $\gamma$  orchestrates tumor elimination, tumor dormancy, tumor escape, and progression. *J Leukoc Biol.* 2018 Feb 22;10.1002/JLB.5MIR0917-351R. doi: 10.1002/JLB.5MIR0917-351R. Epub ahead of print. PMID: 29469956; PMCID: PMC6157004.

Arrault A. Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma. Thèse de doctorat d'université : Modélisation Moléculaire et Chemoinformatique. Orleans : Université d'Orleans.France. (2007).

Aggarwal BB, Sundaram C, Prasad S, Kannappan R. Tocotrienols, the vitamin E of the 21st century: its potential against cancer and other chronic diseases. *Biochem Pharmacol.*2010 Dec 1;80(11):1613-31. doi: 10.1016/j.bcp.2010.07.043. Epub 2010 Aug 7. PMID: 20696139; PMCID: PMC2956867.

Abraham A, Kattoor AJ, Saldeen T, Mehta JL. Vitamin E and its anticancer effects. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(17):2831-2838. doi: 10.1080/10408398.2018.1474169. Epub 2018 Oct 23. PMID: 29746786.

Aoki Y, Niihori T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Tanaka Y, Filocamo M, Kato K, Suzuki Y, Kure S, Matsubara Y. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet.* 2005 Oct;37(10):1038-40. doi: 10.1038/ng1641. Epub 2005 Sep 18.

Anne-Sophie Chrétien. Fonctionnalité de la signalisation en aval des récepteurs HER : implication dans la réponse cellulaire et tumorale aux thérapies ciblées. Médecine humaine et pathologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2011. Français. NNT : 2011NAN10050

Brondello, J., Prieur, A., Philipot, D., Lemaitre, J., Lenaers, G., Piette, J., & Dulic, V. (2012). La sénescence cellulaire-Un nouveau mythe de Janus , *M S-medicine Sciences*, 28, 288-296. <https://doi.org/10.1051/medsci/2012283017> .

Brigelius-Flohé R, Traber MG. Vitamin E: function and metabolism. *FASEB J.* 1999 Jul;13(10):1145-55. PMID: 10385606.

Boukia S., Bessa C.2021. Identification de nouveaux inhibiteurs potentiels de la protéine non structurale NSP 13 du SARS-CoV-2 : Etude in silico. Mémoire de Master, Université Frères Mentouri Constantine 1, Constantine.



Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, Shindyalov IN, Bourne PE. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res.* 2000 Jan 1;28(1):235-42. doi: 10.1093/nar/28.1.235. PMID: 10592235; PMCID: PMC102472.

B. A. Reva, A. V. Finkelstein, and J. Skolnick, "What is the probability of a chance prediction of a protein structure with an rmsd of 6 Å?," *Fold. Des.*, vol. 3, no. 2, pp. 141–147, 1998, doi: 10.1016/S1359-0278(98)00019-4.

Corbeil CR, Englebienne P, Moitessier N. Docking ligands into flexible and solvated macromolecules. 1. Development and validation of FITTED 1.0. *J Chem Inf Model.* 2007 Mar-Apr;47(2):435-49. doi: 10.1021/ci6002637. Epub 2007 Feb 17. PMID: 17305329.

Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020 May 1;130(5):2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244. PMID: 32217835; PMCID: PMC7190990.

Colombo ML. An update on vitamin E, tocopherol and tocotrienol-perspectives. *Molecules.* 2010 Mar 24;15(4):2103-13. doi: 10.3390/molecules15042103. PMID: 20428030; PMCID: PMC6257355.

Coutsias EA, Wester MJ. RMSD and Symmetry. *J Comput Chem.* 2019 Jun 5;40(15):1496-1508. doi: 10.1002/jcc.25802. Epub 2019 Mar 3. PMID: 30828834.

Chagas CM, Moss S, Alisaraie L. Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *Int J Pharm.* 2018 Oct 5;549(1-2):133-149. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.07.046. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30040971.

