



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID -TLEMCEM
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

DIB MERWA

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Immunologie

Thème

**Effet du delta-tocophérol sur le domaine PAS du Facteur
Induit par l'hypoxie 2alpha (HIF-2 α) dans cancer**

Soutenu le 24 juin 2024, devant le jury composé de :

Présidente	ZERHOUNI Khadjidja	MCB	Université de Tlemcen
Encadrante	MILIANI Maroua	MCB	Université de Tlemcen
Examinatrice	NOUARI Wafa	MCB	Université de Tlemcen

Année universitaire 2023/2024.

Résumé

Le facteur inductible par l'hypoxie HIF-2 joue un rôle crucial dans la régulation de la réponse hypoxique, activée pour maintenir la survie cellulaire. Il régule l'expression des gènes impliqués dans divers processus biologiques, notamment l'érythropoïèse, l'angiogenèse et le maintien de l'homéostasie. Cependant, il a été observé que la surexpression de ce facteur est corrélée à un phénotype de cancer particulièrement agressif, favorisant les métastases, la croissance et la viabilité des cellules cancéreuses. Par ailleurs, des recherches récentes menées sur des modèles animaux ont démontré que la vitamine E, ainsi que les mélanges de gamma-tocophérol et delta-tocophérol (δ -tocophérol), présentent des propriétés anticancéreuses.

Dans cette recherche, nous avons analysé l'effet du delta-tocophérol sur le domaine PAS de la protéine HIF-2 α par le biais d'une approche de docking moléculaire. Pour cette étude, le logiciel ArgusLab a été utilisé afin de mener les simulations de docking, tandis que la visualisation des résultats a été réalisée avec Discovery Studio. Les structures des protéines et du ligand ont été obtenues à partir des bases de données PDB et PubChem, respectivement. La modélisation et la minimisation énergétique du delta-tocophérol ont été effectuées à l'aide de Chem3DUltra.

Les résultats de cette simulation, démontrent que le δ tocophérol présente une forte affinité pour le domaine PAS de la HIF-2 α avec des énergies de liaison très faibles. Ces observations peuvent s'expliquer par la présence des interactions hydrophobes, telles que des interactions pi-hydrophobes, et Mixed Pi/alkyles hydrophobes. Des interactions hydrogènes classiques et une interaction doublet libre. Ces résultats suggèrent que le delta-tocophérol pourrait être un inhibiteur potentiel du domaine PAS de la protéine HIF-2 α responsable de l'hétérodimérisation.

Mots clés : HIF-2 α , δ -tocophérol, docking moléculaire, hypoxie, cancer

Abstract

Hypoxia-inducible factor 2 plays a crucial role in regulating the hypoxic response, activated to maintain cell survival. It regulates the expression of genes involved in various biological processes, including erythropoiesis, angiogenesis, and maintaining homeostasis. However, overexpression of this factor has been observed to correlate with a particularly aggressive cancer phenotype, promoting metastasis, growth, and viability of cancer cells. Furthermore, recent research conducted on animal models has demonstrated that vitamin E, as well as mixtures of gamma-tocopherol and delta-tocopherol (δ -tocopherol), exhibit anticancer properties.

In this research, we analyzed the effect of delta-tocopherol on the PAS domain of the HIF-2 α protein through a molecular docking approach. For this study, ArgusLab software was used to conduct the docking simulations, while the visualization of the results was carried out with Discovery Studio. The protein and ligand structures were obtained from the PDB and PubChem databases, respectively. Modeling and energy minimization of delta-tocopherol were performed using Chem3D Ultra.

The results of this simulation demonstrate that δ -tocopherol exhibits a strong affinity for the PAS domain of HIF-2 α with very low binding energies. These observations can be explained by the presence of hydrophobic interactions, such as pi-hydrophobic interactions, and mixed pi/alkyl hydrophobic interactions. Classical hydrogen interactions and a lone pair interaction were also observed. These results suggest that delta-tocopherol could be a potential inhibitor of the PAS domain of the HIF-2 α protein responsible for heterodimerization.

Keywords: HIF-2 α , δ -tocopherol, molecular docking, hypoxia, cancer

المخلص

يلعب العامل المُستحث بنقص الأكسجة 2 دورًا حيويًا في تنظيم الاستجابة لنقص الأكسجة، حيث يتم تفعيله للحفاظ على بقاء الخلايا. ينظم تعبير الجينات المشاركة في عمليات بيولوجية متنوعة، بما في ذلك تكوين كريات الدم الحمراء وتكوّن الأوعية الدموية والحفاظ على التوازن البيولوجي. ومع ذلك، فقد لوحظ أن الإفراط في تعبير هذا العامل مرتبط بنمط سرطاني عدواني بشكل خاص، يعزز انتشار الأورام ونموها وحيوية الخلايا السرطانية. علاوة على ذلك، أظهرت أبحاث حديثة أجريت على نماذج حيوانية أن فيتامين E ، بالإضافة إلى خلطات من جاما توكوفيرول و دلتا توكوفيرول- δ ، تظهر خصائص مضادة للسرطان. في هذا البحث، قمنا بتحليل تأثير دلتا توكوفيرول على المجال PAS لبروتين HIF-2 α من خلال نهج الربط الجزيئي. لاستخدام هذا الدراسة، تم استخدام برنامج ArgusLab لإجراء محاكاة الربط، بينما تم تصور النتائج باستخدام Discovery Studio. تم الحصول على هياكل البروتينات والليجندات من قواعد البيانات PDB و PubChem، على التوالي. تم إجراء النمذجة والتقليل من الطاقة لدلتا توكوفيرول باستخدام Chem3DUltra. أظهرت نتائج هذه المحاكاة أن δ -توكوفيرول يظهر ارتباطًا قويًا بمجال PAS لبروتين HIF-2 α مع طاقات ارتباط منخفضة جدًا. يمكن تفسير هذه الملاحظات بوجود تفاعلات كارهة للماء، مثل التفاعلات كارهة للماء π والتفاعلات المختلطة π /ألكيل الكارهة للماء. بالإضافة إلى تفاعلات الهيدروجين التقليدية وتفاعل زوج الإلكترونات الحر. تشير هذه النتائج إلى أن دلتا توكوفيرول قد يكون مثبطًا محتملاً لمجال PAS لبروتين HIF-2 α المسؤول عن التثائي.

الكلمات الرئيسية HIF-2 α ، δ -توكوفيرول، الربط الجزيئي، نقص الأكسجة، السرطان.

Acknowledgements

“No one walks alone, and when you are walking on the journey of lifeyou have to start to thank those that joined you, walked beside you, and helped you along the way”. David H. Hooker

Thanks to ALLAH for His blessings and Mercy that are given to us. Peaceupon Rasullullah Mohamed who has brought us fromDarkness to Faith.

Wordscannot express my gratitude and specialthanks to mysupervisor**Dr. MILIANI Maroua** for her encouragement and experience to accomplishthis work and for her consistent patience and support.

I express profound gratitude to the esteemed jury members for theirwillingness to contributetheir expertise in assessingmyworknamely

Dr.ZERHOUNI Khadjidja and Dr. NOUARI Wafa.

Dedication

*To my sympathetic father and thoughtful mother whose love has
always strengthened my will.*

*To all my sisters Imane, Assma, Zineb and my lovely brother Osama
Mohamed Amine.*

To all the members of my extended family.

*To all my friends Chahinez, Karima and Saida with whom I shared
memorable moments during my university journey with its lights and
shadows.*

To all my teachers.

To all those who love me and those whom I love.

TABLE DES MATIÈRES**Résumé****Abstract**

ملخص

Avant-propos Table des matières**Liste des figures****Liste de tableaux****Liste des abréviations****Introduction****Chapitre 1. Revue de la littérature**

I. Cancer

I. 2. Cancérogenèse

I.3. Etapes de cancérogenèse

I.3.1. Phase d'initiation

I.3.2.Phase de promotion

I.3.3. Phasede progression

I.4.Métastase et Angiogenèses

I.4.1. Métastase

I.4.2. Angiogenèse

I.5. Concept d'Immunosurveillance et immunoédition

I.5.1. Elimination

I.5.2. Equilibre

I. 5.3. Échappement

II. Protéine HIF-2alpha

II.1. HIF-2 α II.2. Structure chimique de la protéine HIF-2 α

II.3. Fonctions biologiques

II.3.1.HIF-2 α et l'hypoxie

II.4.HIF-2 α dans le cancer

III. Vitamine E

III.1. Généralité

III.2. Structure

III.3. Métabolisme

III.4. Source alimentaire

III.5. Effet anti-cancéreux

III.5.1. Effet anti-oxydant

III.5.2. Effet anti-inflammatoire

III.5.3. Effet anti-prolifératif

IV. Docking

IV.1. Généralité

IV.2. Types de Dockings moléculaires

IV.2.1. Rigide

IV.2.2. Flexible

IV.2.3. Semi flexible

IV.3. Caractéristiques des interactions

IV.4. Outils

IV.4.1. Récepteur

IV.4.2. Ligand

IV.5. Fonction de scoring

Chapitre 2. Matériels et méthodes

I. Matériels

I.1. Micro-ordinateur

I.2. Logiciels (programmes)

I.2.1. ChemSketch

I.2.2. ArgusLab

I.2.3. Discovery Studio

I.2.4. ChemDraw Office Ultra 2004

I.3. Banques de données

I.3.1. « PDB » (Protein Data Bank)

I.3.2. « PubChem »

II. Méthode

II.1. Préparation de la protéine

II.2. Préparation de ligand

II.3. RMSD

II .4. Règle de 5 de Lipinski

II .5. Docking moléculaire

II .6. Visualisation des interactions

Chapitre 3. Résultats et discussion

I. Fiabilité du programme Arguslab

II. Test RMSD

III. Analyse visuelle

IV. Interaction entre ligand et protéine

V .Application de règle Lipinski

Chapitre 4. Conclusion

Chapitre 5. Références bibliographiques

LISTE DES FIGURES

- Figure 1.1.** Caractéristiques de cancer(Hanahan 2022)
- Figure 1.2.**Étapes de carcinogenèse (Kiselev 1975a)
- Figure 1.3.**Défis dans initiation d'une tumeur (Brunner et Finley 2023a)
- Figure1.4.** Progression maligne(Yokota 2000)
- Figure 1.5.**Étapes de la métastase(Gerstberger, Jiang, et Ganesh 2023a)
- Figure 1.6** .Mécanisme d'angiogenesetumorale(Bergers et Benjamin 2003).
- Figure 1.7.**Immunoéditing de cancer(Vesely et al. 2011)
- Figure 1.8.** Phase d'élimination (O'Donnell, Teng, et Smyth 2019)
- Figure 1.9.**Phase d'échappement (Dunn et al. 2002a)
- Figure 1.10.** Voie du facteur HIF inductible par l'hypoxie(Martínez-Sáez et al. 2017)
- Figure 1.11.**Domaines structurels de HIF-2 α (Befani et Liakos 2018)
- Figure 1.12** .Régulation de l'expression de HIF-2a pendant l'hypoxie et normoxie(Qing et Simon 2009)
- Figure 1.13.**HIF-2 α dans les cellules tumorales(Cowman et Koh 2022)
- Figure 1.14** .Effets du HIF sur l'activité transcriptionnelle de c-Myc(Gordan, Thompson, et Simon 2007)
- Figure 1.15.**Structure chimique des homologues de la vitamine E, à savoir le tocophérol et le tocotriénol(Ekeuku et al. 2023).
- Figure 1.16.**Métabolisme de la vitamine E(Galli et al. 2022)
- Figure 1.17** .Activités anti-inflammatoires et mécanismes des formes de vitamine E et des carboxychromanols à longue chaîne(Q. Jiang 2014).
- Figure 1.18** .Protéine- ligand (Y. Yang, Chakravorty, et Merz 2010).
- Figure 1.19.**Types de Docking (Fan, Fu, et Zhang 2019).
- Figure 1.20.**Fonction de notation (protéine -ligand)(C. Yang, Chen, et Zhang 2022)
- Figure 3.21.**Conformation superposée de la pose initiale du N-(3-chloro-5-fluorophényl)-4-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-5-amine (rouge) et de sa pose redockée définit (vert) la valeur RMSD de 1,67 Å.

Figure 3.22. Interaction entre binding site et le ligand (Delta-tocophérol) par Discovery Studio.

Figure 3.23. Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison hydrogène classique.

Figure 3.24. Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison hydrophobique

Figure 3.25. Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison Alkyl hydrophobiques

Figure 3.26. Interactions entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison Mixed Pi/Alkyl hydrophobique.

Figure 3.27. Interactions entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison Miscellaneous Lone paire.

Liste des tableaux

Tableau 1.Caractéristiques du calcul (ligand-interaction).

Tableau 2.Le codes PDB de complexe « HIF-2alpha alpha en complexe avec antagoniste du benzoxadiazole» avec Leur score ΔG .

Tableau 3.Les 10 meilleures poses par docking moléculaire.

Tableau 4.Types d'interactions entre binding site et le ligand et leurs distances.

Tableau 5.Résultats de la règle de Lipinski sur Delta-tocophérol

LISTE DES ABREVIATIONS

Å	Angström
AC	Anticorps
ADN	Acide désoxyribonucléique
AG	Antigène
ANGPT2	Angiopoïétine 2
ARN	Acide Ribonucléique
BC	Breast Cancer
BHLH	Basic Helix Loop Helix
BMP4	Bone Morphogenetic protein 4
CBP/300	CREB- Binding Protéine 300
CCL28	C-C motif chimiokine ligand 28
ccRCC	Clear Cell Renal Cell
CD4	Cluster of Differentiation 4
CD8	Cluster of Differentiation 8
CDK6	Kinase dependant cycline 6
CE	Endothélial cell
CEHC	CarboxyEthyl Hydroxy Chromanes
CHIP	C-terminus of HSP70-Interacting Protein
CK1	Casein kinase 1
CMH	Major Histocompatibility Complex
CMI	Cancer metastasis cell
COX-2	Cyclo-génase 2
CRC	Coloréctal cancer
C-TAD	C-terminal Activation Domain
CTC	Circuling Tumor Cell

CXCL8	C-X-C Motif Chimiokine Ligand 8
D2HG	D-2-hydroxyglutarate
DC	Dendritique Cell
DLL4	Deltalike 4
DS	Discovery Studio
DTC	Tumor cell drawing
EGF	Epidermal Growth Epidermique
EPO	Erythropoïétine
ER α	Estrogèn Receptor Alpha
FGF	Fibroblast Growth factor
FH	Fumarate hydratase
FIH	Factor Inhibiting HIF
HAF	HIF Associated Factor
HDL	Hight Density Lipoprotein
HGF/cMET	Hypatocyte Growth Factor
HIF	Hypoxia Inductible Factor
HIF-1b	Hypoxia Inductible Factor 1Beta
HIF-2a	Hypoxia Inductible Factor 2 alpha
HLH-A-B	Helix-Loop-Helix-PAS-A-PAS-B
HRE	Hypoxia Reponse Element
IDL	Intermediate-Density Lipoprotein
IF Ny	Interféron y
IL	Interleukine
IRE	IronReponseElement
IREBP1	Iron Reponse Element binding protein 1
LCM	Long Chain Metabolite

LDL	Low Density Lipoprotein
MAPK	Mitogene Activated Protein Kinase
MCM	Multi Cycle Metabolit
MDH2	Malate déshydrogénase 2
MØ	Macrophage
MTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
NCBI	NationalBiothechnologie Information Center
NF-kB	Nuclear Factor Kappa B
NIH	National InstitueOf Health
Nrf2	Nuclear factor like 2
N-TAD	N-terminal Activated Domain
ODD	OxygenedependentDegradation Domain
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORF	Open Reading Frame
P53	Protein p53
PAS	Par-ARNT-Sim
PD-1	Programated Cell Death Protein 1
PDB	Protein data Bank
PGE2	Prostaglandine E2
PHD	Prolyl Hydroxylase Domain
PKC	Protein kinase C
PKD1	Protein kinase D1 (PKD1)
RCC	RenalCellCarcinoma
RE	Réticulum Endoplasmique
RMN	RésonanceMagnétiqueNucléaire
RMSD	Root Mean Square Deviation

RNS	Reactive Nitrogen Species
ROS	Reactive Oxygene Species
SCM	Short Chain Metabolit
SDH	Succinate Deshydrogenase Complex
SIRT1	Sirtuine 1
SOD	Superoxyde dismutase
SVM	Support vector Machin
TAD	Transactivation Domaine
TCR	T cell Receptor
TGF-B	Transforming Growth Factor
TNFα	Tumor Necrosis Factor
VE	Vitamin E
VEGF	Vasculaire Endothelial Factor
VHL	Von Hippel-Lindau
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
13'COOH	13-carboxychromanol
5-LOX	5 lipoxygenase

Introduction

Le cancer est une maladie complexe caractérisée par une prolifération cellulaire anormale, le développement de métastases (Tomimaga et Tsujisaka 1975) et une résistance à la chimiothérapie (Gottesman, Fojo, et Bates 2002). Le manque d'oxygène (hypoxie) dans les tumeurs cancéreuses stimule la production de facteurs HIF (Hypoxia-InducibleFactors), d'après les travaux de Wicks et Semenza (2022a). Ces facteurs HIF favorisent le développement de formes tumorales plus agressives et résistantes au traitement. Parmi les facteurs HIF, la protéine HIF-2 α , aussi connue sous le nom de protéine-1 du domaine PAS endothélial (Uchida et al., 2004), joue un rôle clé dans l'activation des gènes impliqués dans de nombreux processus biologiques tels que érythropoïèse, l'angiogenèse, la métastase et la prolifération cellulaire (Patel et Simon, 2008). Sa présence excessive dans les cellules cancéreuses est associée à une croissance tumorale plus rapide (Imamura et al., 2009) et à un pronostic plus défavorable avec une survie réduite (Rohwer et Cramer, 2011). En conséquence, HIF-2 α est devenue une cible thérapeutique prometteuse pour le traitement de divers cancers, y compris le cancer du rein, le cancer du sein, le cancer du poumon et le cancer de l'estomac (Lu et al., 2023). Des recherches récentes ont mis en lumière le potentiel anticancéreux du δ -tocophérol, une forme spécifique de la vitamine E (Q. Jiang 2019). Le δ -tocophérol s'avère capable d'inhiber la croissance tumorale, d'induire l'apoptose et de limiter la tumorigenèse (Didier et al. 2023).

L'avènement des programmes informatiques a révolutionné la découverte de médicaments (Stanzione, Giangreco et Cole, 2021), faisant du docking moléculaire un outil incontournable (Kuntz et al., 1982). Cette technique repose sur la prédiction des interactions entre un ligand et sa cible au niveau moléculaire (Pinzi et Rastelli, 2019) et sur la modélisation de la structure tridimensionnelle du complexe formé par le récepteur et le ligand (Arjmand et al., 2022). Pour ce faire, le docking explore les différentes conformations et orientations que peut adopter le ligand au sein du site actif de la protéine (Yazdani et al., 2022).

Dans cette perspective, notre objectif est de mener une étude *in-silico* utilisant le docking moléculaire afin d'étudier l'effet du δ -tocophérol sur le domaine PAS du HIF-2 α dans le cancer.

Chapitre 1. Revue de la littérature

I. Cancer

Le cancer est reconnu comme une maladie complexe (Roshani et al. 2016), marquée par une croissance cellulaire incontrôlée (Brown et al. 2023) et une accumulation de perturbations dans la signalisation et le métabolisme, favorisant ainsi la survie des cellules cancéreuses (Upadhyay 2021).

La complexité du cancer a été résumée dans le thème « Hallmarks of Cancer » par Hanahan et Weinberg (Senga et Grose 2021) (figure 1.1), qui ont décrit les caractéristiques cellulaires et tissulaires (Paul 2020) et mis en évidence les mécanismes clés de tous les cancers (MacCarthy-Morrogh et Martin 2020). Parmi ces caractéristiques, qui ont établi une base solide pour la biologie du cancer, on compte : l'insensibilité aux inhibiteurs de croissance, la métastase et l'invasion, le renforcement de l'angiogenèse, la résistance à la mort cellulaire et le potentiel de réplication illimité (Lazebnik 2010).

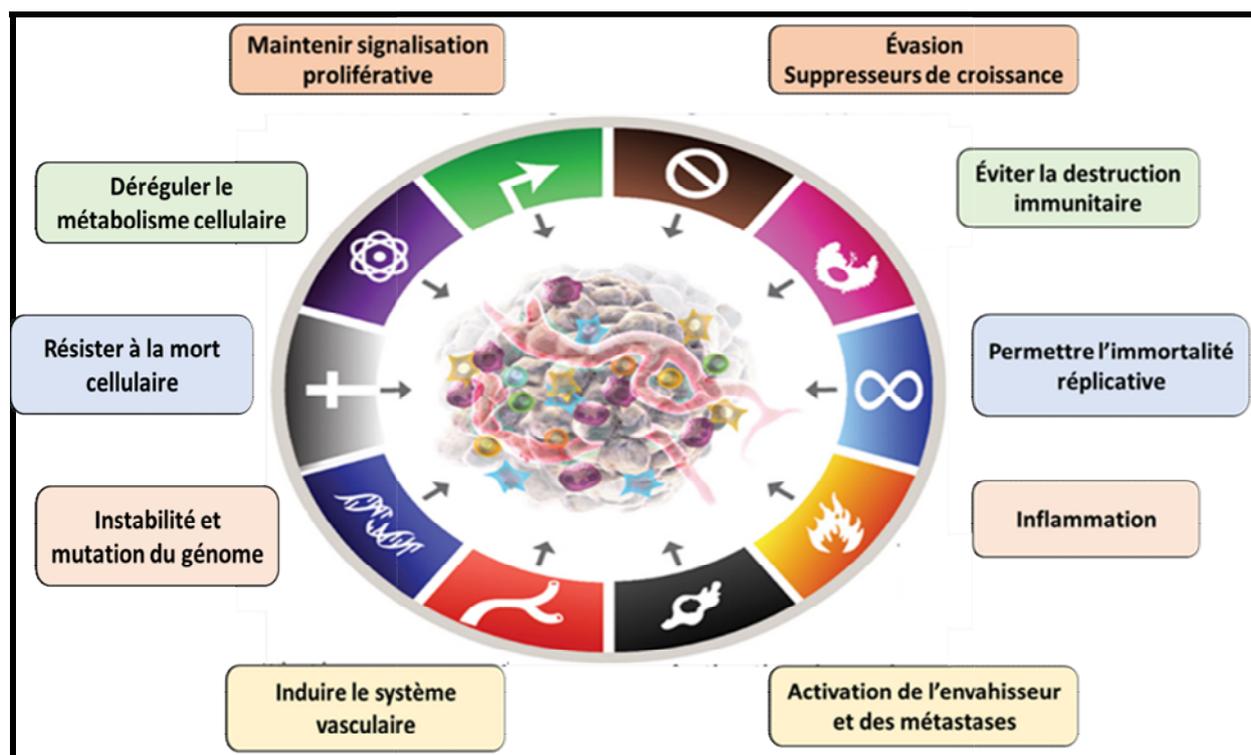


Figure 1.1. Caractéristiques du cancer (Hanahan 2022).