Chen S, Li F, Xu D, Hou K, Fang W, Li Y. The Function of RAS Mutation in Cancer and Advances in its Drug Research. *Curr Pharm Des.* 2019;25(10):1105-1114. doi: 10.2174/1381612825666190506122228. PMID: 31057104.

Chen K, Zhang Y, Qian L, Wang P. Emerging strategies to target RAS signaling in human cancer therapy. *J Hematol Oncol.* 2021 Jul 23;14(1):116. doi: 10.1186/s13045-021-01127-w. PMID: 34301278; PMCID: PMC8299671.

Chikhi A, Bensegueni A. Comparaison de l'efficacité d'amarrage de Surfex, un progiciel commercial et d'Arguslab, un logiciel gratuit sous licence. *Journal d'informatique et de biologie des systèmes* . 2008 .

Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002 Nov;3(11):991-8. doi: 10.1038/ni1102-991. PMID: 12407406.

Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoeediting. *Immunity.* 2004 Aug;21(2):137-48. doi: 10.1016/j.immuni.2004.07.017. PMID: 15308095.

Donnelly J, Appathurai A, Yeoh HL, Driscoll K, Faisal W. Vitamin E in Cancer Treatment: A Review of Clinical Applications in Randomized Control Trials. *Nutrients*. 2022 Oct 16;14(20):4329. doi: 10.3390/nu14204329. PMID: 36297013; PMCID: PMC9611110.

de Vos AM, Tong L, Milburn MV, Matias PM, Jancarik J, Noguchi S, Nishimura S, Miura K, Ohtsuka E, Kim SH. Three-dimensional structure of an oncogene protein: catalytic domain of human c-H-ras p21. *Science*. 1988 Feb 19;239(4842):888-93. doi: 10.1126/science.2448879. PMID: 2448879 .

Ewing TJ, Makino S, Skillman AG, Kuntz ID. DOCK 4.0: search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases. *J Comput Aided Mol Des*. 2001 May;15(5):411-28. doi: 10.1023/a:1011115820450. PMID: 11394736.

Ersahin T, Tuncbag N, Cetin-Atalay R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway. *Mol Biosyst*. 2015 Jul;11(7):1946-54. doi: 10.1039/c5mb00101c. PMID: 25924008.

Feitelson MA, Arzumanyan A, Kulathinal RJ, Blain SW, Holcombe RF, Mahajna J, Marino M, Martinez-Chantar ML, Nawroth R, Sanchez-Garcia I, Sharma D, Saxena NK, Singh N, Vlachostergios PJ, Guo S, Honoki K, Fujii H, Georgakilas AG, Bilslund A, Amedei A, Niccolai E, Amin A, Ashraf SS, Boosani CS, Guha G, Ciriolo MR, Aquilano K, Chen S, Mohammed SI, Azmi AS, Bhakta D, Halicka D, Keith WN, Nowsheen S. Sustained proliferation in cancer: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Semin Cancer Biol*. 2015 Dec;35 Suppl(Suppl):S25-S54. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.02.006. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25892662; PMCID: PMC4898971 .

Fouad YA, Aanei C. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res*. 2017 May 1;7(5):1016-1036. PMID: 28560055; PMCID: PMC5446472.

Ferreira LG, Dos Santos RN, Oliva G, Andricopulo AD. Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules*. 2015 Jul 22;20(7):13384-421. doi: 10.3390/molecules200713384. PMID: 26205061; PMCID: PMC6332083.

Fodil Faiza .2015 Etude conformationnelle In Silico de l'inversion de cycle à sept chaînons de diazépam. Mémoire de Master, Université d'Oran Mohamed Boudiaf .