I. 2. Cancérogenèse

La tumorigénèse est une étape où des processus moléculaires et cellulaires deviennent tissulaires et cliniques dans le développement du cancer (Martin, Dussert, et Ouafik 2010). Ce processus dynamique se divise en trois phases : l'initiation, la progression et les métastases (Wang et al. 2017).

Fearon et Vogelstein ont proposé pour la première fois un modèle de progression tumorale en plusieurs étapes qui explique le développement du cancer colorectal. Cependant, ses principes sont applicables à de nombreux types de cancers. Ce modèle suggère que le cancer résulte de l'accumulation séquentielle de mutations génétiques dans des gènes clés régulant la croissance cellulaire, la division et la mort (Arimura 1975).

I.3. Etapes de cancérogenèse

La carcinogénèse, est un processus caractérisé en trois étapes : l'initiation, la promotion et la progression (McPhie 1975) (figure 1.2).

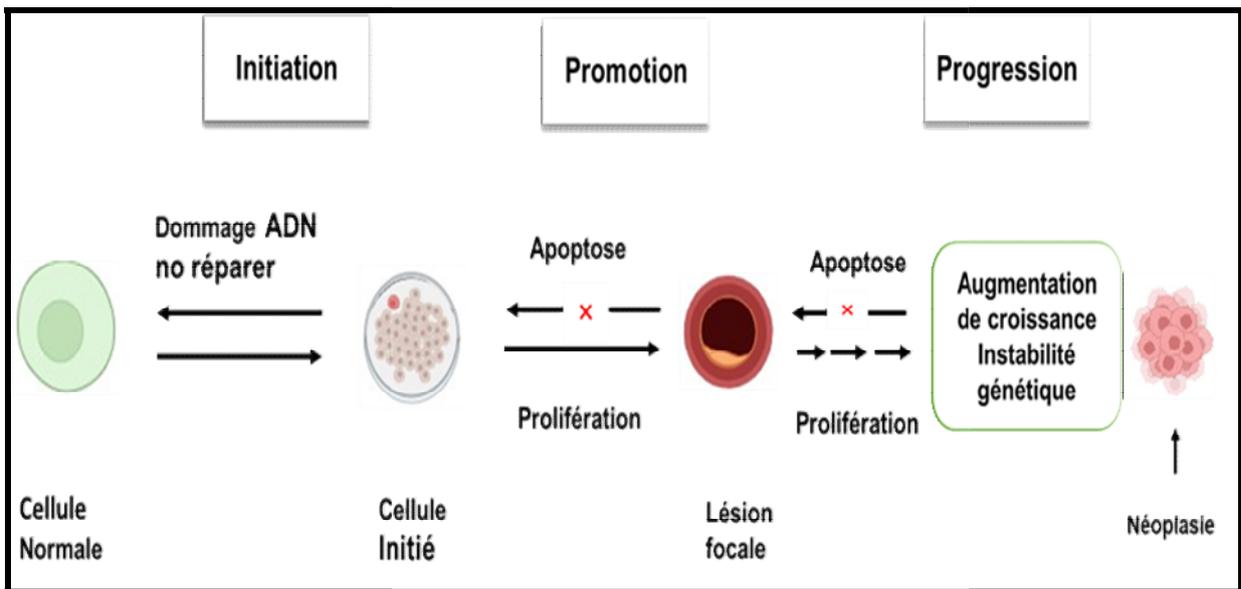


Figure 1.2. Etapes de Carcinogénèse (Kiselev 1975b). L'initiation est la transformation d'une cellule normale en cellule initiée par des dommages à l'ADN non réparés. Cette transformation est causée par des interactions avec des cancérogènes physiques (UV, rayonnement X), chimiques (agents génotoxiques) ainsi que les composés physiologiques endogènes, qui peuvent causer la croissance de la cellule initiée lors de la deuxième étape de la carcinogénèse, appelée promotion. La promotion se caractérise par une prolifération de la cellule initiée à partir d'une lésion focale, une expansion génique qui entraîne une augmentation des cellules, une diminution de l'apoptose et une prolifération continue des mutations. La progression est identifiée par des dommages au génome, et la production de néoplasme (formation anormale de tissu, associée à une croissance incontrôlée des cellules et instabilité génétique).

I.3.1. Phase d'initiation

L'initiation est un processus complexe qui marque la première étape du développement d'un cancer. Elle se caractérise par la transformation irréversible d'une cellule normale en cellule initiée, dotée d'un potentiel cancéreux (Wiesmann, DiDonato, et Herschkowitz 1975). Cette transformation est causée par des altérations permanentes de l'ADN de la cellule, induites par divers agents cancérogènes (Occhiuto et al. 2023).

Les mécanismes précis de l'initiation peuvent varier selon le type de tissu concerné et la nature de l'initiateur (Isoun 1975). On distingue généralement deux types d'initiation : l'initiation unigénique, qui résulte d'une seule mutation majeure dans l'ADN de la cellule,

affectant un gène crucial pour la régulation de la croissance ou la réparation de l'ADN et l'initiation multigénique, qui implique l'accumulation progressive de plusieurs mutations dans différents gènes, contribuant ensemble à la transformation de la cellule. (figure 1.3)(Brunner et Finley 2023b).

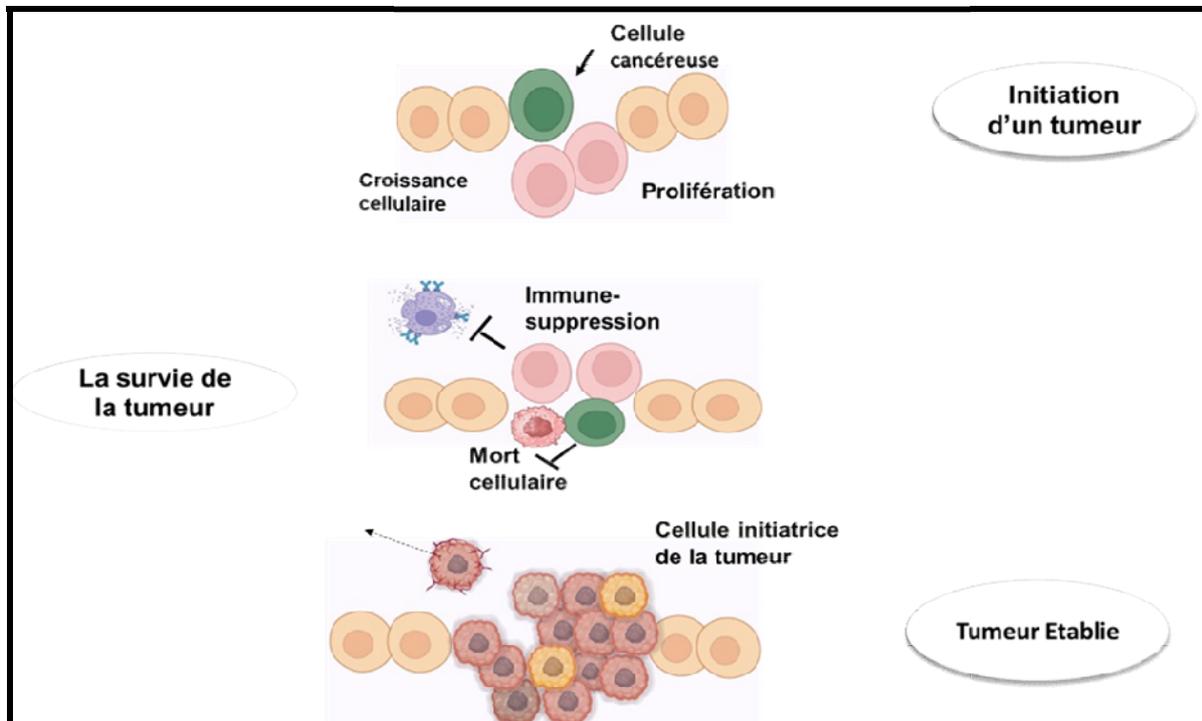


Figure 1. 3.Défis dans initiation d'une tumeur(Brunner et Finley 2023b).

I.3.2. Phase de promotion

Au cours de la promotion, la cellule initiée se multiplie activement, donnant naissance à une tumeur visible, souvent bénigne(Barrett et Wiseman 1987). Cette prolifération incontrôlée s'accompagne de l'accumulation de nouvelles mutations dans l'ADN des cellules, augmentant leur instabilité génétique et leur potentiel cancéreux(Kiselev 1975b). Les cellules tumorales en promotion acquièrent également la capacité de résister à l'apoptose, un mécanisme naturel qui élimine les cellules endommagées ou anormales. La promotion est une étape essentielle dans la progression du cancer, mais elle ne conduit pas nécessairement à un cancer invasif(Weinberg et Weinberg 2006). D'autres étapes, telles que la progression, sont nécessaires pour que la tumeur se développe et devienne cliniquement manifeste.

I.3.3.Phase de progression

La progression tumorale est une étape cruciale du développement du cancer, mais elle peut s'avérer invisible à l'œil nu, en particulier dans des cancers comme le pancréas et le cancer colorectal (CRC)(Hatta et *al.* 2021). Ce processus silencieux se caractérise par l'accumulation de mutations somatiques dans les cellules tumorales, conférant à ces cellules des vulnérabilités spécifiques (Faubert, Solmonson, et DeBerardinis 2020).

Ces mutations induisent des modifications profondes au sein de la tumeur et de son microenvironnement, favorisant la prolifération des cellules cancéreuses et leur dissémination dans l'organisme(Bruneau et *al.* 2018). La progression tumorale sélectionne au fil du temps des clones cellulaires porteurs d'une ou plusieurs altérations génétiques conférant un avantage sélectif(Saintigny et *al.* 2017). Ces clones cancéreux plus agressifs prolifèrent alors, envahissent les tissus sains et peuvent éventuellement migrer vers d'autres parties du corps (métastases).

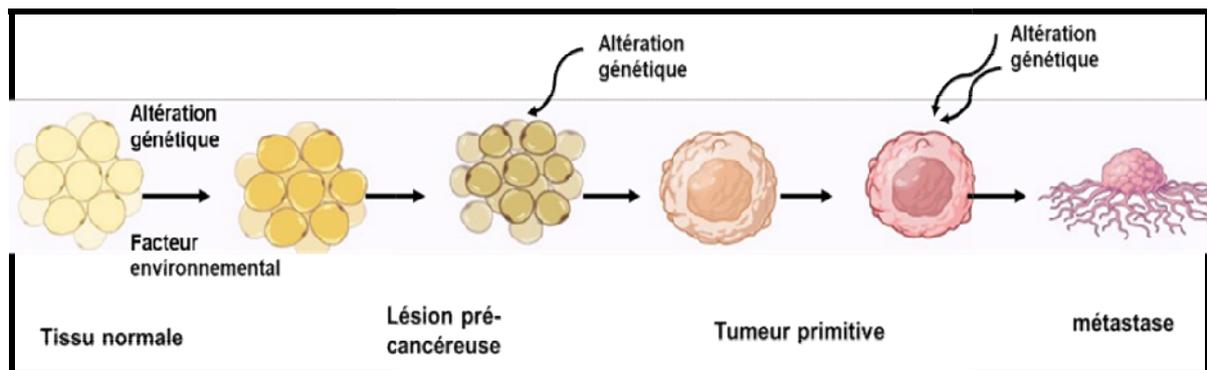


Figure 1.4. Progression maligne(Yokota 2000). La progression maligne du cancer est un processus complexe qui débute par l'apparition de lésions précancéreuses, souvent dues à des facteurs environnementaux et à l'accumulation d'altérations génétiques. Ces lésions évoluent ensuite vers des cellules cancéreuses, qui prolifèrent de manière incontrôlée et forment une tumeur primitive. Au fil du temps, ces cellules cancéreuses peuvent acquérir de nouvelles propriétés, comme la capacité d'envahir les tissus sains et de migrer vers d'autres parties du corps via les métastases, donnant naissance à des tumeurs secondaires.

I.4.Métastase et angiogénèses

I.4.1. Métastase

La métastase, définie comme la dissémination de cellules cancéreuses vers des organes éloignés du site tumoral primaire, représente le stade final et la principale cause de mortalité dans les cancers (Robert 2013). Ce processus complexe se déroule en plusieurs étapes clés : la dissémination, la dormance et la colonisation (Figure 1.5)(Gerstberger, Jiang, et Ganesh 2023b).

Le processus métastatique est initié par un sous-ensemble de cellules cancéreuses appelées cellules initiatrices de métastase (CMI) (Massagué et Ganesh 2021). Ces cellules

acquièrent des propriétés uniques qui leur permettent de se détacher de la tumeur primaire, d'envahir les tissus sains et de s'infiltrer dans la circulation sanguine ou lymphatique. Une fois en circulation, les CMI se transforment en cellules tumorales circulantes (CTC), capables de survivre aux rigueurs du flux sanguin et de migrer vers des sites distants. Les CTC, véhiculées par le sang, se déposent ensuite dans les microvaisseaux des organes éloignés, où elles peuvent extravaser et se transformer en cellules tumorales disséminées (DTC)(Ring et al. 2023)((Mallin, Pienta, et Amend 2022). Ces DTC peuvent entrer dans un état de dormance, persistant silencieusement pendant des années ou même des décennies avant de se réveiller et de donner naissance à des métastases cliniques(Mallin, Pienta, et Amend 2022).

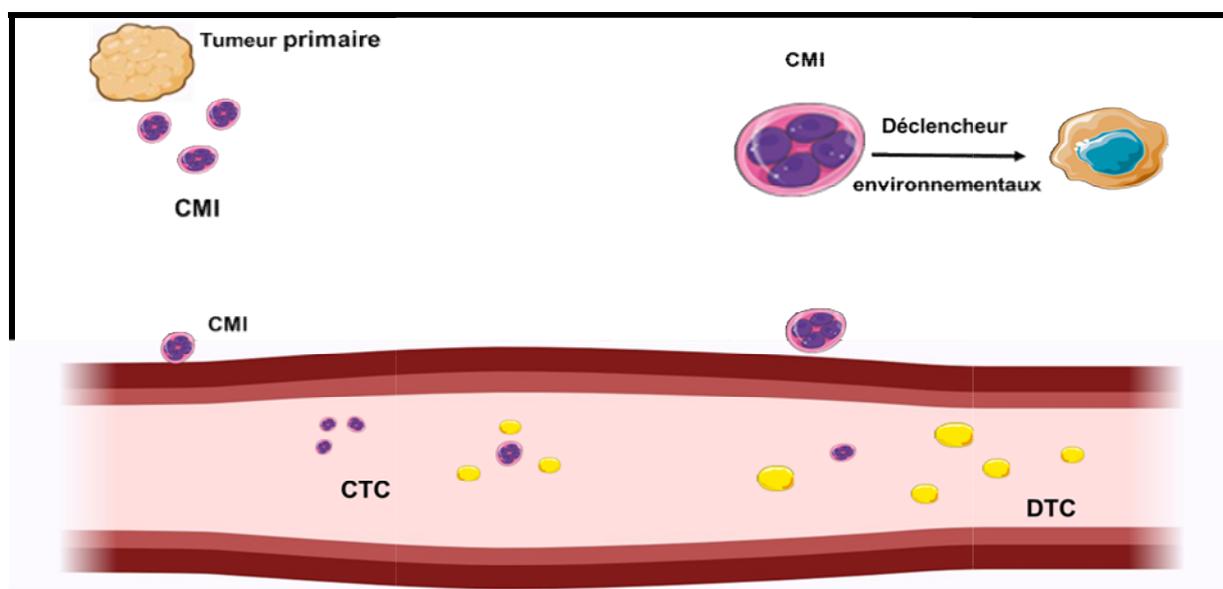


Figure .1. 5. Étapes de la métastase(Gerstberger, Jiang, et Ganesh 2023a). Les cellules initiatrices de métastases (CMI) se détachent de la tumeur primaire et envahissent les tissus sains environnants. Elles peuvent ensuite entrer dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, devenant des cellules tumorales circulantes (CTC). La plupart des CTC ne survivent pas en raison de divers facteurs de stress. Les CTC survivantes parviennent à s'extravaser et à migrer dans les organes, deviennent des cellules tumorales disséminées (DTC). Bien que la plupart des DTC soient éliminées par le système immunitaire, quelques CMI réussissent à échapper aux défenses immunitaires et à établir un microenvironnement tumoral (TME). Elles acquièrent des caractéristiques favorisant leur survie, leur prolifération et le recrutement de vaisseaux sanguins. Sous l'influence de déclencheurs environnementaux, les CMI peuvent se développer en macro-métastases, des tumeurs secondaires visibles responsables de la majorité des décès par cancer.

I.4.2. Angiogenèse

L'angiogenèse, processus biologique initié à partir des capillaires sanguins (Lugano et al., 2020), joue un rôle essentiel dans la croissance et le développement des organismes pluricellulaires(Dudley et Griffioen 2023). Elle implique une série de phénomènes biologiques complexes, tels que la prolifération, la migration et la morphogenèse des cellules endothéliales (CE) des vaisseaux existants, menant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins(Bielenberg et Zetter 2015).

Chapitre 1. Revue de littérature

Ce processus d'angiogenèse est particulièrement crucial pour la croissance et la progression d'une variété de tumeurs malignes, notamment le mélanome, le cancer du sein et le cancer colorectal (Z.-L. Liu et al. 2023). Dès les premiers stades du développement tumoral, l'angiogenèse est activée, permettant à la tumeur de s'approvisionner en oxygène et en nutriments nécessaires à sa croissance continue et illimitée (Judah Folkman 1985).

L'angiogenèse tumorale, concept clé dans la croissance des néoplasmes et la formation de métastases (Shahi et Pinega 2008), est largement dépendante du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Ce facteur joue un rôle crucial dans l'augmentation de la perméabilité des cellules endothéliales (CE), favorisant ainsi le passage de molécules et de cellules à travers la paroi des vaisseaux sanguins. Le VEGF stimule également l'activité des organites vésiculaires-vacuolaires (VVO), des structures présentes dans les cellules endothéliales tapissant les petits vaisseaux sanguins. Ces VVO facilitent le transport des métabolites entre les membranes plasmiques lumineales et ablumineales des vaisseaux sanguins (Gupta 2003) (figure 1.6).

Par conséquent, l'inhibition de l'angiogenèse tumorale est devenue une approche thérapeutique prometteuse dans le traitement du cancer (J Folkman 2002). En bloquant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, on peut limiter l'approvisionnement en oxygène et en nutriments de la tumeur, freinant ainsi sa croissance et sa progression.

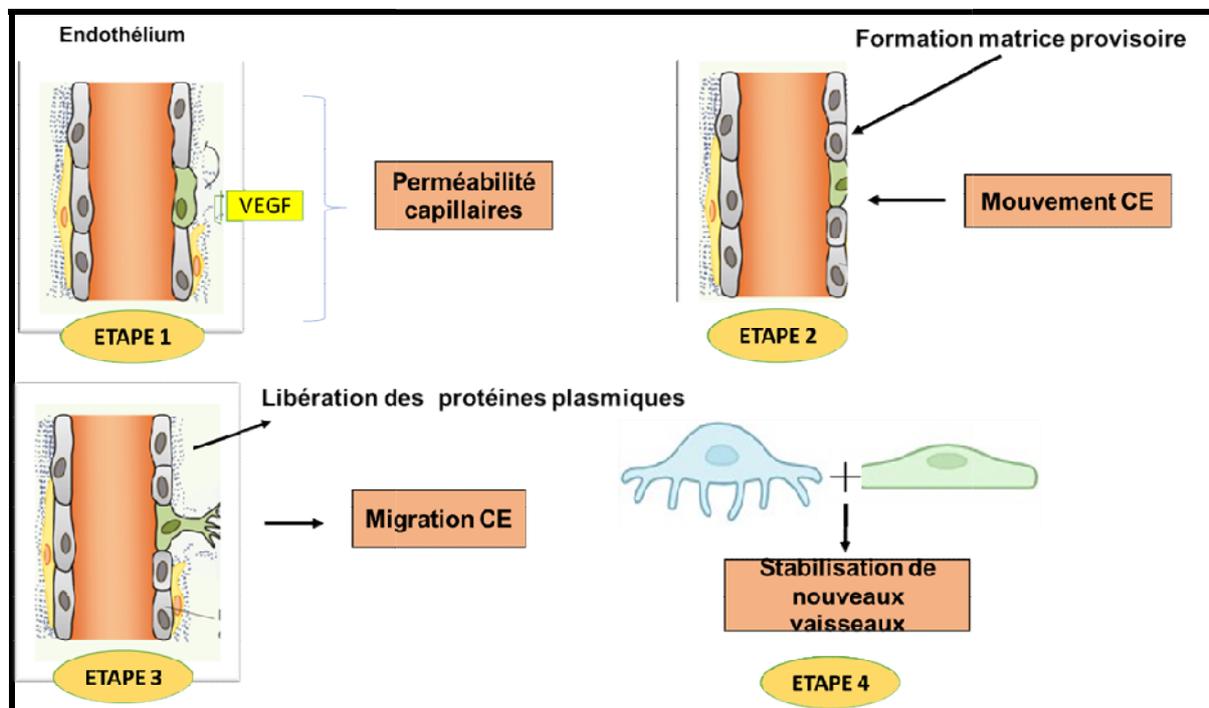


Figure 1.6. Mécanismes d'angiogenèse tumorale (Bergers et Benjamin 2003).

I.5. Concept d'Immunosurveillance et d'Immunoediting

Depuis des décennies, le rôle du système immunitaire dans la lutte contre le cancer fait l'objet de vifs débats. Ce concept, suggéré pour la première fois par Paul Ehrlich en 1909 (Finn 2018), a connu une évolution majeure à la fin des années 1950 avec l'hypothèse de "l'Immunosurveillance du cancer", formulée par Burnet et Thomas (Dunn et al. 2002b). Cette hypothèse postule que le système immunitaire a évolué pour surveiller et éliminer les cellules cancéreuses.

L'immunosurveillance du cancer ne se limite pas à l'élimination pure et simple des néoplasmes. Elle induit également l'émergence de clones tumoraux distincts dans un processus connu sous le nom d'immunoédition (Gross, Sunwoo, et Bui 2013). Ce processus, proposé en 2001 pour expliquer l'interaction entre le système immunitaire endogène et le système immunitaire en développement de la tumeur, se déroule en trois phases distinctes : élimination, équilibre et évasion (figure 1.7) (Lussier et Schreiber 2016). Au cours de la phase d'élimination, le système immunitaire reconnaît et élimine les cellules cancéreuses aux premiers stades de la tumorigenèse. Cette phase implique l'activation de cellules immunitaires telles que les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules natural killer (NK), qui ciblent et détruisent les cellules tumorales. Dans la phase d'équilibre, le système immunitaire parvient à juguler la croissance des cellules tumorales qui ont survécu à la phase d'élimination. Ces cellules tumorales, ayant subi une pression de sélection immunitaire, s'adaptent à leur environnement immunitaire et développent des mécanismes d'échappement à la destruction immunitaire. La phase d'évasion est associée à la progression tumorale et à l'apparition de métastases. Les cellules tumorales acquièrent des capacités accrues d'échapper à la surveillance immunitaire, permettant à la tumeur de croître de manière incontrôlée et de se disséminer dans d'autres organes (Chanut et Petrilli 2019).

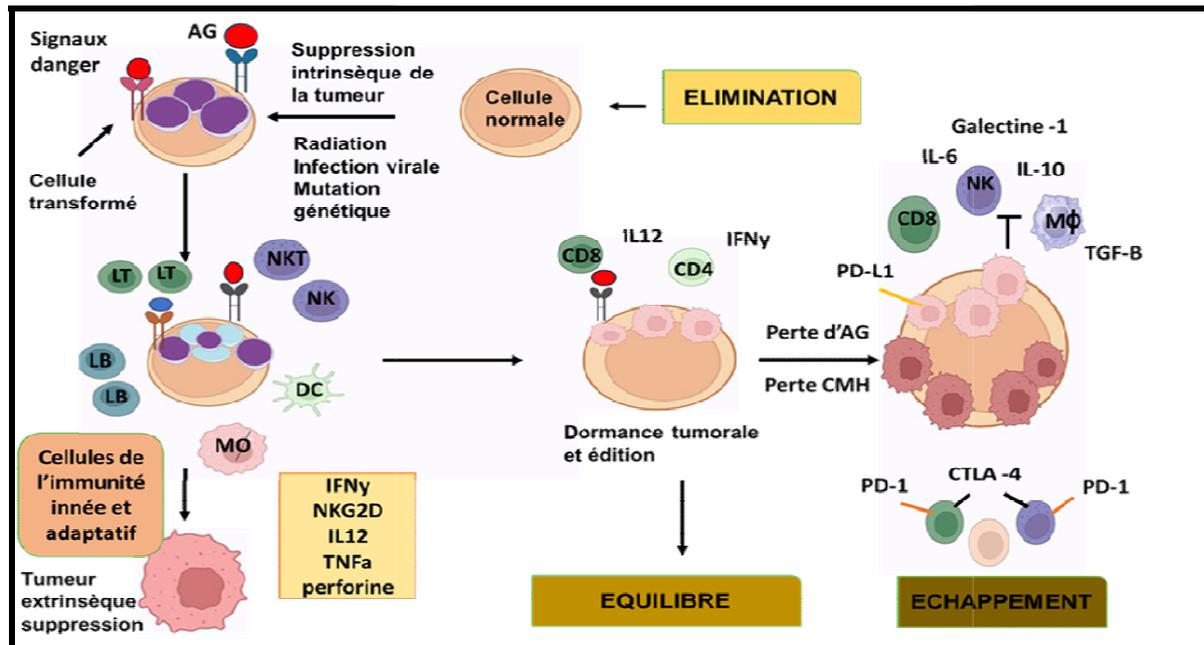


Figure 1.7. Immunoéditing du cancer(Vesely et al. 2011).L'immunoéditing du cancer se compose de trois phases : élimination, équilibre et échappement. Pendant la phase d'élimination, l'immunité innée et adaptative collaborent pour détruire les tumeurs en développement, impliquant de nombreuses molécules et cellules immunitaires. Dans la phase d'équilibre, les lymphocytes T, l'IL-12 et l'IFN-g sont essentiels pour maintenir les cellules tumorales dans un état de dormance fonctionnelle, tandis que les cellules NK et les molécules impliquées dans la reconnaissance ou la fonction effectrice de l'immunité innée ne sont pas nécessaires. La dernière phase, l'échappement, est caractérisée par la suppression de la croissance et l'inactivation des cellules lymphocytaires par des cytokines pro-inflammatoires (IL-6), anti-inflammatoires (IL-10) et la galectine-1, ainsi que par l'émergence de cellules tumorales qui provoquent des maladies.

I.5.1.Elimination

L'étape d'élimination représente le concept classique de l'immunosurveillance du cancer, un processus par lequel les systèmes immunitaires inné et adaptatif collaborent pour éradiquer les tumeurs naissantes (Stagg, Johnstone et Smyth, 2007)(Gubin et Vesely 2022)(figure 1.8).

Cette étape se caractérise par le recrutement massif de cellules immunitaires innées et adaptatives, telles que les macrophages, les cellules NK et les lymphocytes NKT, qui convergent vers le site tumoral pour éliminer les cellules cancéreuses. Ce processus est initié par le remodelage du stroma tumoral et la production de chimiokines par les cellules tumorales elles-mêmes (Pernot et Taieb), favorisant ainsi le développement d'une réponse immunitaire antitumorale(Dra off 2004). Les cellules dendritiques (DC) jouent un rôle central dans la surveillance du stress ou des dommages cellulaires et la détection des signaux de danger. Leur différenciation et leur activation sont stimulées par diverses cytokines, telles que les interleukines, les interférons et le TNF- α . En parallèle, les cellules NK et les macrophages sont capables de reconnaître les molécules de stress exposées par les cellules tumorales, tandis que les lymphocytes T et NKT détectent les tumeurs en développement via leur récepteur TCR (Smyth, Dunn, et Schreiber 2006).

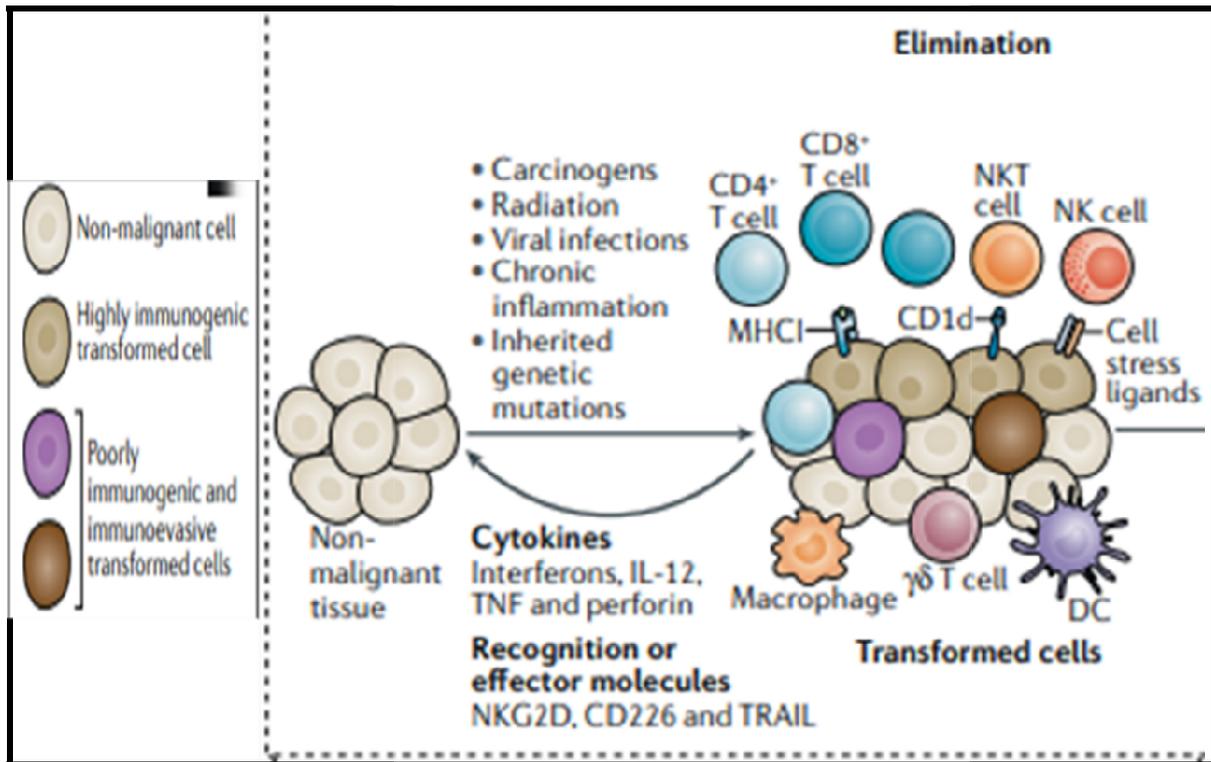


Figure 1.8. Phase d'élimination (O'Donnell, Teng, et Smyth 2019). MDSC, cellule suppressive d'origine myéloïde ; MHC I, CMH classe I ; Cellule NK, cellule tueuse naturelle ; Cellule NKT, cellule T tueuse naturelle ; PD-L1, mort cellulaire programmée 1 ligand 1 ; TAM, macrophage associé à la tumeur ; Cellule Treg, cellule T régulatrice.

I.5.2. Equilibre

La phase d'équilibre est considérée comme un aspect crucial de la prévention du cancer (Kubick et al. 2020). Elle représente un état où les cellules cancéreuses résiduelles coexistent avec le système immunitaire sans être détruites. Ces cellules entrent dans un état de dormance et subissent une édition par le système immunitaire (Schreiber, Old, et Smyth 2011). Cette phase est la plus longue des trois phases du cancer, car c'est pendant cette période que se produit la sélection des variants par le système immunitaire. Cette sélection conduit à la destruction de nombreuses cellules tumorales et à l'émergence de variants portant différentes mutations qui leur confèrent la capacité de résister aux attaques immunitaires (Frederick Wheelock, Weinhold, et Levich 1981).

I. 5.3. Échappement

La phase d'échappement est caractérisée par l'incapacité du système immunitaire à éliminer ou à contrôler les cellules cancéreuses, représente un tournant décisif dans le développement tumoral. Les cellules tumorales développent une résistance à la reconnaissance et à l'élimination par les cellules immunitaires. Elles peuvent perdre l'expression d'antigènes tumoraux spécifiques, ce qui les rend invisibles aux lymphocytes T cytotoxiques. De plus, elles peuvent exprimer des molécules anti-apoptotiques, telles que

BCL-2, qui les protègent de la mort programmée par les cellules immunitaires (Tavakoli et al. 2021). Les tumeurs créent un microenvironnement qui favorise leur croissance et leur survie en inhibant l'activité des cellules immunitaires. Cela implique la production de cytokines immunosuppressives, telles que le TGF- β et l'IL-10, qui bloquent l'activation des lymphocytes T et des cellules NK (Dunn, Old, et Schreiber 2004). Les cellules tumorales peuvent acquérir une résistance à l'apoptose, par l'activation de voies de signalisation anti-apoptotiques, telles que la voie STAT3 immunitaires (Tavakoli et al. 2021). Cela leur permet de survivre aux attaques des cellules immunitaires et de continuer à proliférer. Les cellules tumorales peuvent également développer des mécanismes pour échapper à l'attaque des cellules immunitaires, tels que la production de ligands d'échappement immunitaire, comme PD-L1, qui bloquent l'activation des lymphocytes T (S. Liu, Sun, et Ren 2023).

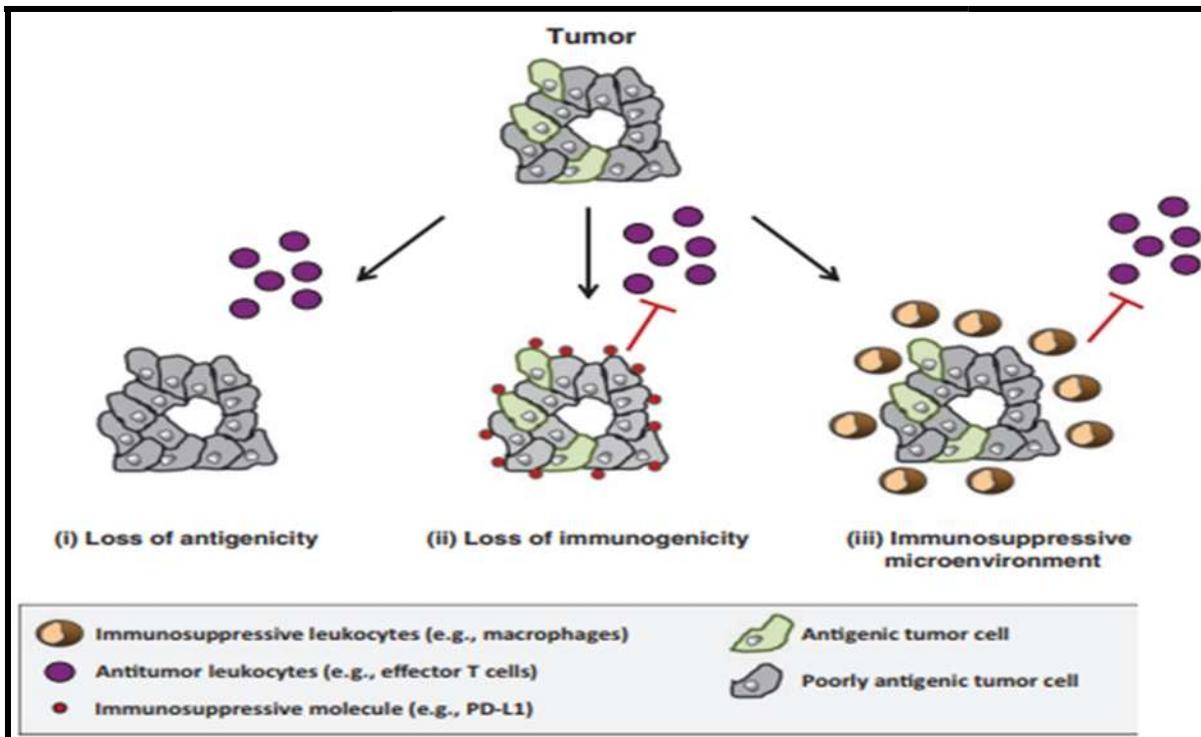


Figure 1.9. Mécanismes d'évasion immunitaire dans le cancer (Beatty et Gladney 2015) Ces mécanismes sont représentés en 3 catégories à savoir ; (i) la perte d'antigénicité qui est obtenue à partir de défauts dans la présentation d'antigène. (ii) la perte d'immunogénicité qui est favorisée par des caractéristiques immunosuppressives, notamment (PD-L1, TGF- β , IL10) et (iii) Microenvironnement immunosuppresseur qui échappe à l'élimination immunitaire et réduit l'immunité antitumorale.

II. Protéine HIF-2 α

II.1. HIF-2 α

Les facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF) jouent un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre de l'oxygène (homéostasie) (Wicks et Semenza 2022b). Ces protéines, composées de deux sous-unités, alpha (α) et bêta (β) (Zhizhong Li et al. 2009a). Une des isoformes

Chapitre 1. Revue de littérature

notables de la sous-unité α est HIF-2 α , identifiée également sous le nom de protéine endothéliale 1 du domaine PAS (EPAS-1)(Moreno Roig et al. 2018a). Il est important de noter que cette isoforme est aussi connue sous différentes appellations telles que HIF2a8, facteur de type HIF (HLF), et facteur lié au HIF (HRF)(Sanchez et al. 2007)

Le HIF-2 α joue un rôle crucial en tant que facteur de transcription, orchestrant la réponse cellulaire à l'hypoxie (privation d'oxygène)(Loboda, Jozkowicz, et Dulak 2010). Cette fonction essentielle s'effectue par l'activation de la transcription de gènes spécifiques, appelés gènes cibles à l'hypoxie(Lv et al. 2017). Ces gènes codent pour des protéines qui permettent aux cellules de s'adapter aux conditions de faible teneur en oxygène et de maintenir leur fonction(Hsu et al. 2020).

La stabilité de HIF-2 α est étroitement liée aux niveaux d'oxygène dans la cellule. Dans des conditions d'hypoxie, la protéine devient stable et active la transcription des gènes cibles. En revanche, en présence d'oxygène suffisant (normoxie), HIF-2 α est rapidement dégradée, limitant son activité transcriptionnelle(Ullah et al. 2023)(figure 1). Cette régulation par l'oxygène permet un contrôle précis de l'expression des gènes impliqués dans la réponse hypoxique. L'expression de HIF-2 α est particulièrement importante dans certains types de cellules, tels que les fibroblastes rénaux, les pneumocytes de type II et les cellules endothéliales(Mahapatra et al. 2023). Ces cellules jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie de l'oxygène dans divers organes, notamment les reins, les poumons et les vaisseaux sanguins.

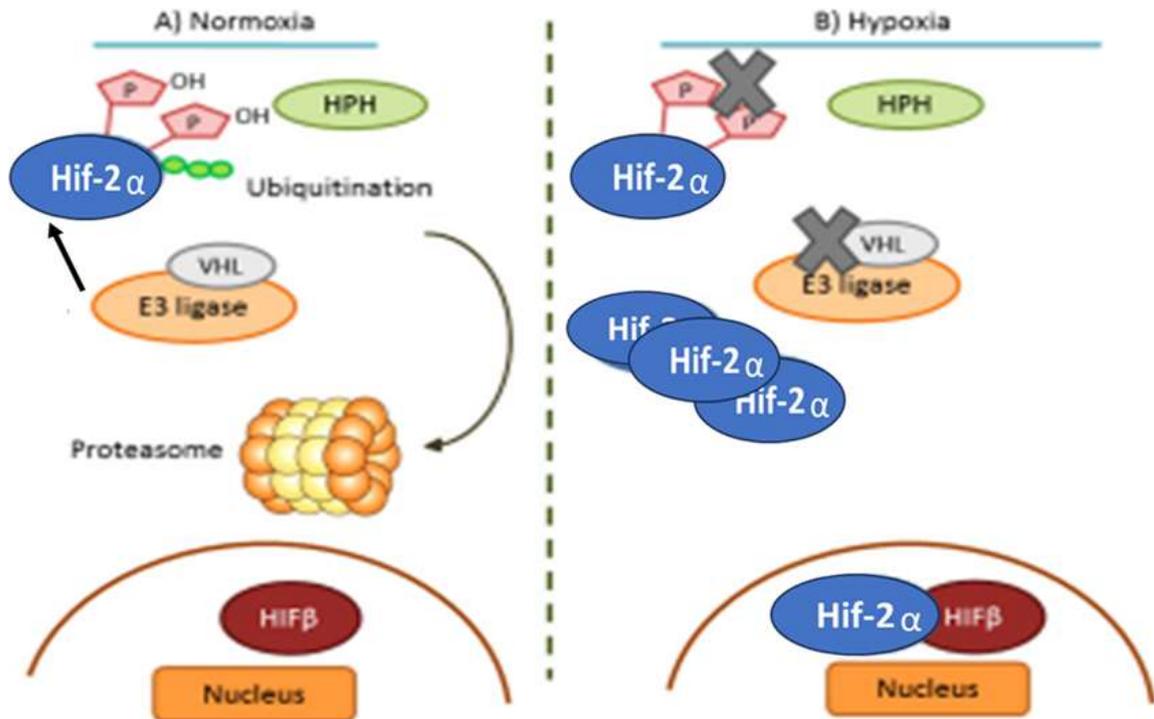


Figure 1.10. Voie du facteur HIF inducible par l'hypoxie (Martínez-Sáez et al. 2017). **A)** En conditions normoxiques : l'hydroxylation de deux résidus proline sur HIF-2 α , induite par les hydroxylases prolyl hypoxiques (HPH), favorise la formation d'un complexe entre HIF-2 α et l'ubiquitine E3 ligase de pVHL. Ce complexe est ensuite dirigé vers le protéasome pour dégradation. **B)** En conditions hypoxiques : l'accumulation de HIF-2 α non ubiquitiné se produit en raison d'une déféctuosité de pVHL. HIF-2 α migre alors vers le noyau, où il se dimérise avec HIF-1 β .

II.2. Structure chimique de la protéine HIF-2 α

La protéine HIF-2 α , codée par le gène EPAS1 (Endothelial PAS domainprotein 1) (Tian, McKnight, et Russell 1997), est composée de 870 acides aminés et présente une structure complexe avec plusieurs domaines clés. Le domaine bHLH (hélice de base en boucle) joue un rôle crucial dans la liaison de HIF-2 α à l'ADN, permettant ainsi à la protéine de réguler l'expression de gènes spécifiques (Hsu et al. 2020). Elle contient également les domaines PAS (Per-ARNT-Sim), qui interviennent dans la formation d'hétérodimères avec d'autres protéines, essentielles pour la fonction de HIF-2 α (Hsu et al. 2020). De plus, elle possède le domaine ODD (dépendant de l'oxygène), sensible à la concentration d'oxygène dans la cellule. En présence d'oxygène suffisant, le domaine ODD est hydroxylé, marquant ainsi HIF-2 α pour sa dégradation (Ullah et al. 2023). Enfin, les domaines d'activation transcriptionnelle (N-TAD et C-TAD) permettent à HIF-2 α d'interagir avec des coactivateurs transcriptionnels tels que CBP/p300, favorisant l'activation de la transcription des gènes cibles (Hsu et al. 2020).

La régulation de l'activité de HIF-2 α dépend de l'hydroxylation de résidus spécifiques de proline (405 et 531) par l'enzyme PHD3 (prolyl hydroxylase domaincontainingprotein 3)

ou d'asparagine (851) par l'enzyme FIH (facteur d'inhibition de HIF)(Steinberger et Eubank 2023). Cette hydroxylation, favorisée par des niveaux d'oxygène suffisants, cible HIF-2 α pour sa dégradation, limitant ainsi son activité transcriptionnelle (Ullah et al. 2023).

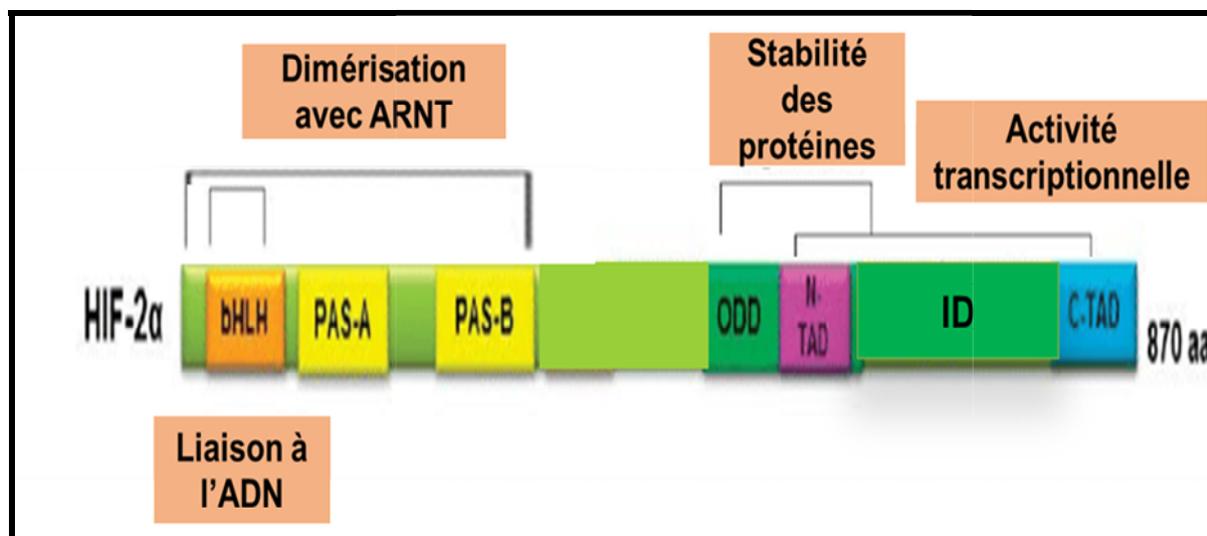


Figure 1.10. Domaines structuraux de HIF-2 α (Befani et Liakos 2018).

II.3. Fonctions biologiques

La HIF-2 α est une protéine clé qui régule divers gènes impliqués dans l'angiogenèse, le métabolisme anaérobie et d'autres voies métaboliques qui stimulent la réponse hypoxique(Koukourakis et al. 2002). Elle a la capacité de stimuler l'adaptation, la croissance, l'invasion et les métastases de la tumeur(Fallah et Rini 2019).