Fiorucci G, Hall A. All three human ras genes are expressed in a wide range of tissues. *Biochim Biophys Acta*. 1988 May 6;950(1):81-3. doi: 10.1016/0167-4781(88)90076-0. PMID: 3282543

Favre G. Le devenir des thérapeutiques ciblant la voie RAS/RAF/ MEK/ERK en cancérologie : l'exemple des mélanomes [Future targeting of the RAS/RAF/MEK/ERK signaling pathway in oncology: the example of melanoma]. *Bull Acad Natl Med*. 2014 Feb;198(2):321-36; discussion 337-8. French. PMID: 26263707

Friedman E. The role of ras GTPase activating protein in human tumorigenesis. *Pathobiology*. 1995;63(6):348-50. doi: 10.1159/000163971. PMID: 8738474.

Groh V, Wu J, Yee C, Spies T. Tumour-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation. *Nature*. 2002 Oct 17;419(6908):734-8. doi: 10.1038/nature01112. PMID: 12384702.

Grosdidier, S., Pons, C., Solernou, A. and Fernández-Recio, J. (2007), Prediction and scoring of docking poses with pyDock. *Proteins*, 69: 852-858. <https://doi.org/10.1002/prot.21796>

Ghadhab El-hadj tayeb , Soufi Maroua (2020) Application du Docking moléculaire par SURFLEX Pour la mise en évidence des nouveaux inhibiteurs de la Kinase dépendante de la cycline 2 (CDK2)[ Mémoire de Magister, Université Frères Mentouri - Constantine 1].

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9. PMID: 10647931.

Folkman J. Angiogenesis. *Annu Rev Med*. 2006;57:118. doi:10.1146/annurev.med.57.121304.131306. PMID: 16409133.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.

Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022 Jan;12(1):31-46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059. PMID: 35022204.

Huang, H., Zhang, G., Zhou, Y., Lin, C., Chen, S., Lin, Y., Mai, S., and Huang, Z. (2018). Reverse Screening Methods to Search for the Protein Targets of Chemopreventive Compounds. *Front. Chem*. 6, 138. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00138>.

Higgins MR, Izadi A, Kaviani M. Antioxidants and Exercise Performance: With a Focus on Vitamin E and C Supplementation. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Nov 15;17(22):8452. doi: 10.3390/ijerph17228452. PMID: 33203106; PMCID: PMC7697466.

<https://slideplayer.fr/slide/16114100/>

Hancock JF. Ras proteins: different signals from different locations. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003 May;4(5):373-84. doi: 10.1038/nrm1105. PMID: 12728271.

Holbrook SR, Kim SH. Molecular model of the G protein alpha subunit based on the crystal structure of the HRAS protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Mar;86(6):1751-5. doi: 10.1073/pnas.86.6.1751. PMID: 2494654; PMCID: PMC286782.

Hennig, Anne & Markwart, Robby & Esparza-Franco, Manuel & Ladds, Graham & Rubio, Ignacio. (2015)

Jacquemin, G. 2010. Mécanismes de résistance à l'apoptose induite par TRAIL dans les cellules cancéreuses : restauration de la sensibilité à TRAIL par la chimiothérapie conventionnelle ou par un polyphénol, la quercétine.

Jain AN. Scoring functions for protein-ligand docking. *Curr Protein Pept Sci*. 2006 Oct;7(5):407-20. doi: 10.2174/138920306778559395. PMID: 17073693.

Jiang Q, Christen S, Shigenaga MK, Ames BN. gamma-tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention. *Am J Clin Nutr*. 2001 Dec;74(6):714-22. doi: 10.1093/ajcn/74.6.714. PMID: 11722951.

Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med*. 2014 Jul;72:76-90. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24704972; PMCID: PMC4120831.

Jiang Q, Elson-Schwab I, Courtemanche C, Ames BN. gamma-tocopherol and its major metabolite, in contrast to alpha-tocopherol, inhibit cyclooxygenase activity in macrophages and

epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Oct 10;97(21):11494-9. doi: 10.1073/pnas.200357097. PMID: 11005841; PMCID: PMC17228.

Jiang Q. Natural Forms of Vitamin E as Effective Agents for Cancer Prevention and Therapy. *Adv Nutr*. 2017 Nov 15;8(6):850-867. doi: 10.3945/an.117.016329. PMID: 29141970; PMCID: PMC5683003.

Jiang Q, Im S, Wagner JG, Hernandez ML, Peden DB. Gamma-tocopherol, a major form of vitamin E in diets: Insights into antioxidant and anti-inflammatory effects, mechanisms, and roles in disease management. *Free Radic Biol Med*. 2022 Jan;178:347-359. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.012. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34896589; PMCID: PMC8826491 .

Joy S, Nair PS, Hariharan R, Pillai MR. Detailed comparison of the protein-ligand docking efficiencies of GOLD, a commercial package and ArgusLab, a licensable freeware. *In Silico Biol*. 2006;6(6):601-5. PMID: 17518767.

Jung J, Cho KJ, Naji AK, Clemons KN, Wong CO, Villanueva M, Gregory S, Karagas NE, Tan L, Liang H, Rousseau MA, Tomasevich KM, Sikora AG, Levental I, van der Hoeven D, Zhou Y, Hancock JF, Venkatachalam K. HRAS-driven cancer cells are vulnerable to TRPML1 inhibition. *EMBO Rep*. 2019 Apr;20(4):e46685. doi: 10.15252/embr.201846685. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30787043; PMCID: PMC6446245.

Ju J, Picinich SC, Yang Z, Zhao Y, Suh N, Kong AN, Yang CS. Cancer-preventive activities of tocopherols and tocotrienols. *Carcinogenesis*. 2010 Apr;31(4):533-42. doi: 10.1093/carcin/bgp205. Epub 2009 Sep 11. PMID: 19748925; PMCID: PMC2860705.

Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology*. 2007 May;121(1):1-14. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17386080; PMCID: PMC2265921.

Kaplan DH, Shankaran V, Dighe AS, Stockert E, Aguet M, Old LJ, Schreiber RD. Demonstration of an interferon gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jun 23;95(13):7556-61. doi: 10.1073/pnas.95.13.7556. PMID: 9636188; PMCID: PMC22681.

Khong HT, Restifo NP. Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nat Immunol*. 2002 Nov;3(11):999-1005. doi: 10.1038/ni1102-999. PMID: 12407407; PMCID: PMC1508168.

Kollman P.A., Massova.I., Reyes.C., Kuhl.B., and al., 2000.- Calculating Structures and free energies of complex molecules: combining molecular mechanics and continuum models, *Acc. Chem. Res.*, 33: 889-897.

Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat Rev Drug Discov*. 2004 Nov;3(11):935-49. doi: 10.1038/nrd1549. PMID: 15520816.

Kranenburg O, Gebbink MF, Voest EE. Stimulation of angiogenesis by Ras proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2004 Mar 4;1654(1):23-37. doi: 10.1016/j.bbcan.2003.09.004. PMID: 14984765.