II.3.1. HIF-2 α et l'hypoxie

Le terme hypoxie désigne une insuffisance dans l'apport normal d'oxygène aux cellules (Fedele 2002). Cette condition dépend de la quantité d'oxygène disponible au niveau tissulaire, qui peut être insuffisante pour répondre aux besoins métaboliques (Sartor et al. 2024). L'efficacité de la réponse à l'hypoxie est maintenue par des facteurs inductibles par l'hypoxie (HIFs), qui sont des médiateurs essentiels régulant les gènes impliqués dans la réponse hypoxique(Zhang et Kong 2023). Leur activité est plus marquée en condition hypoxique qu'en normoxie(Arias et al. 2024).

De nombreuses études montrent que la régulation de HIF-2 α diffère entre l'hypoxie et la normoxie. En condition hypoxique, le HIF-2 α est stabilisé et se déplace dans le noyau, où il se lie à HIF-1 β pour stimuler la transcription des gènes sensibles à l'oxygène(Lee et al. 2019). Ces gènes ont un impact significatif sur les changements métaboliques, notamment dans la glycolyse et la phosphorylation oxydative(Mucaj, Shay, et Simon 2012). En normoxie,

HIF-2 α est régulé par l'hydroxylation par les prolyl hydroxylases (PHD) et sa polyubiquitination par la protéine de von Hippel-Lindau (pVHL), suivie de sa dégradation par le protéasome (Tissot Van Patot et Gassmann 2011) (figure 1.11).

La HIF-2 α régule également l'expression de divers facteurs de croissance tels que le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), le facteur de croissance des fibroblastes (FGF), et les familles de facteurs de croissance transformants (TGF), ainsi que d'autres cytokines impliquées dans l'angiogenèse, notamment l'interleukine 33 (IL-33), le ligand de chimiokine 8 du motif C-X-C (CXCL8), le ligand de chimiokine du motif C-C 28 (CCL28), et la protéine morphogénétique osseuse 4 (BMP4)(Downes et al. 2018).

Par ailleurs, HIF-2 α joue un rôle majeur dans la formation des vaisseaux sanguins (Simon et al. 2002), l'induction de l'érythropoïèse(Erinn B. Rankin et al. 2007) , et d'autres processus tels que l'absorption et le métabolisme du fer(Kierans et Taylor 2021).

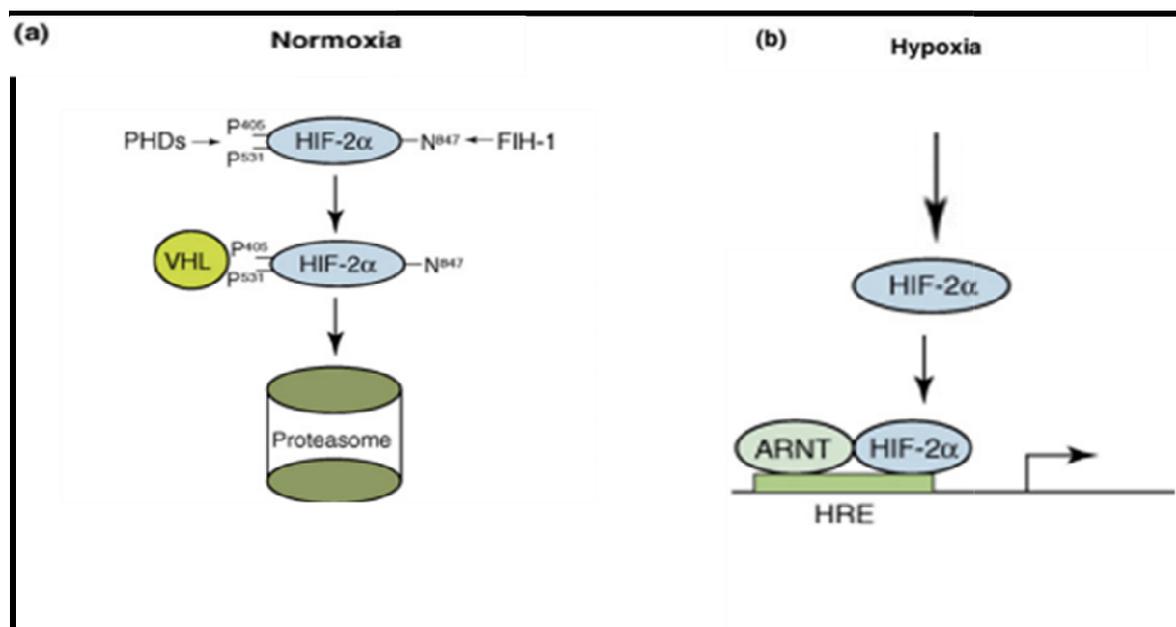


Figure 1.11. Régulation de l'expression de HIF-2 α pendant l'hypoxie et normoxie(Qing et Simon 2009b). Sous des conditions normoxiques, les prolyl-4-hydroxylases (PHD) permettent l'hydroxylation de HIF-2 α sur les résidus proline (Pro 405 et 531), ce qui entraîne sa polyubiquitination par la protéine suppresseur de tumeur von Hippel-Lindau (pVHL). Cela conduit à la dégradation de HIF-2 α par le système protéasome 26S. De plus, l'hydroxylation de l'asparagine 847 dans le domaine de transactivation C-terminal par le facteur inhibant HIF (FIH-1) perturbe l'interaction de HIF-2 α avec les coactivateurs transcriptionnels CBP/p300. En conditions hypoxiques, HIF-2 α est stabilisé en raison de l'inhibition des activités des PHD et migre vers le noyau, où il se dimérise avec HIF-1 β , augmentant ainsi la transcription des gènes sensibles à l'hypoxie. IRE : élément de réponse du fer ; PHD : protéine du domaine prolyl hydroxylase ; FIH : facteur inhibiteur du HIF ; ORF : cadre de lecture ouvert.

II.4. HIF-2 α dans le cancer

De nombreuses études ont mis en évidence le rôle crucial de HIF-2 α dans la régulation de divers aspects du cancer(Moreno Roig et al. 2018b). Un niveau élevé de cette protéine est associé à des résultats cliniques défavorables chez les patients atteints de

plusieurs types de cancer, notamment le cancer du sein, de la vessie, colorectal et le neuroblastome (Löfstedt et al. 2007). La perte de fonction de HIF-2 α dans les cellules endothéliales entraîne une diminution de l'expression de protéines telles que Delta-like 4 (DLL4) et l'angiopoïétine 2 (ANGPT2), ce qui réduit la croissance tumorale (Keith, Johnson, et Simon 2012). L'activation de ce facteur de transcription peut favoriser les processus tumoraux via des mécanismes de transcription dépendants et indépendants dans les cellules tumorales (Cowman et Koh, 2022). Dans le cas du glioblastome, l'inactivation de HIF-2 α entraîne la prolifération des cellules tumorales in vitro et l'initiation de la tumeur in vivo (Zhizhong Li et al. 2009b).

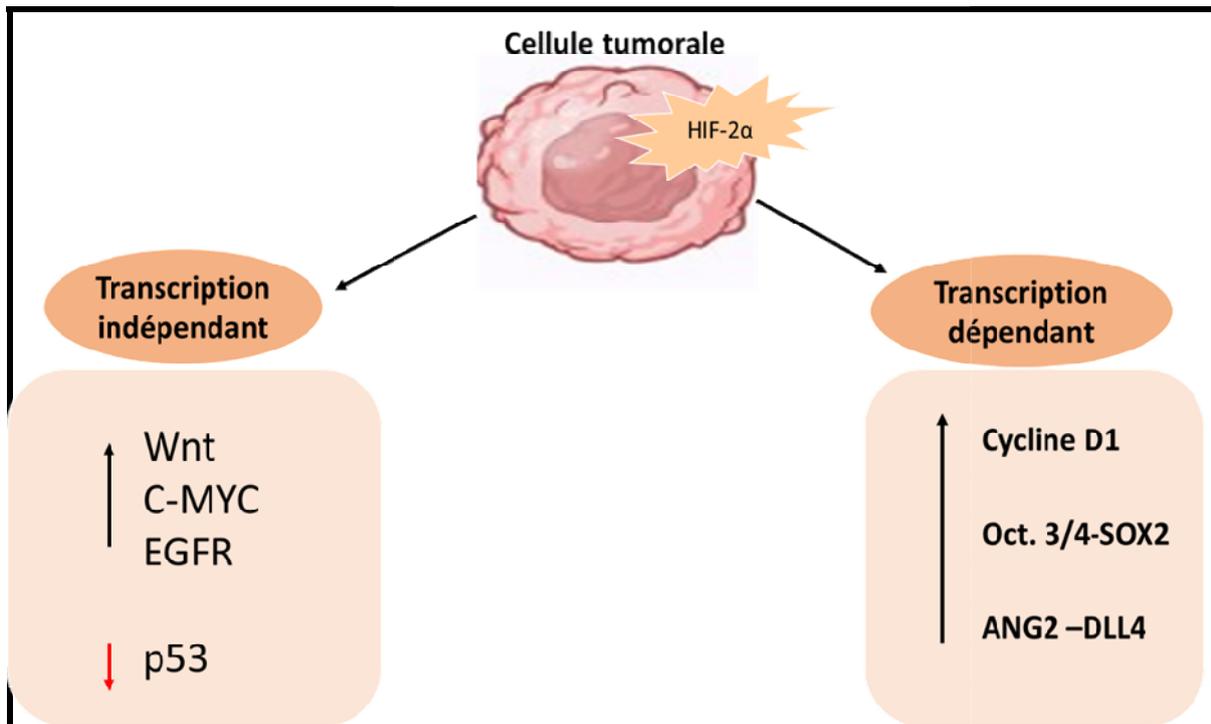


Figure 1.12. HIF-2 α dans les cellules tumorales (Cowman et Koh 2022b). Il existe deux mécanismes, dépendant et indépendant de la transcription, qui influencent la croissance tumorale : Mécanisme dépendant de la transcription : HIF-2 α régule la transcription de divers gènes impliqués dans la croissance tumorale. Cela inclut la cycline D1, qui stimule la croissance tumorale, ainsi que l'expression de gènes tels que Oct-3/4 et SOX2. De plus, HIF-2 α favorise l'angiogenèse en régulant l'expression de ANG2 et DLL4. Mécanisme indépendant de la transcription : HIF-2 α augmente l'activité de protéines telles que Wnt, c-MYC, et EGFR. De plus, il inhibe l'action du suppresseur de tumeur p53.

L'angiogenèse est un processus essentiel à la progression tumorale. HIF-2 α active l'expression de gènes codant pour certains facteurs tels que l'érythropoïétine (EPO), l'angiopoïétine-1 (TIE-2) (Qing et Simon 2009c), qui favorisent la prolifération cellulaire, la migration (L. Chen, Endler, et Shibasaki 2009) et la néo-angiogenèse (Holmquist-Mengelbier et al. 2006). De plus, il active l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), stimulant ainsi l'activation et la prolifération des cellules endothéliales (Kelly et al. 2003). L'expression de HIF-2 α dans les cellules endothéliales pendant le développement embryonnaire (Fong 2009) confirme son rôle crucial dans l'angiogenèse (Skuli et al. 2009). En revanche, la suppression de son gène provoque une mutation embryonnaire mortelle

(Freeburg et Abrahamson 2003) comme il est plus exprimé dans les métastases (Erinn B. Rankin et Giaccia 2016) qui sont l'une des causes de décès par cancer (Hubert et Abastado 2014) et est un facteur majeur dans la production des espèces réactives d'oxygène (ROS), l'hémostase mitochondriale (Davis et al. 2022) et l'hypoxie chronique (Koh et Powis 2012).

L'expression de ce dernier est considérée comme une mauvaise pronostic dans divers types de tumeurs (Richter et al. 2013), car il joue un rôle fondamental dans la prolifération cellulaire par la modulation d'activité de c-Myc, (Zhao et al. 2014) qui est un oncogène très important pour de nombreux cancers (Keith et Simon 2007) et qui affecte l'expression des gènes clés dans le contrôle du cycle cellulaire tels que les cyclines (cycline D2) (E B Rankin et Giaccia 2008) et la répression de p21 et p27, ainsi que l'expression des autres cibles activées par cMyc ont inhibées par l'induction de Mxi (figure 9) (Gordan et al. 2007).

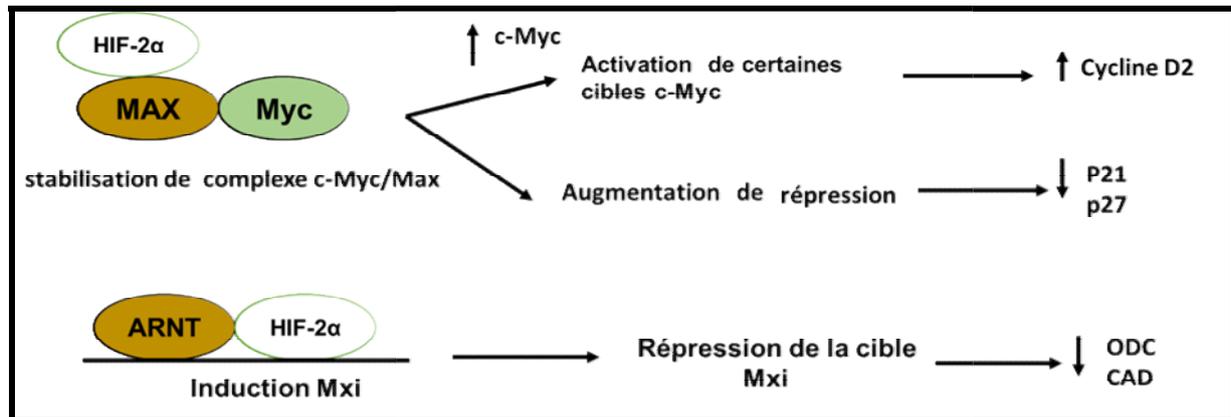


Figure 1.13. Effets du HIF-2 α sur l'activité transcriptionnelle de c-Myc (Gordan, Thompson, et Simon 2007).

III. Vitamine E

III.1. Généralité

Découverte en 1922 par Evans et Bishop (Mustacich DJ et al., 2007), la vitamine E est une famille de composés liposolubles essentiels au bon fonctionnement de l'organisme. Composée de huit formes naturelles regroupées en deux catégories, les tocophérols et les tocotriénols (Donnelly J et al., 2022), la vitamine E présente des structures distinctes aux propriétés communes. Les tocophérols, comprenant quatre isoformes (α , β , γ , δ), possèdent une chaîne latérale saturée de 16 atomes de carbone (Szewczyk K et al., 2021). En revanche, les tocotriénols, également composés de quatre isoformes (α , β , γ , δ), se distinguent par une chaîne latérale insaturée avec des doubles liaisons en positions 3', 7' et 11' (Schneider C et al., 2005). Chaque isomère de la vitamine E présente des propriétés

spécifiques. L' α -tocophérol, forme la plus active biologiquement et la plus abondante dans les tissus humains, protège les cellules contre les dommages oxydatifs. Les tocotriénols, en particulier le γ -tocotriénol, possèdent des propriétés anti-inflammatoires plus importantes que les tocophérols (Roselt et al., 2020). De plus, la structure de la chaîne latérale influence l'absorption et la distribution de la vitamine E dans l'organisme, les tocotriénols offrant une meilleure absorption intestinale et une distribution tissulaire plus large que les tocophérols. Ainsi, la diversité des formes de la vitamine E joue un rôle essentiel dans ses fonctions antioxydantes et anti-inflammatoires, ainsi que dans son absorption et sa distribution au sein de l'organisme (Wells et al. 2010).

III.2. Structure

La vitamine E se décline en huit formes naturelles : alpha, bêta, gamma, delta-tocophérol (TP) et tocotriénol (T-3) (Rizvi S, 2014). Le tocophérol et le tocotriénol contiennent un cycle chromanol et une chaîne latérale hydrocarbonée, chacun se présentant sous des formes homologues α , β , γ , δ . Ces formes diffèrent par le nombre et l'emplacement des groupes méthyle sur la tête hydrophile du 6-chromanol, responsable de la diversité des isomères de la vitamine E (Schneider C et al., 2005). Chaque tocophérol possède trois centres chiraux aux atomes de carbone C2', C4' et C8', permettant des configurations R ou S et générant huit stéréoisomères possibles. La chaîne latérale des TP comporte 16 carbones saturés (Szewczyk K et al., 2021). Les différences entre TP et T-3 se situent au niveau des substitutions méthyle sur le cycle chromanol aromatique en C5, C7 et C8 (Roselt et al., 2020). La chaîne latérale du T-3 est insaturée avec 16 carbones et des doubles liaisons en positions 3', 7' et 11' (Schneider C et al., 2005).

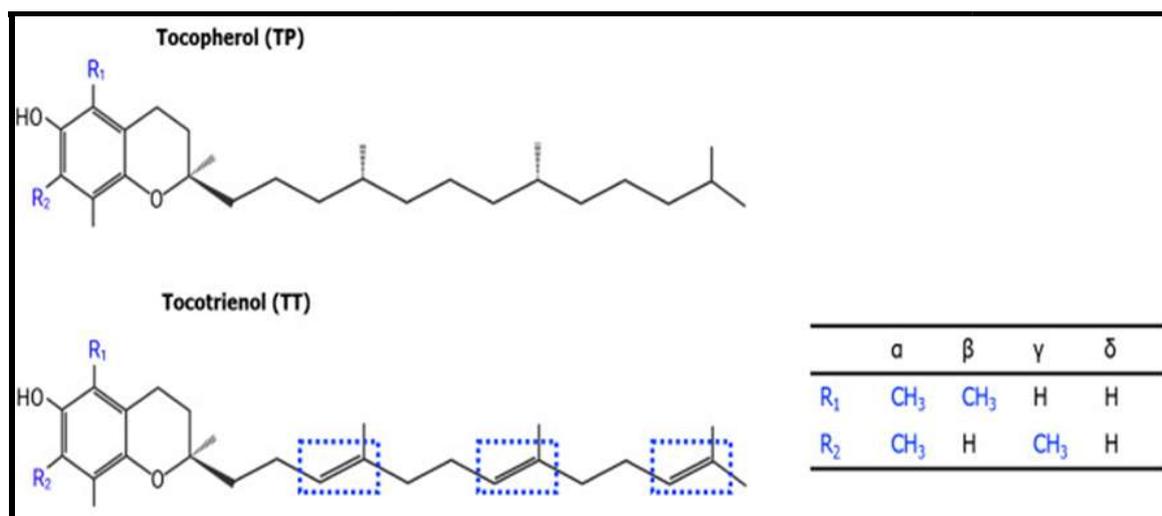


Figure 1.14. Structure chimique des homologues de la vitamine E, à savoir le tocophérol et le tocotriénol (Ekeuku et al. 2023). Le tocophérol a une chaîne latérale phytyle saturée, tandis que le tocotriénol a trois doubles liaisons (en cadré en bleue) sur la chaîne latérale. Chaque isomères α -, β -, γ -, δ possède sa position du groupe méthyle sur le cycle chromanol (R1 et R2).

III.3. Métabolisme

La vitamine E, suit un parcours métabolique complexe impliquant plusieurs étapes clés : intestinales, hépatiques et post-hépatiques (Galli, V., et al. (2022)). En tant que vitamine liposoluble, elle est absorbée dans l'intestin grêle grâce aux micelles biliaires, et ce degré d'absorption varie selon l'isoforme de la vitamine E et la présence d'autres lipides alimentaires. Une fois absorbée, la vitamine E est liée aux lipoprotéines, principalement aux chylomicrons et aux VLDL, et transportée vers le foie via le système lymphatique (Weber, D., et al. 2019). Le foie joue un rôle crucial dans le métabolisme de la vitamine E, où elle subit plusieurs transformations enzymatiques, y compris la β -oxydation de la chaîne latérale, aboutissant à la formation de métabolites plus courts et plus hydrosolubles. Une partie de la vitamine E métabolisée est excrétée dans la bile, tandis que l'autre partie est redistribuée dans les tissus via les lipoprotéines (Jiang, Q. 2022) . Dans les tissus, la vitamine E peut subir d'autres modifications enzymatiques et être incorporée dans les membranes cellulaires, où elle exerce ses fonctions antioxydantes. Plusieurs facteurs influencent le métabolisme de la vitamine E, tels que le statut en vitamine E de l'individu, la forme de la vitamine E consommée, la présence d'autres lipides dans l'alimentation, l'état de santé général et la prise de certains médicaments (Yang, W., et al.2020).

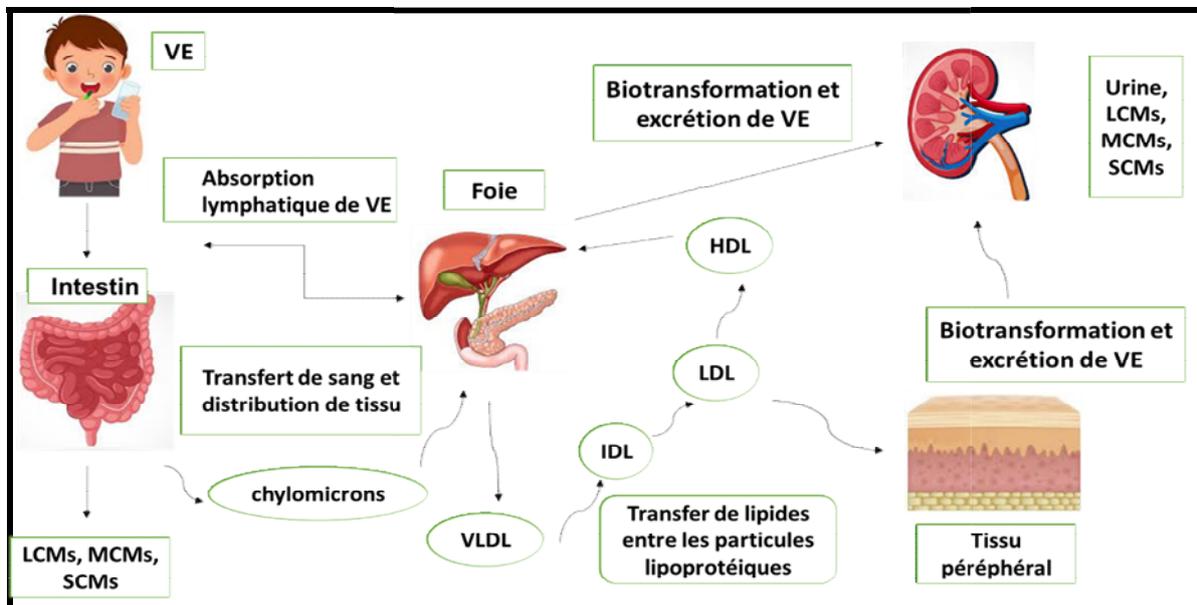


Figure 1.15. Métabolisme de la vitamine E (Galli et al. 2022). Le métabolisme de la vitamine E comprend plusieurs étapes essentielles. D'abord, la vitamine E est absorbée par l'intestin et incorporée dans les chylomicrons pour être transportée vers le foie. Une fois arrivée au foie, elle subit diverses transformations enzymatiques, est intégrée dans les particules de VLDL, puis excrétée pour être distribuée dans les tissus. LCM : métabolites à longue chaîne ; MCM : métabolites à cycles multiples ; SCM : métabolites à chaîne courte ; CEHC : carboxyéthylhydroxychromanes (métabolites naturels de la vitamine E) ; VE : vitamine E ; VLDL : lipoprotéine de très basse densité ; IDL : lipoprotéine de densité intermédiaire ; LDL : lipoprotéine de basse densité ; HDL : lipoprotéine de haute densité.