- Kang, M., Lee, YS. The impact of RASopathy-associated mutations on CNS development in mice and humans. *Mol Brain* **12**, 96 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13041-019-0517-5>
- Konathala, Ghee. (2017). Data on polymorphism of XRCC1 and cervical cancer risk from South India
- Leach A.R. *Molecular modelling Principles and application*. Pearson Education Canada.2001.582. 10-6p.
- Li J, Fu A, Zhang L. An Overview of Scoring Functions Used for Protein-Ligand Interactions in Molecular Docking. *Interdiscip Sci.* 2019 Jun;11(2):320-328. doi: 10.1007/s12539-019-00327-w. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30877639.
- Lipinski CA. Rule of five in 2015 and beyond: Target and ligand structural limitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016 Jun 1;101:34-41. doi: 10.1016/j.addr.2016.04.029. Epub 2016 May 3. PMID: 27154268.
- Munari E, Mariotti FR, Quatrini L, Bertoglio P, Tumino N, Vacca P, Eccher A, Ciompi F, Brunelli M, Martignoni G, Bogina G, Moretta L. PD-1/PD-L1 in Cancer: Pathophysiological, Diagnostic and Therapeutic Aspects. *Int J Mol Sci.* 2021 May 12;22(10):5123. doi: 10.3390/ijms22105123. PMID: 34066087; PMCID: PMC8151504.
- Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases--elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol.* 2014 Apr;27:16-25. doi: 10.1016/j.coi.2014.01.004. Epub 2014 Feb 14. PMID: 24531241; PMCID: PMC4388310.
- Marincola FM, Jaffee EM, Hicklin DJ, Ferrone S. Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance. *Adv Immunol.* 2000;74:181-273. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60911-6. PMID: 10605607.
- Morris GM, Lim-Wilby M. Molecular docking. *Methods Mol Biol.* 2008;443:365-82. doi: 10.1007/978-1-59745-177-2\_19. PMID: 18446297.
- Mokrani, E. & Bensegueni, A. (2012). Contribution À L'amélioration De L'activité Biologique Des Inhibiteurs De La Dipeptidyl-peptidase 4 Dans Le Diabète De Type 2 Par Simulation Informatique. [Mémoire de Magister, Université Frères Mentouri - Constantine 1].
- Mustacich DJ, Bruno RS, Traber MG. Vitamin E. *Vitam Horm.* 2007;76:1-21. doi: 10.1016/S0083-6729(07)76001-6. PMID: 17628169.
- Manor D, Morley S. The alpha-tocopherol transfer protein. *Vitam Horm.* 2007;76:45-65. doi: 10.1016/S0083-6729(07)76003-X. PMID: 17628171.
- Manosso LM, Camargo A, Dafre AL, Rodrigues ALS. Vitamin E for the management of major depressive disorder: possible role of the anti-inflammatory and antioxidant systems. *Nutr Neurosci.* 2022 Jun;25(6):1310-1324. doi: 10.1080/1028415X.2020.1853417. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33314993.
- Markus Bredel, Ian F. Pollack, The p21-Ras signal transduction pathway and growth regulation in human high-grade gliomas, *Brain Research Reviews*, Volume 29, Issues 2–3, 1999, Pages 232-249, ISSN 0165-0173, [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00057-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00057-5) .
- Meza-Junco J, Montañó-Loza A, Aguayo-González A. Bases moleculares del cáncer [Molecular basis of cancer]. *Rev Invest Clin.* 2006 Jan-Feb;58(1):56-70. Spanish. PMID: 16789600.

Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, Malek S. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Aug;19(8):533-552. doi: 10.1038/s41573-020-0068-6. Epub 2020 Jun 11. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Dec;19(12):902. PMID: 32528145; PMCID: PMC7809886.

Muratcioglu .Serena , Acuner.Saliha. (2019). Elucidating Structural Details of Ras-Effector Interactions. 10.7240/jeps.528662.

Marín-Ramos NI, Balabasquer M, Ortega-Nogales FJ, Torrecillas IR, Gil-Ordóñez A, Marcos-Ramiro B, Aguilar-Garrido P, Cushman I, Romero A, Medrano FJ, Gajate C, Mollinedo F, Philips MR, Campillo M, Gallardo M, Martín-Fontecha M, López-Rodríguez ML, Ortega-Gutiérrez S. A Potent Isoprenylcysteine Carboxylmethyltransferase (ICMT) Inhibitor Improves Survival in Ras-Driven Acute Myeloid Leukemia. *J Med Chem.* 2019 Jul 11;62(13):6035-6046. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00145. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31181882.

Nadine Busi Szmrszik. La vitamine E : ses effets préventifs vis à vis des cancers et des maladies cardiovasculaires. *Sciences pharmaceutiques.* 1993. dumas-02882339 .

Niegisch G, Koch A, Knievel J, Schulz WA, Albers P. Signaltransduktion im Urothelkarzinom : Wie genau kennen wir die Ziele für eine zielgerichtete Therapie? [Signal transduction in urothelial cancer: how exactly do we know the targets for targeted therapy?]. *Urologe A.* 2010 Nov;49(11):1401-5. German. doi: 10.1007/s00120-010-2448-8. PMID: 20959951.

Naqvi AAT, Mohammad T, Hasan GM, Hassan MI. Advancements in Docking and Molecular Dynamics Simulations Towards Ligand-receptor Interactions and Structure-function Relationships. *Curr Top Med Chem.* 2018;18(20):1755-1768. doi: 10.2174/1568026618666181025114157. PMID: 30360721.

National .Center for Biotechnology Information. «PubChem», 2023 [https:// pubchem .ncbi.nlm.nih.gov/](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) (consulté le juin 7,2023).

Nogara PA, Saraiva Rde A, Caeran Bueno D, Lissner LJ, Lenz Dalla Corte C, Braga MM, Rosemberg DB, Rocha JB. Virtual screening of acetylcholinesterase inhibitors using the Lipinski's rule of five and ZINC databank. *Biomed Res Int.* 2015;2015:870389. doi: 10.1155/2015/870389. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25685814; PMCID: PMC4317581

Platel, S. (2009). La reconnaissance des cancers professionnels : entre tableaux et CRRMP, une historique prudence à indemniser *Mouvements* 58, 46.<https://doi.org/10.3917/mouv.058.0046>.

Parasuraman S. Protein data bank. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012 Oct;3(4):351-2. doi: 10.4103/0976-500X.103704. PMID: 23326114; PMCID: PMC3543563.

Peh HY, Tan WS, Liao W, Wong WS. Vitamin E therapy beyond cancer: Tocopherol versus tocotrienol. *Pharmacol Ther.* 2016 Jun;162:152-69. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.12.003. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26706242.

Pruitt KD, Tatusova T, Klimke W, Maglott DR. NCBI Reference Sequences: current status, policy and new initiatives. *Nucleic Acids Res.* 2009 Jan;37(Database issue):D32-6. doi: 10.1093/nar/gkn721. Epub 2008 Oct 16. PMID: 18927115; PMCID: PMC2686572.

Qian CN, Tan MH, Yang JP, Cao Y. Revisiting tumor angiogenesis: vessel co-option, vessel remodeling, and cancer cell-derived vasculature formation. *Chin J Cancer*. 2016 Jan 8;35:10. doi: 10.1186/s40880-015-0070-2. PMID: 26747273; PMCID: PMC4706692.

Razungles J, Cavaillès V, Jalaguier S, Teyssier C. L'effet Warburg - De la théorie du cancer aux applications thérapeutiques en cancérologie The Warburg effect: from theory to therapeutic applications in cancer. *Med Sci (Paris)*. 2013 Nov;29(11):1026-33. French. doi: 10.1051/medsci/20132911020. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24280507.

Roy PS, Saikia BJ. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J Cancer*. 2016 Jul-Sep;53(3):441-442. doi: 10.4103/0019-509X.200658. PMID: 28244479.

Rizvi S, Raza ST, Ahmed F, Ahmad A, Abbas S, Mahdi F. The role of vitamin e in human health and some diseases. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2014 May;14(2):e157-65. Epub 2014 Apr 7. PMID: 24790736; PMCID: PMC3997530.

Roselt P, Cullinane C, Noonan W, Elsaidi H, Eu P, Wiebe LI. Synthesis of [<sup>18</sup>F]F- $\gamma$ -T-3, a Redox-Silent  $\gamma$ -Tocotrienol ( $\gamma$ -T-3) Vitamin E Analogue for Image-Based In Vivo Studies of Vitamin E Biodistribution and Dynamics. *Molecules*. 2020 Dec 3;25(23):5700. doi: 10.3390/molecules25235700. PMID: 33287202; PMCID: PMC7730577.