III.4. Source alimentaire

La vitamine E est présente dans divers aliments et huiles. Les sources riches en alpha-tocophérol incluent les noix, les graines, les huiles végétales, les légumes à feuilles vertes et les céréales enrichies (Rizvi et al., 2014). Le delta-tocophérol se retrouve en quantité significative dans les huiles de goyave, de melon, de citrouille et de tomate, ainsi que dans la graisse de noix de coco (Shahidi et De Camargo, 2016). Les huiles de maïs et de soja sont notamment riches en γ -tocophérol (Thompson et Cooney, 2020).

Les tocotriénols se trouvent principalement dans l'huile de palme et les fruits de palmier, bien que leur présence dans les canneberges, les myrtilles, l'orge, l'avoine et le seigle soit très limitée (Kabir, Adnan, et Rahman 2017). De plus, la consommation de tocophérols et de tocotriénols offre des avantages potentiels pour la santé dans la lutte contre diverses maladies (Shahidi et De Camargo 2016).

III.5. Effet anti-cancéreux

Au cours des trois dernières décennies, La relation entre le risque de cancer et la vitamine E a fait l'objet de recherches épidémiologiques (Abraham et al. 2019a), car plusieurs cliniciens en démontrant des effets anticancéreux de la vitamine E qui ont été attribués à la nature antiproliférative, anti-angiogénique, pro-apoptotique et immunitaire de la Tocotriénol (Meganathan et Fu 2016).ils indiquent aussi qu'un mélange des tocophérols notamment δ -Tocophérol, effectuent des multiples effets dans les modèles de carcinogènèse (Huang et al. 2014).

Au cours des trois dernières décennies, un nombre croissant de recherches épidémiologiques se sont penchées sur la relation entre la vitamine E et le risque de cancer (Abraham et al., 2019a). En effet, plusieurs études cliniques ont mis en lumière les effets anticancéreux potentiels de la vitamine E, attribués aux propriétés antiprolifératives, anti-angiogéniques, pro-apoptotiques et immunomodulatrices du tocotriénol, une forme spécifique de vitamine E (Meganathan et Fu, 2016).

Des études récentes suggèrent également qu'un mélange de tocophérols, notamment le δ -tocophérol, pourrait exercer des effets bénéfiques multiples dans des modèles de carcinogènèse (Huang et al., 2014).

III.5.1. Effet anti-oxydant

Les propriétés antioxydantes de la vitamine E ont été largement explorées dans la littérature (Leger, 2000). Ces effets sont principalement attribués au groupe phénolique

présent dans sa chaîne latérale (Nesaretnam, Yew, et Wahid, 2007). La vitamine E exerce son activité antioxydante en neutralisant les radicaux libres, protégeant ainsi l'organisme contre les effets néfastes des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, impliquées dans de nombreuses maladies chroniques (Rimbach et al., 2002). Elle joue un rôle crucial dans l'inhibition de la peroxydation lipidique, ce qui la distingue des autres antioxydants alimentaires. De plus, la vitamine E contribue à maintenir l'intégrité de certains organes sensibles au stress oxydatif tels que le foie, les poumons et les muscles (Shastak, Obermueller-Jevic, et Pelletier, 2023), en faisant l'un des suppléments alimentaires les plus consommés pour lutter contre les maladies associées à ces dommages (Venditti, Di Stefano, et Di Meo, 2013). En particulier, des études ont mis en évidence que le γ -tocophérol présente une efficacité supérieure dans la protection des artères, des lipides sanguins et des tissus nerveux contre le stress oxydatif (Eggermont, 2006).

III.5.2. Effet anti-inflammatoire

L'effet anti-inflammatoire de l' α -tocophérol et du γ -tocophérol est bien documenté (Singh et Devaraj, 2007). Ces composés agissent en inhibant les eicosanoïdes médiés par la COX-2 et la 5-LOX, ainsi qu'en supprimant plusieurs voies de signalisation telles que NF- κ B, JAK-STAT6 et JAK-STAT3 dans divers types cellulaires (Jiang, 2014). Ils réduisent également l'activité de la PKC et de la PGE2, cette dernière jouant un rôle de médiateur pro-inflammatoire dans le contexte du cancer (Rychter et al., 2022). Des recherches récentes indiquent que le δ -tocophérol possède des propriétés anti-inflammatoires spécifiques dans la prévention des maladies chroniques, surpassant celles des autres formes de vitamine E, notamment l' α -tocophérol (Dasgupta et al., 2023). Il neutralise les radicaux peroxydes (Do et al., 2015), tandis que les tocotriénols sont capables de moduler les réponses inflammatoires en régulant l'expression de diverses cytokines pro-inflammatoires (Khor et al., 2021).

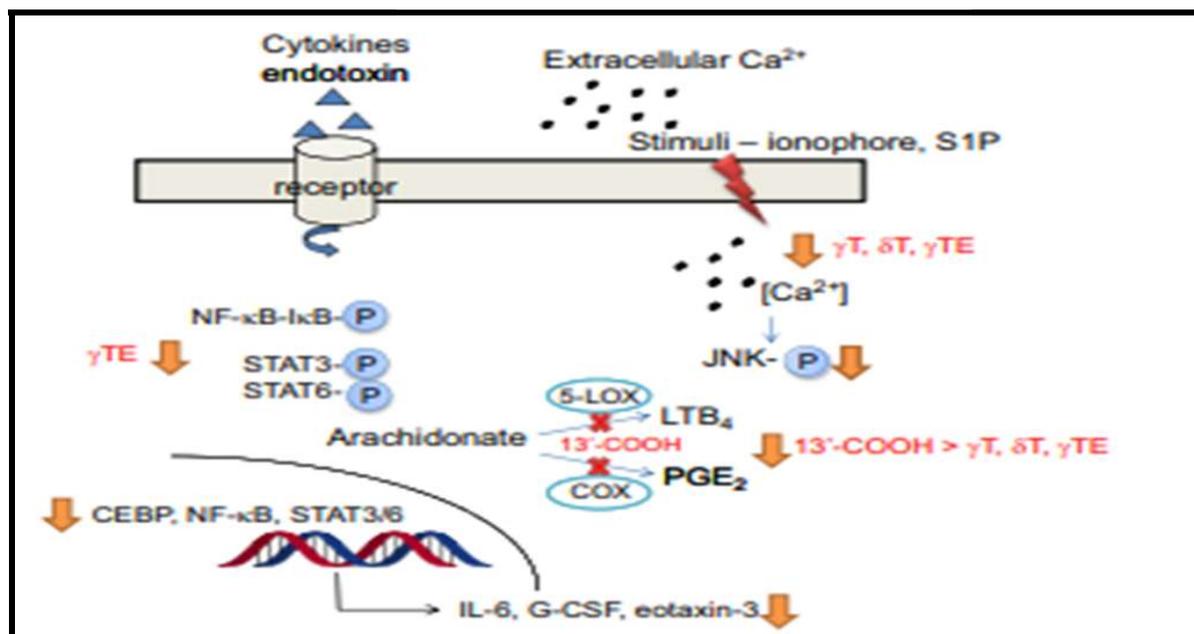


Figure 1.16. Activités anti-inflammatoires et mécanismes des formes de vitamine E et des carboxychromanols à longue chaîne (Jiang 2014). Dans certaines cellules immunitaires telles que les cellules épithéliales, les macrophages et les neutrophiles, les tocotriénols (γ T, δ T) et le tocophérol (γ TE) sont capables d'inhiber l'activité de la PGE₂ et de la LTB₄ sans affecter la COX et la 5-LOX. Les tocotriénols agissent également en inhibant l'afflux de calcium induit par les ionophores ou le S1P (sphingosine 1-phosphate) ainsi que sa signalisation en aval dans les neutrophiles. Par ailleurs, dans les cellules de l'épithélium pulmonaire, les macrophages et certaines cellules tumorales, les formes de vitamine E comme le γ TE ont démontré une capacité à inhiber diverses voies de signalisation telles que NF- κ B et STAT3/6.

III.5.3. Effet anti-prolifératif

D'après la littérature, le γ -tocophérol et le δ -tocophérol ont démontré leur capacité à réduire l'inflammation et la prolifération cellulaire (Smolarek et Suh, 2011b). Selon l'étude de Xu en 2017, le γ -tocotriénol a inhibé la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses, notamment les cellules HeLa du cancer du col de l'utérus, en régulant positivement IL-6 et négativement les cyclines D3, p16 et CDK6 (Xu et al., 2017). Quant au δ -tocophérol, il est plus actif que le γ -tocotriénol, agissant non seulement comme un inhibiteur de la croissance tumorale, mais aussi en réduisant les dommages à l'ADN et en induisant l'apoptose (Li et al., 2011). Cette action s'explique par plusieurs mécanismes, notamment l'inhibition de l'activité de COX2, la modulation des récepteurs nucléaires et la régulation des voies de signalisation dépendantes des œstrogènes via ER α dans différentes cellules SKOV3 du cancer de l'ovaire (Chai et al., 2021). De plus, le tocotriénol (T3) présente plusieurs autres fonctions telles que l'inhibition de nombreuses enzymes dans les cellules cancéreuses, l'activation du suppresseur de tumeur P53 et la modulation du rapport Bax/Bcl-2 (Miyazawa et al., 2009).

IV. Docking

IV.1. Généralité

Le terme "docking", introduit à la fin des années 1970, illustre l'évolution des systèmes structuraux et l'amélioration de la précision dans la reconnaissance entre partenaires (De Ruyck et al. 2016). Ces dernières années, le docking moléculaire est devenu une méthode innovante pour la découverte de médicaments (Sahoo et al. 2022), car elle permet d'analyser la reconnaissance moléculaire et de prédire les modes de liaison entre un ligand et une protéine en trois dimensions (Jakhar et al. 2020). Cette prédiction repose sur la minimisation d'énergie pour obtenir la meilleure pose moléculaire et former un complexe stable (Mohanty et Mohanty 2023), l'évaluation de cette interaction étant réalisée par un score de docking qui mesure la faisabilité de la liaison (Pagadala, Syed, et Tuszynski 2017).

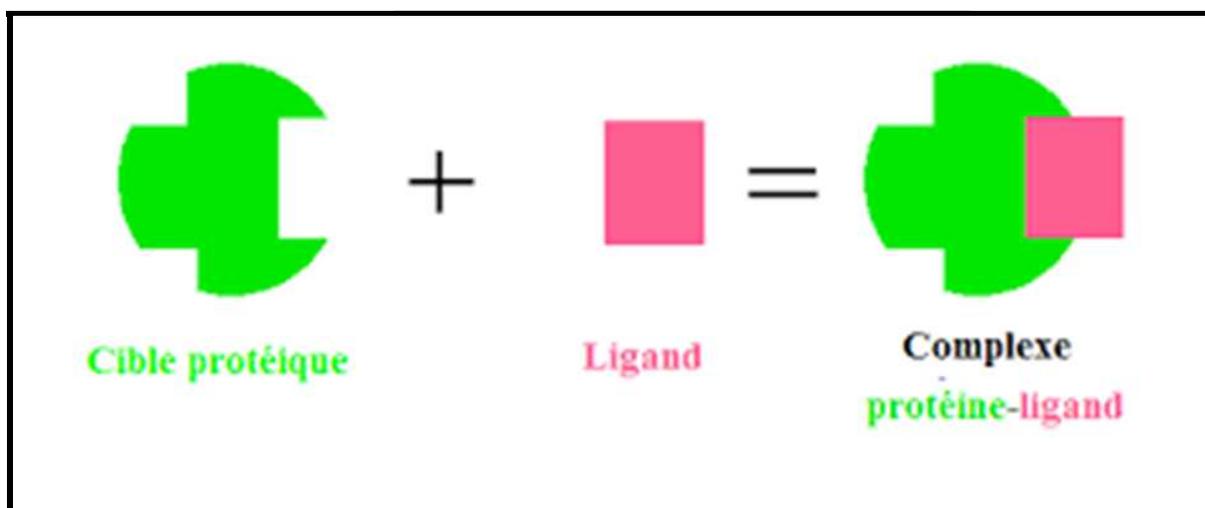


Figure 1.17. Complexe protéine- ligand (Y. Yang, Chakravorty, et Merz 2010).

IV.2. Types de Dockings moléculaires

Il existe trois types d'amarrages moléculaires (figure 1.2) : l'amarrage flexible, l'amarrage rigide et l'amarrage semi-flexible (Fan, Fu, et Zhang 2019).

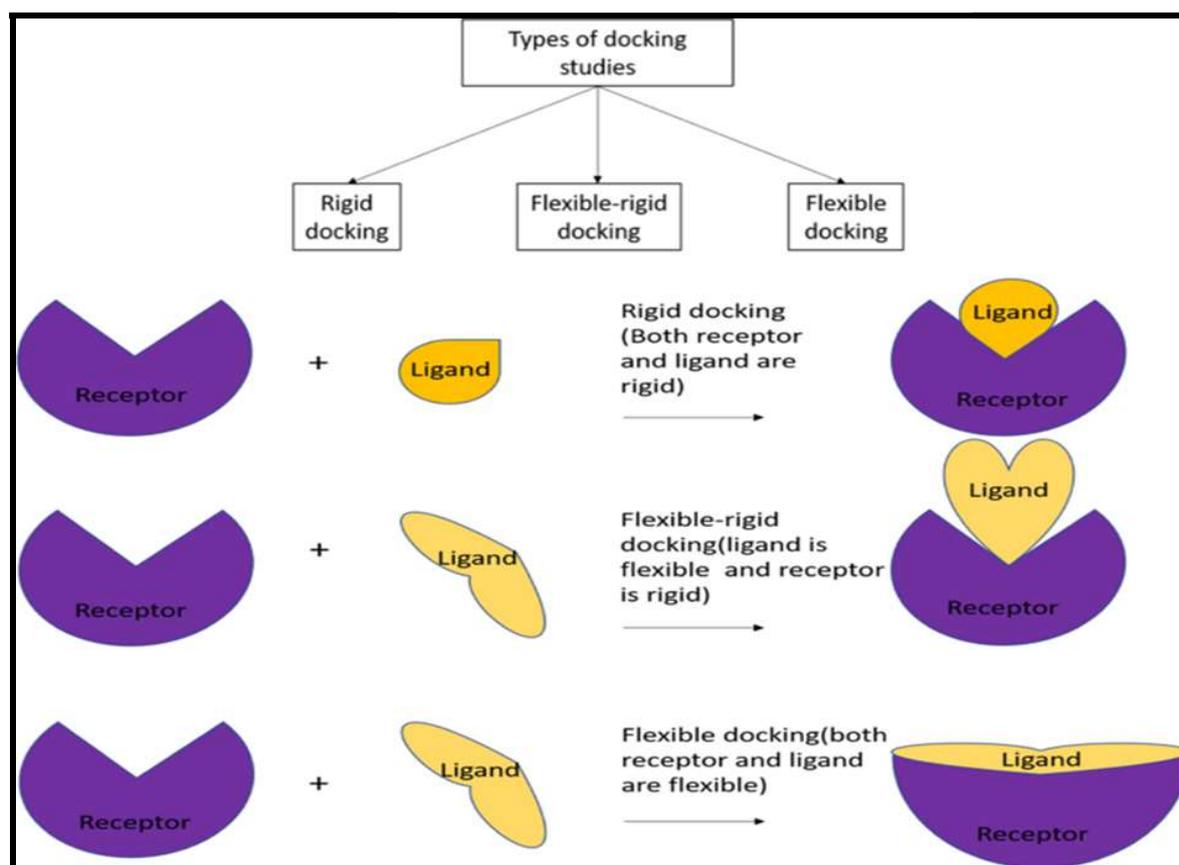


Figure 1.18. Types de Docking (Fan, Fu, et Zhang 2019).

IV.2.1. Rigide

Dans l'amarrage rigide, le ligand et la poche de liaison sont considérés comme rigides (F. Jiang et Kim 1991). Cette approche considère les molécules comme immobiles 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 (Jonsdottir, Jorgensen, et Brunak 2005).

IV.2.2. Flexible

Cette simulation d'amarrage traite le récepteur et le ligand comme des entités flexibles (Totrov et Abagyan 2008). L'évaluation de la flexibilité moléculaire permet d'identifier les conformations optimales du récepteur et du ligand pour un ajustement précis (Raval et Ganatra 2022). Le modèle des "ajustements induits" repose sur la structure la plus stable du ligand et du récepteur afin de minimiser l'énergie libre (Fan, Fu, et Zhang, 2019). Cette technique présente l'avantage d'explorer l'espace conformationnel du ligand au sein du site actif d'une protéine. Cependant, elle comporte également des inconvénients, notamment la sélection des demandes les plus pertinentes (Hindle et al., 2002).

IV.2.3. Semi flexible

L'amarrage semi-flexible convient à l'amarrage des macromolécules (récepteur) et des petites molécules (ligand) (Tiwari & Mohanty, 2013 ; Jiang et al., 2016), dans lequel le ligand est flexible tandis que le récepteur est traité comme une entité rigide (A et Va 2018). Au cours de ce processus, la conformation du récepteur reste inchangée, tandis que celle du ligand est modifiée, impliquant que la longueur ou l'angle de liaison du matériau fait partie de l'ajustement de la structure du ligand (Morris et al., 2015). Ainsi, les transformations spatiales de cette conformation incluent la rotation et la translation complètes du ligand et de ses liaisons (Li et al., 2022).

IV.3. Caractéristiques des interactions

L'interaction protéine-ligand est cruciale dans le domaine des médicaments (Naqvi et al., 2018). Elle englobe plusieurs aspects essentiels, notamment l'affinité spécifique d'un site de liaison pour le ligand, les variations d'énergie libre dans le complexe, le degré de réaction obtenu, la spécificité du récepteur à l'égard d'un ligand donné, la dynamique du complexe ligand-récepteur, ainsi que les propriétés de formation de la liaison, telles que la force nécessaire pour rompre le complexe récepteur-ligand et les modifications d'affinité pour différents ligands (Skierczynski, Skalak, et Chien 1995).

IV.4. Outils

IV.4.1. Récepteur

Le récepteur est une entité protéique qui possède la capacité de se lier spécifiquement à une molécule appelée ligand. Les techniques spectroscopiques biomoléculaires, comme la cristallographie aux rayons X et la résonance magnétique nucléaire (RMN), ont été essentielles pour déterminer plus de 100 000 structures tridimensionnelles de protéines, offrant des données cruciales sur leur organisation (Ferreira et al., 2015). La Protein Data Bank (PDB) constitue la plus vaste base de données de structures de protéines et d'acides nucléiques (Huang et al. 2018).

IV.4.2. Ligand

Le ligand, une petite molécule, se lie à divers types de protéines pour les inhiber ou les activer, ce qui revêt une importance cruciale pour les sociétés pharmaceutiques et les industries produisant des aliments fonctionnels (Kumar et Clark 2006). L'affinité de cette liaison avec un récepteur dépend de l'énergie libre d'interaction du complexe ligand-récepteur (Shoichet, Leach, et Kuntz, 1999). Parmi les programmes spécialisés dans l'étude

des ligands, on trouve ChemDraw, KnowItAllChemWindowTM et ACD/ChemSketch(Pujadas et al. 2008).

IV.5. Fonction de scoring

Les fonctions de scoring des programmes d'accueil actuels jouent un rôle crucial en générant des poses qui se rapprochent de la structure native dans de nombreux cas. Parmi ces programmes, la fonction de scoring est utilisée pour calculer l'affinité entre le récepteur et le ligand pour chaque positionnement(Ferrara et al. 2004).Son objectif principal est de classifier les ligands actifs et inactifs et de prédire les constantes d'affinité(Guedes, De Magalhães, et Dardenne 2014).Ce processus implique la catégorisation des ensembles de données et leur évaluation, comme illustré dans la figure 1.3.

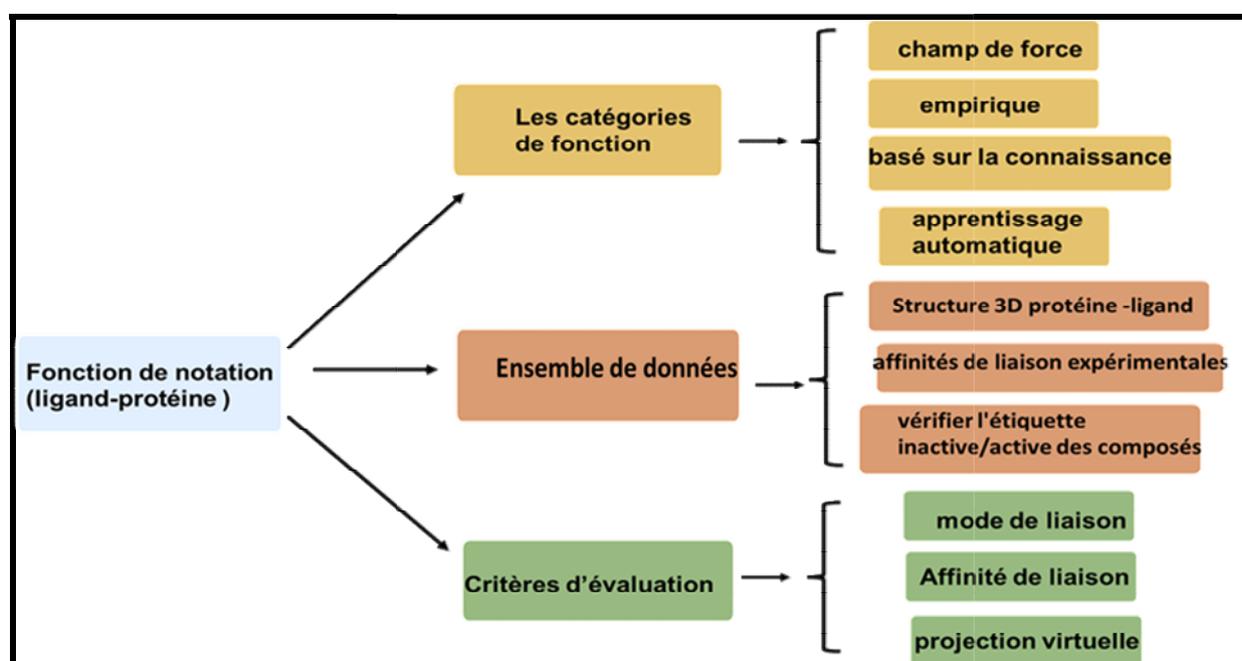


Figure 1. 20.Fonction de notation (protéine -ligand)(C. Yang, Chen, et Zhang 2022).