Roskoski R Jr. Rule of five violations among the FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. *Pharmacol Res*. 2023 May;191:106774. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106774. Epub 2023 Apr 17. PMID: 37075870.

Rajasekharan, Satish Kumar & Thiagarajan, Raman. (2013). Ras and Ras mutations in cancer. *Central European Journal of Biology*. 8. 609-624. 10.2478/s11535-013-0158-5.

Rodriguez-Viciano P, Warne PH, Dhand R, Vanhaesebroeck B, Gout I, Fry MJ, Waterfield MD, Downward J. Phosphatidylinositol-3-OH kinase as a direct target of Ras. *Nature*. 1994 Aug 18;370(6490):527-32. doi: 10.1038/370527a0. PMID: 8052307.

Rauen KA. HRAS and the Costello syndrome. *Clin Genet*. 2007 Feb;71(2):101-8. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00743.x. PMID: 17250658.

Rambur, Amandine. (2018). Importance de la co-dérégulation des voies RAS/MAPK et PI3K/AKT/mTOR dans la transformation épithéliale prostatique. Approche in vivo à l'aide d'un modèle dans les glandes accessoires de la Drosophile.

Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest*. 2007 May;117(5):1137-46. doi: 10.1172/JCI31405. PMID: 17476343; PMCID: PMC1857231.

Stoddard, BL; Koshland, DE Prédiction de la structure d'un complexe récepteur-protéine à l'aide d'une méthode d'amarrage binaire. *Nature* 1992 , 258 , 774–776. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [PubMed](#) ] .

Sousa SF, Fernandes PA, Ramos MJ. Protein-ligand docking: current status and future challenges. *Proteins*. 2006 Oct 1;65(1):15-26. doi: 10.1002/prot.21082. PMID: 16862531.

Schneider C. Chemistry and biology of vitamin E. *Mol Nutr Food Res*. 2005 Jan;49(1):7-30. doi: 10.1002/mnfr.200400049. PMID: 15580660.

Szewczyk K, Chojnacka A, Górnicka M. Tocopherols and Tocotrienols-Bioactive Dietary Compounds; What Is Certain, What Is Doubt? *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 9;22(12):6222. doi: 10.3390/ijms22126222. PMID: 34207571; PMCID: PMC8227182.

Shim YS, Kim KJ, Seo D, Ito M, Nakagawa H, Ha J. Rapid method for the determination of vitamins A and E in foods using ultra-high-performance liquid chromatography. *J AOAC Int.* 2012 Mar-Apr;95(2):517-22. doi: 10.5740/jaoacint.11-045. PMID: 22649940.

Sontag TJ, Parker RS. Cytochrome P450 omega-hydroxylase pathway of tocopherol catabolism. Novel mechanism of regulation of vitamin E status. *J Biol Chem.* 2002 Jul 12;277(28):25290-6. doi: 10.1074/jbc.M201466200. Epub 2002 May 7. PMID: 11997390.

Sen CK, Khanna S, Roy S. Tocotrienols in health and disease: the other half of the natural vitamin E family. *Mol Aspects Med.* 2007 Oct-Dec;28(5-6):692-728. doi: 10.1016/j.mam.2007.03.001. Epub 2007 Mar 27. PMID: 17507086; PMCID: PMC2435257.

Sarkar S, Horn G, Moulton K, Oza A, Byler S, Kokolus S, Longacre M. Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview. *Int J Mol Sci.* 2013 Oct 21;14(10):21087-113. doi: 10.3390/ijms141021087. PMID: 24152442; PMCID: PMC3821660.

Shu L, Wang D, Saba NF, Chen ZG. A Historic Perspective and Overview of H-Ras Structure, Oncogenicity, and Targeting. *Mol Cancer Ther.* 2020 Apr;19(4):999-1007. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0660. PMID: 32241873.

Seetharaman Thillai et Dhanaraman . thèse présentée Ras small GTPase signalling to the enigmatic RASSF death effectors . Avril 2020 <http://hdl.handle.net/1866/24574>

Stanzione F, Giangreco I, Cole JC. Use of molecular docking computational tools in drug discovery. *Prog Med Chem.* 2021;60:273-343. doi: 10.1016/bs.pmch.2021.01.004. Epub 2021 May 27. PMID: 34147204.

Santos LHS, Ferreira RS, Caffarena ER. Integrating Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations. *Methods Mol Biol.* 2019;2053:13-34. doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7\_2. PMID: 31452096.

Terabe M, Berzofsky JA. Immunoregulatory T cells in tumor immunity. *Curr Opin Immunol.* 2004 Apr;16(2):157-62. doi: 10.1016/j.coi.2004.01.010. PMID: 15023407.

Terabe M, Matsui S, Noben-Trauth N, Chen H, Watson C, Donaldson DD, Carbone DP, Paul WE, Berzofsky JA. NKT cell-mediated repression of tumor immunosurveillance by IL-13 and the IL-4R-STAT6 pathway. *Nat Immunol.* 2000 Dec;1(6):515-20. doi: 10.1038/82771. PMID: 11101874.

Thornton AM, Shevach EM. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production. *J Exp Med.* 1998 Jul 20;188(2):287-96. doi: 10.1084/jem.188.2.287. PMID: 9670041; PMCID: PMC2212461.

Traber MG. Vitamin E regulatory mechanisms. *Annu Rev Nutr.* 2007;27:347-62. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093819. PMID: 17439363.

Toor HG, Banerjee DI, Lipsa Rath S, Darji SA. Computational drug re-purposing targeting the spike glycoprotein of SARS-CoV-2 as an effective strategy to neutralize COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2021 Jan 5;890:173720. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173720. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33160938; PMCID: PMC7644434



Upadhyay A. Cancer: An unknown territory; rethinking before going ahead. *Genes Dis.* 2020 Sep 18;8(5):655-661. doi: 10.1016/j.gendis.2020.09.002. PMID: 34291136; PMCID: PMC8278524.

Wilfred F., Gunsteren V., Herman Berendsen J. C., (1990). Computer simulation of molecular dynamics: methodology, applications, and perspectives in chemistry. *Angewandte Chemie International Edition*, 29 (9) : 9391076. <https://doi.org/10.1002/anie.199009921>.

Wallert M, Ziegler M, Wang X, Maluenda A, Xu X, Yap ML, Witt R, Giles C, Kluge S, Hortmann M, Zhang J, Meikle P, Lorkowski S, Peter K.  $\alpha$ -Tocopherol preserves cardiac function by reducing oxidative stress and inflammation in ischemia/reperfusion injury. *Redox Biol.* 2019 Sep;26:101292. doi: 10.1016/j.redox.2019.101292. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31419755; PMCID: PMC6831864 .

Wu XY, Liu WT, Wu ZF, Chen C, Liu JY, Wu GN, Yao XQ, Liu FK, Li G. Identification of HRAS as cancer-promoting gene in gastric carcinoma cell aggressiveness. *Am J Cancer Res.* 2016 Sep 1;6(9):1935-1948. PMID: 27725900; PMCID: PMC5043104.

Yang, C.S., Suh, N., and Kong, A.-N.T. (2012). Does Vitamin E Prevent or Promote Cancer?: Figure 1. *Cancer Prev Res* 5, 701–705. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-12-0045>.

Yehia L, Keel E, Eng C. The Clinical Spectrum of *PTEN* Mutations. *Annu Rev Med.* 2020 Jan 27;71:103-116. doi: 10.1146/annurev-med-052218-125823. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31433956.