Les fonctions de scoring sont regroupées en deux catégories principales : la première catégorie est la notation classique, qui repose sur trois approches distinctes : physique, empirique et les connaissances. Cependant, elle présente des limitations dans la description de la flexibilité des protéines et dans le traitement implicite du solvant. Le deuxième groupe, la notation d'apprentissage, utilise des méthodes plus avancées telles que les forêts aléatoires (RF), les machines à vecteurs de support (SVM) et l'apprentissage profond (DL) pour modéliser des problèmes non linéaires(Stanzione, Giangreco, et Cole 2021)

Chapitre 2. Matériel et Méthodes

1. Matériel

L'objectif essentiel de notre travail de master est une initiation aux approches de modélisation par docking moléculaire afin de proposer de nouveaux inhibiteurs du domaine PAS la protéine HIF-2alpha. Pour ce faire, nous avons utilisé le matériel suivant :

1.1. Micro-ordinateur

Dans notre étude, nous avons utilisé un micro-ordinateur avec une mémoire de 8 Go, un processeur Intel(R) Celeron(R) 2955U @ 1.40 GHz et un système d'exploitation 64 bits, processeur x64. Tous les programmes utilisés sont installés sous le système d'exploitation Windows 10.

1.2. Logiciels (Programmes)

Dans ce travail, on a utilisé plusieurs programmes pour mener à bien cette étude.

1.2.1. ChemSketch

Chemsketch, un logiciel de chimie gratuit et convivial, met à la disposition des utilisateurs une palette d'outils puissants pour créer, étudier et analyser des structures moléculaires (Z. Li et al. 2004). Son interface intuitif permet de manipuler aisément les éléments chimiques et de tisser entre eux les liaisons adéquates, que ce soit pour des modèles ioniques ou covalents. Des fonctionnalités remarquables telles que le calcul de la géométrie moléculaire et la visualisation 3D dynamique font de Chemsketch un allié précieux pour les étudiants en chimie, les chercheurs et tous les passionnés par l'univers fascinant des molécules (Roy et al. 2024).

1.2.2. Arguslab

Dans le domaine de l'amarrage moléculaire, ArgusLab se positionne comme un logiciel de référence grâce à ses capacités d'analyse, de calcul et de visualisation des structures moléculaires hors pair (Oda et Takahashi, 2009). Il offre aux utilisateurs une palette d'outils performants pour explorer les interactions entre ligands et protéines avec une précision remarquable (Achutha, Pushpa, et Manoj 2021).

1.1.3. Discovery Studio

Discovery Studio (DS) est un logiciel de pointe utilisé dans le domaine de la modélisation moléculaire et du docking moléculaire. Développé par Dassault Systèmes, il offre une suite complète d'outils pour la visualisation et l'analyse des structures biologiques et chimiques (X.

Li, Jiang, et Yang 2022). Discovery Studio permet de créer des modèles pharmacophores basés sur des ligands et de réaliser des analyses détaillées des conformations ancrées lors des processus de docking. Il se distingue par sa capacité à visualiser les interactions entre les protéines et les ligands, et à identifier les énergies de liaison les plus basses, ce qui est crucial pour la conception de nouveaux médicaments (Lakshmanan et al. 2022). Son interface conviviale et ses fonctionnalités avancées en font un choix privilégié pour les chercheurs travaillant sur la découverte de médicaments et l'étude des interactions moléculaires (Utami et al. 2020).

1.1.4. ChemDraw Office Ultra 2004

ChemDraw est un logiciel de dessin chimique (Mendelsohn, 2004). La version actuelle de ChemDraw Ultra est un package complet qui offre des moyens de communication informatique avec des instruments complémentaires pour les chimistes et les analystes programmeurs (Cousins, 2011). Ces moyens incluent des rapports de revues pour gérer les produits chimiques (Cousins, 2005). ChemDraw propose des options pour dessiner des structures, des réactions chimiques, ainsi que de nombreux modèles de composés organiques et biochimiques, notamment les molécules aromatiques, bicycliques et les matrices ADN/ARN (Zielesny, 2005).

1.3. Banck des donnes

1.3.1. PDB

La PDB (Protein Data Bank) est une banque de données créée en 1971, spécialisée dans les structures tridimensionnelles des macromolécules biologiques et de leurs complexes à l'échelle internationale (Burley et al., 2017). Les déposants de la PDB possèdent des compétences diversifiées dans la détermination de la structure cristalline aux rayons X, la RMN et les techniques de modélisation théorique (Berman, 2000), ce qui en fait une archive unique (Westbrook, 2002). La PDB fournit des données sur la structure primaire, secondaire et cristallographique des macromolécules (Sussman et al., 1998).

1.3.2. PubChem

PubChem est une ressource informatique sur les produits chimiques populaires, gérée par le Centre national d'information sur la biotechnologie (NCBI), la Bibliothèque nationale de médecine (NLM) et l'Institut national de la santé des États-Unis (NIH) (Kim et al., 2023). PubChem est constitué de trois bases de données principales. La base de données des substances inclut les descriptions des petites molécules. La base de données BioAssay contient les résultats des analyses de substances réalisées par les fournisseurs de tests.

Enfin, la base de données des composés comprend les structures chimiques uniques dérivées de la normalisation structurale enregistrée dans la première base, la base de données des substances (Q. Li et al., 2010)

2.Méthode

2.1. Préparation de la protéine

Nous avons préparé la structure de la protéine HIF-2alpha, obtenue à partir de la banque de données PDB (code PDB : 4GHI). À l'aide du logiciel ArgusLab, nous avons déterminé les acides aminés constituant le site actif : Phe244, Ser246, Met250, Gly274, Arg275, Ser276, Tyr278, Glu279, Glu287, Thr290, Lys291, Gln294, Gly305, Tyr307, Val317, Leu319 et Thr321.

Pour faciliter le travail de docking moléculaire, nous avons éliminé les molécules d'eau et le ligand, permettant ainsi une utilisation plus aisée de la protéine avec un site actif libre lors du docking. La protéine ainsi préparée a été enregistrée dans un fichier au format .pdb (4GHI.pdb).

2.2. Préparation de ligand

Pour préparer le ligand, nous avons effectué plusieurs étapes clés. Tout d'abord, nous avons téléchargé les données du ligand depuis la base de données PubChem, ce qui nous a permis d'obtenir les informations nécessaires pour la modélisation moléculaire avec le logiciel ChemSketch. Ensuite, nous avons utilisé Chem3D pour l'optimisation de l'énergie du ligand en deux étapes : la minimisation de l'énergie, qui vise à déterminer la conformation la plus stable du ligand, et la dynamique moléculaire, qui simule les mouvements des molécules pour étudier leur comportement et confirmer la stabilité de la conformation obtenue.

2.3. RMSD

Le **RMSD (Root Mean Square Deviation)** est une méthode utilisée pour tester les complexes dans le cadre du docking moléculaire (Cole et al., 2005). Cette mesure permet de quantifier la précision des poses d'amarrage en comparant les structures des ligands aux poses calculées par l'algorithme de docking (Kirchmair et al., 2008). La performance du docking est évaluée en analysant la fréquence des poses obtenues (Yusuf et al., 2008). Le RMSD est également utilisé pour comparer les structures de biomolécules afin de minimiser l'écart quadratique moyen et d'examiner les modifications dans des études d'évaluation à grande échelle (Coutsias et Wester, 2019 ; Köhler, Robitzsch, et Hartig, 2020). Un RMSD inférieur à 2 Å est généralement considéré comme un signe de succès dans le docking, car il

indique que le ligand est correctement positionné par rapport à la cible protéine, facilitant ainsi l'identification des interactions essentielles dans le complexe ligand-protéine (Andersson et al., 2007).

2.4. Règle de 5 de Lipinski

En 1997, Christopher Lipinski a établi des critères pour évaluer la perméabilité des médicaments, en identifiant diverses propriétés physico-chimiques importantes pour la découverte de médicaments (Walters, 2012). Ces critères, connus sous le nom de règles de Lipinski, sont les suivants :

- Le poids moléculaire du composé ne doit pas dépasser 500 daltons (Da).
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur ou égal à 5.
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur ou égal à 10.
- Le nombre de liaisons réutilisables doit être inférieur ou égal à 15.
- Le logarithme décimal du coefficient de partage eau/1-octanol (LogP) doit être compris entre -2 et 5 (Lipinski et al., 2012).

Le **LogP** est un paramètre qui reflète la lipophilie du composé et sa capacité à former des liaisons hydrogène, ce qui est crucial pour l'absorption et la biodisponibilité des médicaments (Mannhold et Van De Waterbeemd, 2001). Une valeur élevée de LogP encourage le développement de nouveaux médicaments en raison de son influence sur l'activité pharmacologique (Chagas, Moss, et Alisaraie, 2018). La première règle de Lipinski est basée sur l'indice lipophile, indiquant que le LogP doit être inférieur à 5 pour assurer un bon équilibre entre hydrophobicité et hydrophilie (Omran et Rauch, 2014 ; Chen et al., 2020).

Chapitre 3. Résultats et discussion

I. Résultats

I.1. La fiabilité du programme Arguslab

Le test RMSD (Root Mean Square Deviation) est un outil précieux pour comparer les prédictions structurales de docking moléculaire. Il permet de calculer la différence de position entre le ligand expérimental, obtenu à partir de la base de données PDB et représenté en rouge sur la figure, et le ligand de docking moléculaire, coloré en vert.

Les critères de réussite pour l'amarrage moléculaire basés sur les valeurs de RMSD sont les suivants :

- **RMSD < 2 Å** : meilleure performance d'amarrage, indiquant une haute précision.
- **2 Å < RMSD < 3 Å** : performance acceptable.
- **RMSD > 3 Å** : performance inacceptable, indiquant une faible précision.

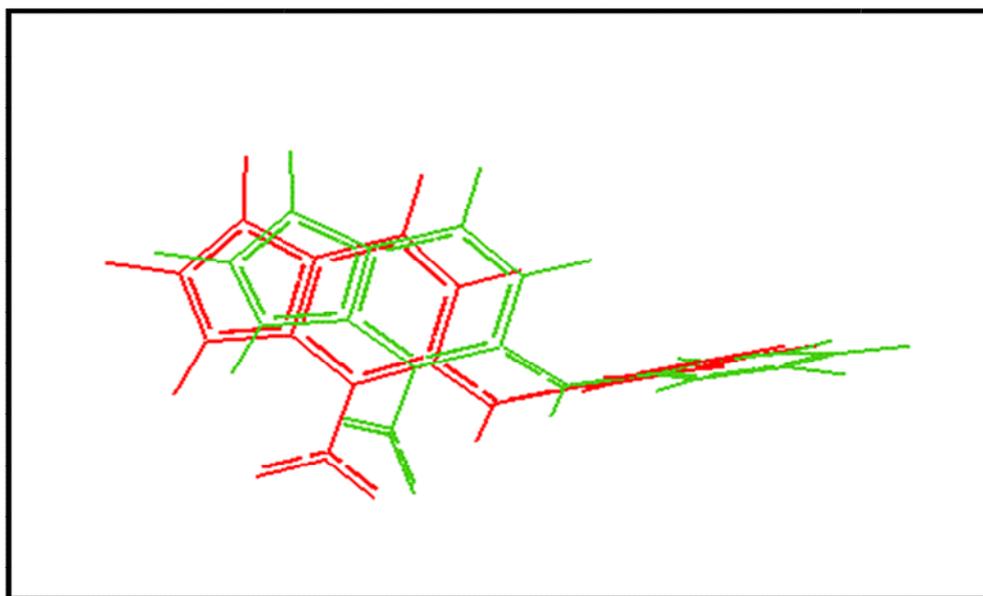


Figure 21. Conformation superposée de la pose initiale du N-(3-chloro-5-fluorophényl)-4-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-5-amine (rouge) et de sa pose redockée définitive (vert) la valeur RMSD de 1,67 Å.

Pour évaluer la fiabilité du programme par le RMSD, nous avons commencé par sélectionner arbitrairement des complexes protéine-ligand depuis la base de données PDB et les avons téléchargés au format .pdb. Pour une évaluation plus précise, nous avons ensuite appliqué le test RMSD spécifiquement sur le complexe HIF-2alpha - un antagoniste du

Chapitre 3. Résultats et Discussion

benzoxadiazole disponible dans la PDB. Cette étape est cruciale pour confirmer la fiabilité du programme dans le contexte de nos études sur les inhibiteurs de HIF-2alpha.

1.3.L'analyse visuelle

Le docking semi-flexible consiste à insérer le ligand dans le site actif de la protéine et à explorer différentes conformations, positions et orientations (poses) pour identifier celles qui maximisent les interactions favorables. Utilisant le logiciel ArgusLab avec des paramètres de coordonnées $x = 28.000000$, $y = 30.000000$, $z = 28.000000$.

Tableau 3.1. Caractéristiques du calcul (ligand-interaction).

Calcul de docking moléculaire Protéine -Ligand		
Box	Docking énergie	Type de ligand
X:28 Y:30 Z:28	ArgusDock	Semi Flexible

Tableau 3.2. Le codes PDB de complexe « HIF-2alpha alpha en complexe avec antagoniste du benzoxadiazole» avec Leur score ΔG .

Code complexe PDB	Code inhibiteur PDB	Pose Final 0	Energie ΔG	Temps de Docking
4GHI	Delta-tocophérol CID 92094	133	$\Delta G = -8,47$ Kcal/mol	17 secondes

Tableau 3.3. Les 10 meilleures poses par docking moléculaire

La pose	Le score
Pose 1	-8,47Kcal/mol
Pose 2	-8,17Kcal/mol
Pose 3	-7,89Kcal/mol
Pose 4	7,65Kcal/mol
Pose 5	-7,64Kcal/mol
Pose 6	-7,43Kcal/mol
Pose 7	-7,33Kcal/mol
Pose 8	-7,29Kcal/mol
Pose 9	-7,28Kcal/mol
Pose 10	-7,26Kcal/mol

1.2. Interactions Delta-tocophérol et la protéine HIF-2 alpha

Le docking moléculaire avec ArgusLab a révélé 133 poses du ligand delta-tocophérol, obtenant un meilleur score de $\Delta G = -8.47118$ Kcal/mol. Ce score est attribué à la formation d'une liaison hydrogène dans la cavité catalytique de l'enzyme, établie avec les acides aminés à une distance de 2,46996 Å (voir figure 23). De plus, le complexe HIF-2alpha-delta-tocophérol est stabilisé par de nombreuses interactions, notamment des interactions alkyles hydrophobes à des distances de 4 Å (voir figures 24 et 25), ainsi que des interactions mixtes pi/alkyles hydrophobes à des distances de 5,45632 Å, 2,21533 Å, 4,62802 Å, 4,08266 Å, 4,24592 Å, et 3,89527 Å (voir tableau 3). Ces interactions impliquent les résidus d'acides aminés suivants constituant le site actif de la protéine HIF-2alpha : Phe244, Ser246, Met250, Gly274, Arg275, Ser276, Tyr278, Glu279, Glu287, Thr290, Lys291, Gln294, Gly305, Tyr307, Val317, Leu319, Thr321 (PDB : 4GHI).

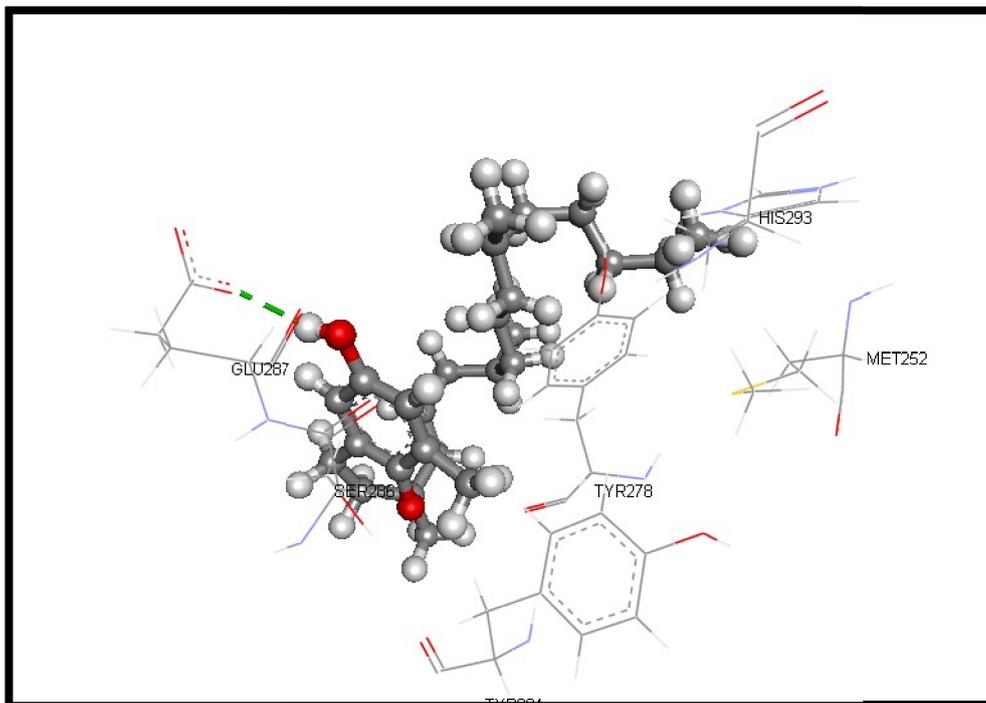


Figure 3.23. Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison hydrogène classique.

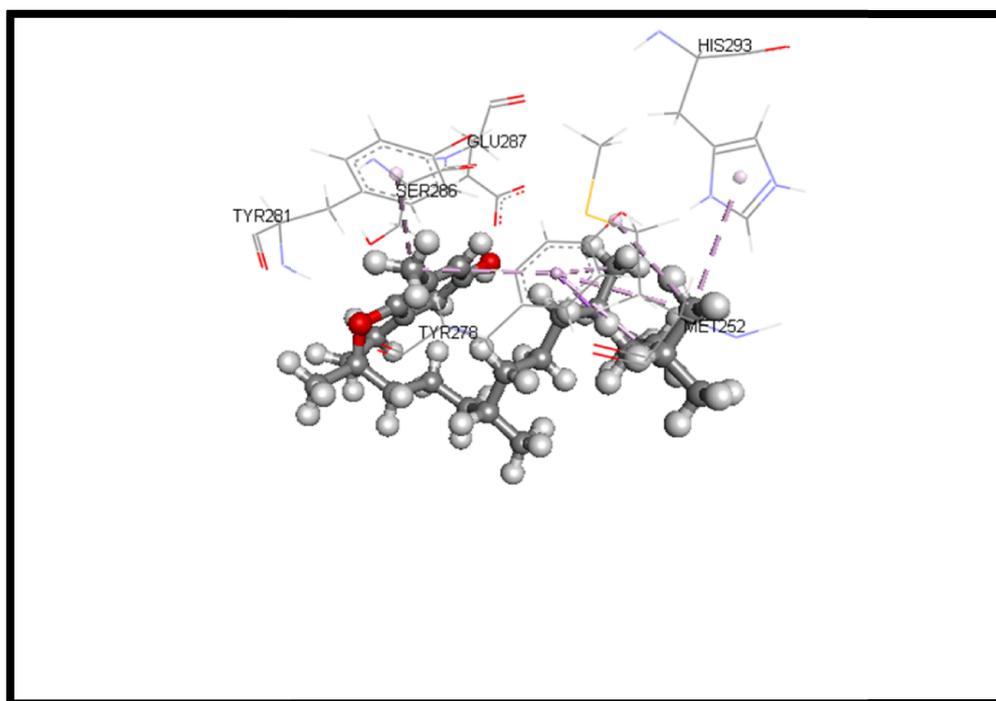


Figure 3.24. Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison hydrophobique

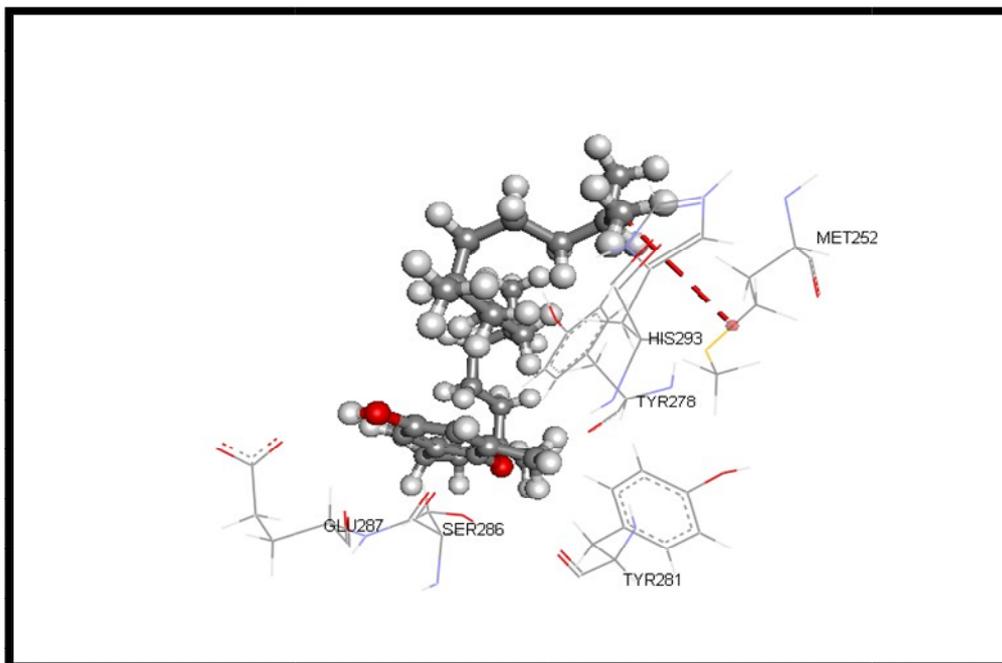


Figure 3.25. Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison Alkyl hydrophobiques (coloré en rouge).

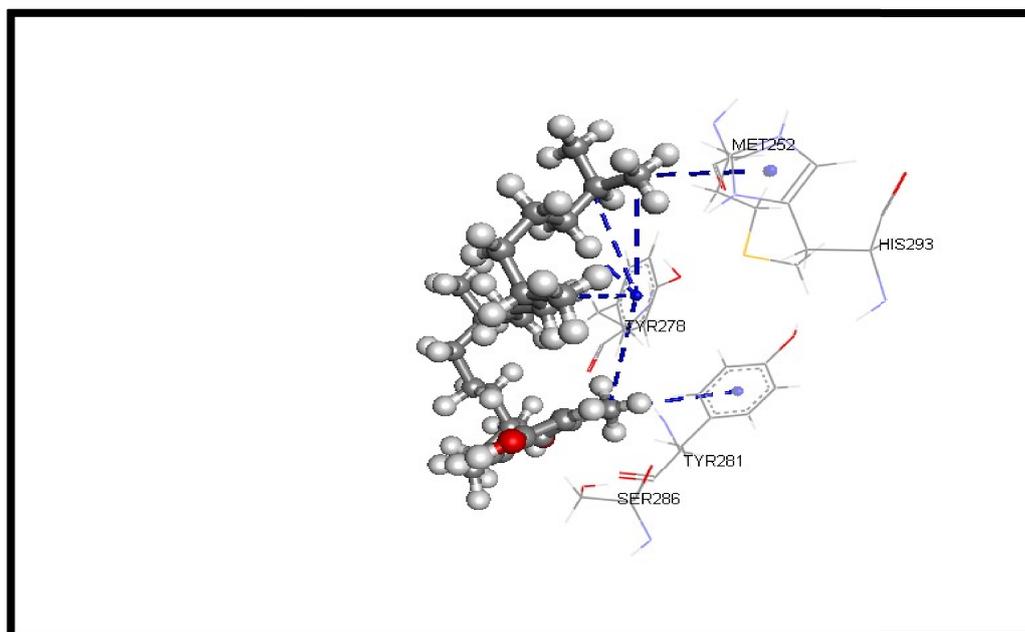


Figure 3.26. Interactions entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison Mixed Pi/Alkyl hydrophobique(coloré en bleu).

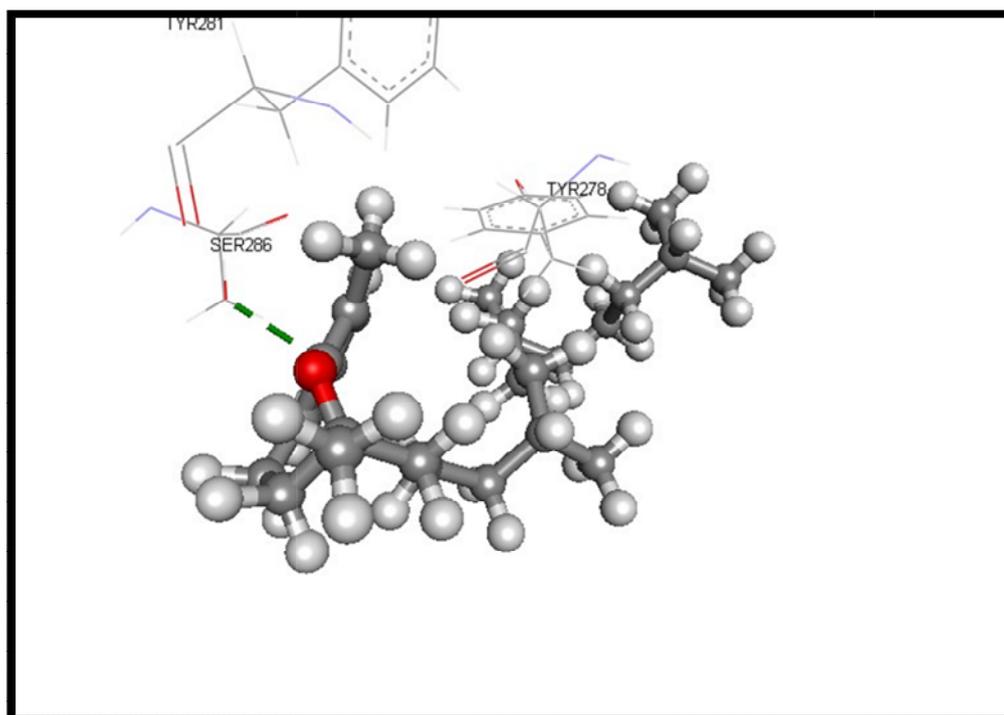


Figure 3.27. Interactions entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison MiscellaneousLone paire (coloré en vert).

1.4.Application de la règle de Lipinski

L'activité inhibitrice de HIF-2alpha étant hypothétique, il était indispensable de compléter son étude en appliquant la règle des 5 de Lipinski au delta-tocophérol. Cette règle, qui inclut des critères tels que le nombre de donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène, le poids moléculaire et le log P, permet d'évaluer la biodisponibilité orale et l'efficacité potentielle du delta-tocophérol en tant qu'inhibiteur de HIF-2alpha.

Tableau 3.4. Résultats de la règle de Lipinski sur Delta-tocophérol

Composé	PM	Log P	DH	AH	LF
Delta - tocophérol	407,7	8,27	1	2	12

PM= Poids Moléculaire (≤ 500 g/mol).

Log P= Coefficient de partage Eau/octanol ($-2 \leq \log P \leq 5$).

AH= Accepteur d'Hydrogène (nO, N) (≤ 10)

Chapitre 3. Résultats et Discussion

DH=Donneur d'Hydrogène (nOH, NH) (≤ 5).

LF= Liaison Flexible (nrotb) (≤ 15)

L'évaluation de notre ligand selon les règles de Lipinski montre une seule violation, au niveau du coefficient de partage Log P, qui est supérieur à 5. Cependant, le ligand delta-tocophérol répond partiellement aux critères de la règle de Lipinski et pourrait donc être utilisé comme inhibiteur de la topoisomérase II et comme médicament, sans poser de problèmes d'absorption par voie orale.

Chapitre 4. Conclusion

Notre étude avait pour objectif d'utiliser le docking moléculaire pour explorer les effets du δ -tocophérol sur la protéine HIF-2 α dans le contexte du cancer

Avant d'effectuer le docking moléculaire, nous avons évalué la fiabilité du logiciel Arguslab en comparant les structures simulées du ligand avec les structures réelles issues de la base de données Protein Data Bank (PDB) à l'aide de la mesure RMSD (Root Mean Square Deviation). L'analyse visuelle des résultats a montré que la conformation du ligand calculée par Arguslab était plus proche de la géométrie du ligand dérivé du PDB. Ces résultats ont confirmé la fiabilité d'Arguslab pour simuler l'interaction entre le domaine PAS de HIF-2 α et le δ -tocophérol, validant ainsi le choix du fichier PDB. Le docking moléculaire avec Arguslab nous a permis d'estimer l'affinité du δ -tocophérol inhibiteur pour HIF-2 α avec un score ΔG de -8,47118 kcal/mol. L'observation des interactions entre le site actif de la protéine HIF-2 α et le ligand δ -tocophérol à l'aide du logiciel Discovery Studio a révélé une liaison pi-hydrophobe notable et plusieurs autres interactions au sein du site actif.

Ces résultats de docking moléculaire suggèrent que le δ -tocophérol pourrait être un agent thérapeutique anticancéreux potentiel en raison de sa capacité à interagir avec la protéine HIF-2 α . Des études expérimentales supplémentaires seront nécessaires pour confirmer cette hypothèse et évaluer son efficacité dans le traitement du cancer.

Chapitre 5. Références bibliographiques

A, Tripathi, et Bankaitis Va. 2018. « Molecular Docking: From Lock and Key to Combination Lock ». *Journal of Molecular Medicine and Clinical Applications* 2 (1). <https://doi.org/10.16966/2575-0305.106>.

Achutha, A.S., V.L. Pushpa, et K.B. Manoj. 2021. « Comparative Molecular Docking Studies of Phytochemicals as Jak2 Inhibitors Using Autodock and ArgusLab ». *Materials Today: Proceedings* 41:711-16. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.05.661>.

Albadari, Najah, Shanshan Deng, et Wei Li. 2019. « The Transcriptional Factors HIF-1 and HIF-2 and Their Novel Inhibitors in Cancer Therapy ». *Expert Opinion on Drug Discovery* 14 (7): 667-82. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1613370>.

Andersson, C. David, Elin Thysell, Anton Lindström, Max Bylesjö, Florian Raubacher, et Anna Linusson. 2007. « A Multivariate Approach to Investigate Docking Parameters' Effects on Docking Performance ». *Journal of Chemical Information and Modeling* 47 (4): 1673-87. <https://doi.org/10.1021/ci6005596>.

Arimura, H. 1975. « Correlation between Molecular Size and Interferon- Inducing Activity of Poly I:C ». *Acta Virologica* 19 (6): 457-66.

Arjmand, Babak, Shayesteh Kokabi Hamidpour, Sepideh Alavi-Moghadam, Hanieh Yavari, Ainaz Shahbazbadr, Mostafa Rezaei Tavirani, Kambiz Gilany, et Bagher Larijani. 2022. « Molecular Docking as a Therapeutic Approach for Targeting Cancer Stem Cell Metabolic Processes ». *Frontiers in Pharmacology* 13 (février):768556. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.768556>.

Barrett, J C, et R W Wiseman. 1987. « Cellular and Molecular Mechanisms of Multistep Carcinogenesis: Relevance to Carcinogen Risk Assessment. » *Environmental Health Perspectives* 76 (décembre):65-70. <https://doi.org/10.1289/ehp.877665>.

Baskaran, C., et M. Ramachandran. 2012. « Computational Molecular Docking Studies on Anticancer Drugs ». *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 2 (janvier):S734-38. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(12\)60254-0](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(12)60254-0).

Beatty, Gregory L., et Whitney L. Gladney. 2015. « Immune Escape Mechanisms as a Guide for Cancer Immunotherapy ». *Clinical Cancer Research* 21 (4): 687-92. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1860>.

Chapitre 5. Bibliographie

Befani, Christina, et Panagiotis Liakos. 2018. « The Role of Hypoxia-inducible Factor-2 Alpha in Angiogenesis ». *Journal of Cellular Physiology* 233 (12): 9087-98. <https://doi.org/10.1002/jcp.26805>.

Bergers, Gabriele, et Laura E. Benjamin. 2003. « Tumorigenesis and the Angiogenic Switch ». *Nature Reviews Cancer* 3 (6): 401-10. <https://doi.org/10.1038/nrc1093>.

Bielenberg, Diane R., et Bruce R. Zetter. 2015. « The Contribution of Angiogenesis to the Process of Metastasis ». *The Cancer Journal* 21 (4): 267-73. <https://doi.org/10.1097/PPO.000000000000138>.

Bitencourt-Ferreira, Gabriela, et Walter Filgueira De Azevedo. 2019. « Molecular Docking Simulations with ArgusLab ». In *Docking Screens for Drug Discovery*, édité par Walter Filgueira De Azevedo, 2053:203-20. Methods in Molecular Biology. New York, NY: Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_13.

Brown, Joel S., Sarah R. Amend, Robert H. Austin, Robert A. Gatenby, Emma U. Hammarlund, et Kenneth J. Pienta. 2023. « Updating the Definition of Cancer ». *Molecular Cancer Research* 21 (11): 1142-47. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>.

Bruneau, Antoine, Minh-Tam Baylatry, Anne Christine Joly, et Harry Sokol. 2018. « Le microbiote intestinal : quels impacts sur la carcinogénèse et le traitement du cancer colorectal ? » *Bulletin du Cancer* 105 (1): 70-80. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.10.025>.

Brunner, Julia S., et Lydia W. S. Finley. 2023a. « Metabolic Determinants of Tumour Initiation ». *Nature Reviews Endocrinology* 19 (3): 134-50. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00773-5>.

———. 2023b. « Metabolic Determinants of Tumour Initiation ». *Nature Reviews Endocrinology* 19 (3): 134-50. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00773-5>.

Burley, Stephen K., Helen M. Berman, Gerard J. Kleywegt, John L. Markley, Haruki Nakamura, et Sameer Velankar. 2017. « Protein Data Bank (PDB): The Single Global Macromolecular Structure Archive ». In *Protein Crystallography*, édité par Alexander Wlodawer, Zbigniew Dauter, et Mariusz Jaskolski, 1607:627-41. Methods in Molecular Biology. New York, NY: Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7000-1_26.

Chagas, Caroline Manto, Sara Moss, et Laleh Alisaraie. 2018. « Drug Metabolites and Their Effects on the Development of Adverse Reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five ». *International Journal of Pharmaceutics* 549 (1-2): 133-49. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.046>.

Chanut, Romain, et Virginie Petrilli. 2019. « Détection de l'ADN cytosolique par la voie cGAS-STING: De l'immunité innée vers le contrôle de la tumorigenèse ». *médecine/sciences* 35 (6-7): 527-34. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019095>.

Chen, Li, Alexander Endler, et Futoshi Shibasaki. 2009. « Hypoxia and Angiogenesis: Regulation of Hypoxia-Inducible Factors via Novel Binding Factors ». *Experimental and Molecular Medicine* 41 (12): 849. <https://doi.org/10.3858/emm.2009.41.12.103>.

Chen, Xiaoxia, Hao Li, Lichao Tian, Qinwei Li, Jinxiang Luo, et Yongqiang Zhang. 2020. « Analysis of the Physicochemical Properties of Acaricides Based on Lipinski's Rule of Five ». *Journal of Computational Biology* 27 (9): 1397-1406. <https://doi.org/10.1089/cmb.2019.0323>.

Cole, Jason C., Christopher W. Murray, J. Willem M. Nissink, Richard D. Taylor, et Robin Taylor. 2005. « Comparing Protein–Ligand Docking Programs Is Difficult ». *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 60 (3): 325-32. <https://doi.org/10.1002/prot.20497>.

Cousins, Kimberley R. 2005. « ChemDraw Ultra 9.0. CambridgeSoft, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140. Wwww. Cambridgesoft.Com. See Web Site for Pricing Options. » *Journal of the American Chemical Society* 127 (11): 4115-16. <https://doi.org/10.1021/ja0410237>.

———. 2011. « Computer Review of ChemDraw Ultra 12.0 ». *Journal of the American Chemical Society* 133 (21): 8388-8388. <https://doi.org/10.1021/ja204075s>.

Coutsias, Evangelos A., et Michael J. Wester. 2019. « RMSD and Symmetry ». *Journal of Computational Chemistry* 40 (15): 1496-1508. <https://doi.org/10.1002/jcc.25802>.

Cowman, Sophie J., et Mei Yee Koh. 2022a. « Revisiting the HIF Switch in the Tumor and Its Immune Microenvironment ». *Trends in Cancer* 8 (1): 28-42. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.10.004>.

———. 2022b. « Revisiting the HIF Switch in the Tumor and Its Immune Microenvironment ». *Trends in Cancer* 8 (1): 28-42. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.10.004>.

Davis, Leah, Matthias Recktenwald, Evan Hutt, Schuyler Fuller, Madison Briggs, Arnav Goel, et Nichole Daringer. 2022. « Targeting HIF-2 α in the Tumor Microenvironment: Redefining the Role of HIF-2 α for Solid Cancer Therapy ». *Cancers* 14 (5): 1259. <https://doi.org/10.3390/cancers14051259>.

De Ruyck, Jerome, Guillaume Brysbaert, Ralf Blossey, et Marc Lensink. 2016. « Molecular Docking as a Popular Tool in Drug Design, an in Silico Travel ». *Advances and Applications*

in *Bioinformatics and Chemistry* Volume 9 (juin):1-11.
<https://doi.org/10.2147/AABC.S105289>.

Didier, Alexander J., Jennifer Stiene, Lauren Fang, Dean Watkins, Lance D. Dworkin, et Justin F. Creeden. 2023. « Antioxidant and Anti-Tumor Effects of Dietary Vitamins A, C, and E ». *Antioxidants* 12 (3): 632. <https://doi.org/10.3390/antiox12030632>.

Dong, Rui, Renxuan Huang, Xiaohua Shi, Zhongxin Xu, et Jing Mang. 2021. « Exploration of the Mechanism of Luteolin against Ischemic Stroke Based on Network Pharmacology, Molecular Docking and Experimental Verification ». *Bioengineered* 12 (2): 12274-93. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2006966>.

Downes, Nicholas L., Nihay Laham-Karam, Minna U. Kaikkonen, et Seppo Ylä-Herttua. 2018. « Differential but Complementary HIF1 α and HIF2 α Transcriptional Regulation ». *Molecular Therapy* 26 (7): 1735-45. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.004>.

Dranoff, Glenn. 2004. « Cytokines in Cancer Pathogenesis and Cancer Therapy ». *Nature Reviews Cancer* 4 (1): 11-22. <https://doi.org/10.1038/nrc1252>.

Dudley, Andrew C., et Arjan W. Griffioen. 2023. « Pathological Angiogenesis: Mechanisms and Therapeutic Strategies ». *Angiogenesis* 26 (3): 313-47. <https://doi.org/10.1007/s10456-023-09876-7>.

Dunn, Gavin P., Allen T. Bruce, Hiroaki Ikeda, Lloyd J. Old, et Robert D. Schreiber. 2002a. « Cancer Immunoediting: From Immunosurveillance to Tumor Escape ». *Nature Immunology* 3 (11): 991-98. <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>.

———. 2002b. « Cancer Immunoediting: From Immunosurveillance to Tumor Escape ». *Nature Immunology* 3 (11): 991-98. <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>.

Dunn, Gavin P., Lloyd J. Old, et Robert D. Schreiber. 2004. « The Three Es of Cancer Immunoediting ». *Annual Review of Immunology* 22 (1): 329-60. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803>.

Ekeuku, Sophia Ogechi, Effiong Paul Etim, Kok-Lun Pang, Kok-Yong Chin, et Chun-Wai Mai. 2023. « Vitamin E in the management of pancreatic cancer: A scoping review ». *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 15 (6): 943-58. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i6.943>.

Fallah, Jaleh, et Brian I. Rini. 2019. « HIF Inhibitors: Status of Current Clinical Development ». *Current Oncology Reports* 21 (1): 6. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0752-z>.

Chapitre 5. Bibliographie

Fan, Jiyu, Ailing Fu, et Le Zhang. 2019. « Progress in Molecular Docking ». *Quantitative Biology* 7 (2): 83-89. <https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y>.

Faubert, Brandon, Ashley Solmonson, et Ralph J. DeBerardinis. 2020. « Metabolic Reprogramming and Cancer Progression ». *Science* 368 (6487): eaaw5473. <https://doi.org/10.1126/science.aaw5473>.

Fedele, A. O. 2002. « Regulation of Gene Expression by the Hypoxia-Inducible Factors ». *Molecular Interventions* 2 (4): 229-43. <https://doi.org/10.1124/mi.2.4.229>.

Ferrara, Philippe, Holger Gohlke, Daniel J. Price, Gerhard Klebe, et Charles L. Brooks. 2004. « Assessing Scoring Functions for Protein–Ligand Interactions ». *Journal of Medicinal Chemistry* 47 (12): 3032-47. <https://doi.org/10.1021/jm030489h>.

Finn, Olivera J. 2018. « A Believer’s Overview of Cancer Immunosurveillance and Immunotherapy ». *The Journal of Immunology* 200 (2): 385-91. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701302>.

Folkman, J. 2002. « Role of Angiogenesis in Tumor Growth and Metastasis ». *Seminars in Oncology* 29 (6): 15-18. [https://doi.org/10.1016/S0093-7754\(02\)70065-1](https://doi.org/10.1016/S0093-7754(02)70065-1).

Folkman, Judah. 1985. « Tumor Angiogenesis ». In *Advances in Cancer Research*, 43:175-203. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0065-230X\(08\)60946-X](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(08)60946-X).

Fong, Guo-Hua. 2009. « Regulation of Angiogenesis by Oxygen Sensing Mechanisms ». *Journal of Molecular Medicine* 87 (6): 549-60. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0458-z>.

Frederick Wheelock, E., Kent J. Weinhold, et Judith Levich. 1981. « The Tumor Dormant State ». In *Advances in Cancer Research*, 34:107-40. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0065-230X\(08\)60240-7](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(08)60240-7).

Freeburg, Paul B., et Dale R. Abrahamson. 2003. « Hypoxia-Inducible Factors and Kidney Vascular Development ». *Journal of the American Society of Nephrology* 14 (11): 2723-30. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000092794.37534.01>.

Galli, Francesco, Mario Bonomini, Desirée Bartolini, Linda Zatini, Gianpaolo Reboldi, Giada Marcantonini, Giorgio Gentile, Vittorio Sirolli, et Natalia Di Pietro. 2022. « Vitamin E (Alpha-Tocopherol) Metabolism and Nutrition in Chronic Kidney Disease ». *Antioxidants* 11 (5): 989. <https://doi.org/10.3390/antiox11050989>.

Gerstberger, Stefanie, Qingwen Jiang, et Karuna Ganesh. 2023a. « Metastasis ». *Cell* 186 (8): 1564-79. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.003>.

Chapitre 5. Bibliographie

———. 2023b. « Metastasis ». *Cell* 186 (8): 1564-79. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.003>.

Gordan, John D., Jessica A. Bertout, Cheng-Jun Hu, J. Alan Diehl, et M. Celeste Simon. 2007. « HIF-2 α Promotes Hypoxic Cell Proliferation by Enhancing c-Myc Transcriptional Activity ». *Cancer Cell* 11 (4): 335-47. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.02.006>.

Gordan, John D., Craig B. Thompson, et M. Celeste Simon. 2007. « HIF and C-Myc: Sibling Rivals for Control of Cancer Cell Metabolism and Proliferation ». *Cancer Cell* 12 (2): 108-13. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.07.006>.

Gottesman, Michael M., Tito Fojo, et Susan E. Bates. 2002. « Multidrug Resistance in Cancer: Role of ATP-Dependent Transporters ». *Nature Reviews Cancer* 2 (1): 48-58. <https://doi.org/10.1038/nrc706>.

Gross, Emilie, John B. Sunwoo, et Jack D. Bui. 2013. « Cancer Immunosurveillance and Immunoediting by Natural Killer Cells ». *The Cancer Journal* 19 (6): 483-89. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000005>.

Gubin, Matthew M., et Matthew D. Vesely. 2022. « Cancer Immunoediting in the Era of Immuno-Oncology ». *Clinical Cancer Research* 28 (18): 3917-28. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1804>.

Guedes, Isabella A., Camila S. De Magalhães, et Laurent E. Dardenne. 2014. « Receptor-Ligand Molecular Docking ». *Biophysical Reviews* 6 (1): 75-87. <https://doi.org/10.1007/s12551-013-0130-2>.

Gupta, Manoj Kumar. 2003. « Mechanism and Its Regulation of Tumor-Induced Angiogenesis ». *World Journal of Gastroenterology* 9 (6): 1144. <https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i6.1144>.

Hanahan, Douglas. 2022. « Hallmarks of Cancer: New Dimensions ». *Cancer Discovery* 12 (1): 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.

Hatta, Muhammad Nur Adam, Ezanee Azlina Mohamad Hanif, Siok-Fong Chin, et Hui-min Neoh. 2021. « Pathogens and Carcinogenesis: A Review ». *Biology* 10 (6): 533. <https://doi.org/10.3390/biology10060533>.

Holmquist-Mengelbier, Linda, Erik Fredlund, Tobias Löfstedt, Rosa Noguera, Samuel Navarro, Helén Nilsson, Alexander Pietras, et al. 2006. « Recruitment of HIF-1 α and HIF-2 α to Common Target Genes Is Differentially Regulated in Neuroblastoma: HIF-2 α Promotes an

Chapitre 5. Bibliographie

Aggressive Phenotype ». *Cancer Cell* 10 (5): 413-23.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.08.026>.

Hsu, Tzu-Sheng, Yen-Lin Lin, Yu-An Wang, Shu-Ting Mo, Po-Yu Chi, Alan Chuan-Ying Lai, Hsuan-Yin Pan, Ya-Jen Chang, et Ming-Zong Lai. 2020. « HIF-2 α Is Indispensable for Regulatory T Cell Function ». *Nature Communications* 11 (1): 5005.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-18731-y>.

Hu, Cheng-Jun, Li-Yi Wang, Lewis A. Chodosh, Brian Keith, et M. Celeste Simon. 2003. « Differential Roles of Hypoxia-Inducible Factor 1 α (HIF-1 α) and HIF-2 α in Hypoxic Gene Regulation ». *Molecular and Cellular Biology* 23 (24): 9361-74.
<https://doi.org/10.1128/MCB.23.24.9361-9374.2003>.

Huang, Hongbin, Guigui Zhang, Yuquan Zhou, Chenru Lin, Suling Chen, Yutong Lin, Shangkan Mai, et Zunnan Huang. 2018. « Reverse Screening Methods to Search for the Protein Targets of Chemopreventive Compounds ». *Frontiers in Chemistry* 6 (mai):138.
<https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00138>.

Hubert, Sandra, et Jean-Pierre Abastado. 2014. « Les étapes précoces du processus métastatique ». *médecine/sciences* 30 (4): 378-84.
<https://doi.org/10.1051/medsci/20143004010>.

Imamura, Takaaki, Hirotohi Kikuchi, Maria-Teresa Herraiz, Do-Youn Park, Yusuke Mizukami, Mari Mino-Kenduson, Maureen P. Lynch, et al. 2009. « HIF-1 α and HIF-2 α Have Divergent Roles in Colon Cancer ». *International Journal of Cancer* 124 (4): 763-71.
<https://doi.org/10.1002/ijc.24032>.

Isoun, T. T. 1975. « The Histopathology of Experimental Disease Produced in Mice Infected with *Trypanosoma Vivax* ». *Acta Tropica* 32 (3): 267-72.

Jakhar, Ritu, Mehak Dangi, Alka Khichi, et Anil Kumar Chhillar. 2020. « Relevance of Molecular Docking Studies in Drug Designing ». *Current Bioinformatics* 15 (4): 270-78.
<https://doi.org/10.2174/1574893615666191219094216>.

Jiang, Fan, et Sung-Hou Kim. 1991. « "Soft Docking": Matching of Molecular Surface Cubes ». *Journal of Molecular Biology* 219 (1): 79-102. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(91\)90859-5](https://doi.org/10.1016/0022-2836(91)90859-5).

Jiang, Qing. 2014. « Natural Forms of Vitamin E: Metabolism, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Activities and Their Role in Disease Prevention and Therapy ». *Free Radical Biology and Medicine* 72 (juillet):76-90. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035>.

———. 2019. « Natural Forms of Vitamin E and Metabolites—Regulation of Cancer Cell Death and Underlying Mechanisms ». *IUBMB Life* 71 (4): 495-506. <https://doi.org/10.1002/iub.1978>.

Jonsdottir, S. O., F. S. Jorgensen, et S. Brunak. 2005. « Prediction Methods and Databases within Chemoinformatics: Emphasis on Drugs and Drug Candidates ». *Bioinformatics* 21 (10): 2145-60. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bti314>.

Keith, Brian, Randall S. Johnson, et M. Celeste Simon. 2012. « HIF1 α and HIF2 α : Sibling Rivalry in Hypoxic Tumour Growth and Progression ». *Nature Reviews Cancer* 12 (1): 9-22. <https://doi.org/10.1038/nrc3183>.

Keith, Brian, et M. Celeste Simon. 2007. « Hypoxia-Inducible Factors, Stem Cells, and Cancer ». *Cell* 129 (3): 465-72. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.04.019>.

Kelly, Brian D., Sean F. Hackett, Kiichi Hirota, Yuji Oshima, Zheqing Cai, Shannon Berg-Dixon, Ashley Rowan, Zhijiang Yan, Peter A. Campochiaro, et Gregg L. Semenza. 2003. « Cell Type-Specific Regulation of Angiogenic Growth Factor Gene Expression and Induction of Angiogenesis in Nonischemic Tissue by a Constitutively Active Form of Hypoxia-Inducible Factor 1 ». *Circulation Research* 93 (11): 1074-81. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000102937.50486.1B>.

Kierans, S. J., et C. T. Taylor. 2021. « Regulation of Glycolysis by the Hypoxia-inducible Factor (HIF): Implications for Cellular Physiology ». *The Journal of Physiology* 599 (1): 23-37. <https://doi.org/10.1113/JP280572>.

Kim, Sunghwan, Jie Chen, Tiejun Cheng, Asta Gindulyte, Jia He, Siqian He, Qingliang Li, et al. 2023. « PubChem 2023 Update ». *Nucleic Acids Research* 51 (D1): D1373-80. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac956>.

Kirchmair, Johannes, Patrick Markt, Simona Distinto, Gerhard Wolber, et Thierry Langer. 2008. « Evaluation of the Performance of 3D Virtual Screening Protocols: RMSD Comparisons, Enrichment Assessments, and Decoy Selection—What Can We Learn from Earlier Mistakes? ». *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 22 (3-4): 213-28. <https://doi.org/10.1007/s10822-007-9163-6>.

Kiselev, A. F. 1975a. « [Participation of feldshers and midwives in the secret and partisan activities during the great patriotic war] ». *Fel'dsher I Akusherka* 40 (9): 3-6.

———. 1975b. « [Participation of feldshers and midwives in the secret and partisan activities during the great patriotic war] ». *Fel'dsher I Akusherka* 40 (9): 3-6.

Koh, Mei Yee, et Garth Powis. 2012. « Passing the Baton: The HIF Switch ». *Trends in Biochemical Sciences* 37 (9): 364-72. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2012.06.004>.

Köhler, Carmen, Alexander Robitzsch, et Johannes Hartig. 2020. « A Bias-Corrected RMSD Item Fit Statistic: An Evaluation and Comparison to Alternatives ». *Journal of Educational and Behavioral Statistics* 45 (3): 251-73. <https://doi.org/10.3102/1076998619890566>.

Koukourakis, Michael I, Alexandra Giatromanolaki, Efthimios Sivridis, Constantinos Simopoulos, Helen Turley, Kate Talks, Kevin C Gatter, et Adrian L Harris. 2002. « Hypoxia-Inducible Factor (HIF1A and HIF2A), Angiogenesis, and Chemoradiotherapy Outcome of Squamous Cell Head-and-Neck Cancer ». *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 53 (5): 1192-1202. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)02848-1](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02848-1).

Kubick, Bradley J., Xiyang Fan, Acacia Crouch, Riley McCarthy, et Dennis R. Roop. 2020. « Tracing the Equilibrium Phase of Cancer Immunoediting in Epidermal Neoplasms via Longitudinal Intravital Imaging ». *Journal of Investigative Dermatology* 140 (4): 891-900.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.08.446>.

Kumar, R Anand, et Douglas S Clark. 2006. « High-Throughput Screening of Biocatalytic Activity: Applications in Drug Discovery ». *Current Opinion in Chemical Biology* 10 (2): 162-68. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2006.02.033>.

Lakshmanan, Kaviarasan, Praveen T. K., Sreedhara Ranganath K. Pai, Kalirajan Rajagopal, et Gowramma Byran. 2022. « Discovery of Potential Inhibitors for Stat3: Ligand Based 3D Pharmacophore, Virtual Screening, Molecular Docking, Dynamic Studies and *in Vitro* Evaluation ». *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 40 (21): 11320-38. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1957717>.

Lazebnik, Yuri. 2010. « What Are the Hallmarks of Cancer? » *Nature Reviews Cancer* 10 (4): 232-33. <https://doi.org/10.1038/nrc2827>.

Lee, Jae W., Junsuk Ko, Cynthia Ju, et Holger K. Eltzschig. 2019. « Hypoxia Signaling in Human Diseases and Therapeutic Targets ». *Experimental & Molecular Medicine* 51 (6): 1-13. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0235-1>.

Li, Qingliang, Tiejun Cheng, Yanli Wang, et Stephen H. Bryant. 2010. « PubChem as a Public Resource for Drug Discovery ». *Drug Discovery Today* 15 (23-24): 1052-57. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.10.003>.

Li, Xinpeng, Qihua Jiang, et Xiaolan Yang. 2022. « Discovery of Inhibitors for *Mycobacterium Tuberculosis* Peptide Deformylase Based on Virtual Screening *in Silico* ». *Molecular Informatics* 41 (3): 2100002. <https://doi.org/10.1002/minf.202100002>.

Li, Zhenjiang, Honggui Wan, Yuhu Shi, et Pingkai Ouyang. 2004. « Personal Experience with Four Kinds of Chemical Structure Drawing Software: Review on ChemDraw, ChemWindow, ISIS/Draw, and ChemSketch ». *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* 44 (5): 1886-90. <https://doi.org/10.1021/ci049794h>.

Li, Zhizhong, Shideng Bao, Qiulian Wu, Hui Wang, Christine Eyler, Sith Sathornsumetee, Qing Shi, et al. 2009a. « Hypoxia-Inducible Factors Regulate Tumorigenic Capacity of Glioma Stem Cells ». *Cancer Cell* 15 (6): 501-13. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.03.018>.

———. 2009b. « Hypoxia-Inducible Factors Regulate Tumorigenic Capacity of Glioma Stem Cells ». *Cancer Cell* 15 (6): 501-13. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.03.018>.

Lipinski, Christopher A., Franco Lombardo, Beryl W. Dominy, et Paul J. Feeney. 2012. « Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings ». *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 (décembre):4-17. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>.

Liu, Shaochuan, Qian Sun, et Xiubao Ren. 2023. « Novel Strategies for Cancer Immunotherapy: Counter-Immunoediting Therapy ». *Journal of Hematology & Oncology* 16 (1): 38. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01430-8>.

Liu, Zhen-Ling, Huan-Huan Chen, Li-Li Zheng, Li-Ping Sun, et Lei Shi. 2023. « Angiogenic Signaling Pathways and Anti-Angiogenic Therapy for Cancer ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 8 (1): 198. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01460-1>.

Loboda, Agnieszka, Alicja Jozkowicz, et Jozef Dulak. 2010. « HIF-1 and HIF-2 Transcription Factors - Similar but Not Identical ». *Molecules and Cells* 29 (5): 435-42. <https://doi.org/10.1007/s10059-010-0067-2>.

Löfstedt, Tobias, Erik Fredlund, Linda Holmquist-Mengelbier, Alexander Pietras, Marie Ovenberger, Lorenz Poellinger, et Sven Pålman. 2007. « Hypoxia Inducible Factor-2 α in Cancer ». *Cell Cycle* 6 (8): 919-26. <https://doi.org/10.4161/cc.6.8.4133>.

Lu, Hongyuan, Yan Zhu, Wenwu Liu, Yuanyuan Yan, Xiaowen Jiang, Qinbiao Wang, Yanyun Zhao, Miao He, et Minjie Wei. 2023. « A Comprehensive Description of Hypoxia-Inducible Factor 2 α Inhibitors as Anticancer Agents: A Mini-Review ». *Current Medicinal Chemistry* 30 (25): 2835-49. <https://doi.org/10.2174/0929867329666220829095334>.

Chapitre 5. Bibliographie

Lussier, Danielle M., et Robert D. Schreiber. 2016. « Cancer Immunosurveillance: Immunoediting ». In *Encyclopedia of Immunobiology*, 396-405. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374279-7.17001-8>.

Lv, Xiu, Jincheng Li, Chuhong Zhang, Tian Hu, Sai Li, Sha He, Hanxing Yan, et al. 2017. « The Role of Hypoxia-Inducible Factors in Tumor Angiogenesis and Cell Metabolism ». *Genes & Diseases* 4 (1): 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2016.11.003>.

MacCarthy-Morrogh, Lucy, et Paul Martin. 2020. « The Hallmarks of Cancer Are Also the Hallmarks of Wound Healing ». *Science Signaling* 13 (648): eaay8690. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aay8690>.

Mahapatra, Niva, Abikshyeet Panda, Kailash Dash, Lipsa Bhuyan, Pallavi Mishra, et Aishwariya Mohanty. 2023. « The Study of Expression of Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha (HIF-1 Alpha) and Hypoxia-Inducible Factor-2 Alpha (HIF-2 Alpha) in Oral Squamous Cell Carcinoma: An Immunohistochemical Study ». *Cureus*, septembre. <https://doi.org/10.7759/cureus.45189>.

Mallin, Mikaela M., Kenneth J. Pienta, et Sarah R. Amend. 2022. « Cancer Cell Foraging to Explain Bone-Specific Metastatic Progression ». *Bone* 158 (mai):115788. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115788>.

Mannhold, Raimund, et Han Van De Waterbeemd. 2001. « [No title found] ». *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 15 (4): 337-54. <https://doi.org/10.1023/A:1011107422318>.

Martin, P.-M., C. Dussert, et L.H. Ouafik. 2010. « Stroma : partenaire actif mais sous-estimé de la tumorigenèse, « quand le dialogue remplace le monologue »: Interactions entre les cellules tumorales et leur microenvironnement tissulaire ». *Oncologie* 12 (5-6): 303-21. <https://doi.org/10.1007/s10269-010-1892-9>.

Martínez-Sáez, Olga, Pablo Gajate Borau, Teresa Alonso-Gordoa, Javier Molina-Cerrillo, et Enrique Grande. 2017. « Targeting HIF-2 α in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Promising Therapeutic Strategy ». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 111 (mars):117-23. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.01.013>.

Massagué, Joan, et Karuna Ganesh. 2021. « Metastasis-Initiating Cells and Ecosystems ». *Cancer Discovery* 11 (4): 971-94. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0010>.

McPhie, P. 1975. « The Origin of the Alkaline Inactivation of Pepsinogen ». *Biochemistry* 14 (24): 5253-56. <https://doi.org/10.1021/bi00695a003>.

Meenakumari, Krishnamoorthy, Giridharan Bupesh, Shakthivel Vasanth, C. Arul Vasu, Kanniyar Pandian, Kaliyaperumal Prabhu, et S. Prasath. 2019. « Molecular Docking Based Virtual Screening of Carbonic Anhydrase IX with Coumarin (a Cinnamon Compound) Derived Ligands ». *Bioinformation* 15 (10): 744-49. <https://doi.org/10.6026/97320630015744>.

Mendelsohn, Loren D. 2004. « ChemDraw 8 Ultra, Windows and Macintosh Versions ». *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* 44 (6): 2225-26. <https://doi.org/10.1021/ci040123t>.

Mohanty, Madhuchhanda, et Priti S. Mohanty. 2023. « Molecular Docking in Organic, Inorganic, and Hybrid Systems: A Tutorial Review ». *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly* 154 (7): 683-707. <https://doi.org/10.1007/s00706-023-03076-1>.

Moreno Roig, Eloy, Ala Yaromina, Ruud Houben, Arjan J. Groot, Ludwig Dubois, et Marc Vooijs. 2018a. « Prognostic Role of Hypoxia-Inducible Factor-2 α Tumor Cell Expression in Cancer Patients: A Meta-Analysis ». *Frontiers in Oncology* 8 (juin):224. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00224>.

———. 2018b. « Prognostic Role of Hypoxia-Inducible Factor-2 α Tumor Cell Expression in Cancer Patients: A Meta-Analysis ». *Frontiers in Oncology* 8 (juin):224. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00224>.

Mucanj, Vera, Jessica E. S. Shay, et M. Celeste Simon. 2012. « Effects of Hypoxia and HIFs on Cancer Metabolism ». *International Journal of Hematology* 95 (5): 464-70. <https://doi.org/10.1007/s12185-012-1070-5>.

Occhiuto, Christopher J., Jessica A. Moerland, Ana S. Leal, Kathleen A. Gallo, et Karen T. Liby. 2023. « The Multi-Faceted Consequences of NRF2 Activation throughout Carcinogenesis ». *Molecules and Cells* 46 (3): 176-86. <https://doi.org/10.14348/molcells.2023.2191>.

Oda, Akifumi, et Ohgi Takahashi. 2009. « Validation of ArgusLab Efficiencies for Binding Free Energy Calculations ». *Chem-Bio Informatics Journal* 9:52-61. <https://doi.org/10.1273/cbij.9.52>.

O'Donnell, Jake S., Michele W. L. Teng, et Mark J. Smyth. 2019. « Cancer Immunoediting and Resistance to T Cell-Based Immunotherapy ». *Nature Reviews Clinical Oncology* 16 (3): 151-67. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0142-8>.

Omran, Ziad, et Cyril Rauch. 2014. « Acid-Mediated Lipinski's Second Rule: Application to Drug Design and Targeting in Cancer ». *European Biophysics Journal: EBJ* 43 (4-5): 199-206. <https://doi.org/10.1007/s00249-014-0953-1>.

Chapitre 5. Bibliographie

Pagadala, Nataraj S., Khajamohiddin Syed, et Jack Tuszynski. 2017. « Software for Molecular Docking: A Review ». *Biophysical Reviews* 9 (2): 91-102. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0247-1>.

Patel, S A, et M C Simon. 2008. « Biology of Hypoxia-Inducible Factor-2 α in Development and Disease ». *Cell Death & Differentiation* 15 (4): 628-34. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.17>.

Paul, Doru. 2020. « The systemic hallmarks of cancer ». *Journal of Cancer Metastasis and Treatment* 2020 (août). <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2020.63>.

Pinzi, Luca, et Giulio Rastelli. 2019. « Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery ». *International Journal of Molecular Sciences* 20 (18): 4331. <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>.

Pujadas, Gerard, Montserrat Vaque, Anna Ardevol, Cinta Blade, M. Salvado, Mayte Blay, Juan Fernandez-Larrea, et Lluís Arola. 2008. « Protein-Ligand Docking: A Review of Recent Advances and Future Perspectives ». *Current Pharmaceutical Analysis* 4 (1): 1-19. <https://doi.org/10.2174/157341208783497597>.

Qing, Guoliang, et M Celeste Simon. 2009a. « Hypoxia Inducible Factor-2 α : A Critical Mediator of Aggressive Tumor Phenotypes ». *Current Opinion in Genetics & Development* 19 (1): 60-66. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2008.12.001>.

———. 2009b. « Hypoxia Inducible Factor-2 α : A Critical Mediator of Aggressive Tumor Phenotypes ». *Current Opinion in Genetics & Development* 19 (1): 60-66. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2008.12.001>.

———. 2009c. « Hypoxia Inducible Factor-2 α : A Critical Mediator of Aggressive Tumor Phenotypes ». *Current Opinion in Genetics & Development* 19 (1): 60-66. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2008.12.001>.

Rankin, E B, et A J Giaccia. 2008. « The Role of Hypoxia-Inducible Factors in Tumorigenesis ». *Cell Death & Differentiation* 15 (4): 678-85. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.21>.

Rankin, E B, J Rha, T L Unger, C H Wu, H P Shutt, R S Johnson, M C Simon, B Keith, et V H Haase. 2008. « Hypoxia-Inducible Factor-2 Regulates Vascular Tumorigenesis in Mice ». *Oncogene* 27 (40): 5354-58. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.160>.

Rankin, Erinn B., Mangatt P. Biju, Qingdu Liu, Travis L. Unger, Jennifer Rha, Randall S. Johnson, M. Celeste Simon, Brian Keith, et Volker H. Haase. 2007. « Hypoxia-Inducible

Factor-2 (HIF-2) Regulates Hepatic Erythropoietin in Vivo ». *Journal of Clinical Investigation* 117 (4): 1068-77. <https://doi.org/10.1172/JCI30117>.

Rankin, Erinn B., et Amato J. Giaccia. 2016. « Hypoxic Control of Metastasis ». *Science* 352 (6282): 175-80. <https://doi.org/10.1126/science.aaf4405>.

Raval, Keval, et Tejas Ganatra. 2022. « Basics, types and applications of molecular docking: A review ». *IP International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology* 7 (1): 12-16. <https://doi.org/10.18231/ijcaap.2022.003>.

Richter, Susan, Nan Qin, Karel Pacak, et Graeme Eisenhofer. 2013. « Role of Hypoxia and HIF2 α in Development of the Sympathoadrenal Cell Lineage and Chromaffin Cell Tumors with Distinct Catecholamine Phenotypic Features ». In *Advances in Pharmacology*, 68:285-317. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411512-5.00014-2>.

Ring, Alexander, Bich Doan Nguyen-Sträuli, Andreas Wicki, et Nicola Aceto. 2023. « Biology, Vulnerabilities and Clinical Applications of Circulating Tumour Cells ». *Nature Reviews Cancer* 23 (2): 95-111. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00536-4>.

Robert, Jacques. 2013. « Biologie de la métastase ». *Bulletin du Cancer* 100 (4): 333-42. <https://doi.org/10.1684/bdc.2013.1724>.

Rohwer, Nadine, et Thorsten Cramer. 2011. « Hypoxia-Mediated Drug Resistance: Novel Insights on the Functional Interaction of HIFs and Cell Death Pathways ». *Drug Resistance Updates* 14 (3): 191-201. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2011.03.001>.

Roshani, Zahra, Ahmad Ali Akbari Kamrani, Mohsen Shati, et Robab Sahaf. 2016. « Prevalence of Types of Cancers in the Elderly Covered by Insurance of the Islamic Republic of Iran Broadcasting Company in 2015 - Comparison with Younger Groups ». *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 17 (sup3): 269-73. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.S3.269>.

Sahoo, R. N., S. Pattanaik, G. Pattnaik, S. Mallick, et R. Mohapatra. 2022. « Review on the use of Molecular Docking as the First Line Tool in Drug Discovery and Development ». *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 84 (5). <https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.1031>.

Saintigny, Pierre, Jean-Philippe Foy, Anthony Ferrari, Philippe Cassier, Alain Viari, et Alain Puisieux. 2017. « Apport et défis des Big Data en cancérologie ». *Bulletin du Cancer* 104 (3): 281-87. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.10.020>.

Chapitre 5. Bibliographie

Salem, Ahmed. 2023. « Hypoxia-Targeted Dose Painting in Radiotherapy ». *Seminars in Radiation Oncology* 33 (3): 298-306. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2023.03.009>.

Sanchez, Mayka, Bruno Galy, Martina U Muckenthaler, et Matthias W Hentze. 2007. « Iron-Regulatory Proteins Limit Hypoxia-Inducible Factor-2 α Expression in Iron Deficiency ». *Nature Structural & Molecular Biology* 14 (5): 420-26. <https://doi.org/10.1038/nsmb1222>.

Sartor, Francesca, Borja Ferrero-Bordera, Jeffrey Haspel, Markus Sperandio, Paul M. Holloway, et Martha Merrow. 2024. « Circadian Clock and Hypoxia ». *Circulation Research* 134 (6): 618-34. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.323518>.

Schreiber, Robert D., Lloyd J. Old, et Mark J. Smyth. 2011. « Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion ». *Science* 331 (6024): 1565-70. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>.

Senga, Sasi S., et Richard P. Grose. 2021. « Hallmarks of Cancer—the New Testament ». *Open Biology* 11 (1): 200358. <https://doi.org/10.1098/rsob.200358>.

Shahi, Parham Khosravi, et Israel Fernández Pineda. 2008. « Tumoral Angiogenesis: Review of the Literature ». *Cancer Investigation* 26 (1): 104-8. <https://doi.org/10.1080/07357900701662509>.

Skierczynski, B. A., R. Skalak, et S. Chien. 1995. « Modeling of Molecular Mechanisms of Cell Adhesion ». *Biochemistry and Cell Biology* 73 (7-8): 399-409. <https://doi.org/10.1139/o95-047>.

Smyth, Mark J., Gavin P. Dunn, et Robert D. Schreiber. 2006. « Cancer Immunosurveillance and Immunoediting: The Roles of Immunity in Suppressing Tumor Development and Shaping Tumor Immunogenicity ». In *Advances in Immunology*, 90:1-50. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(06\)90001-7](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(06)90001-7).

Stanzione, Francesca, Ilenia Giangreco, et Jason C. Cole. 2021. « Use of Molecular Docking Computational Tools in Drug Discovery ». In *Progress in Medicinal Chemistry*, 60:273-343. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2021.01.004>.

Steinberger, Kayla J., et Timothy D. Eubank. 2023. « The Underexplored Landscape of Hypoxia-Inducible Factor 2 Alpha and Potential Roles in Tumor Macrophages: A Review ». *Oxygen* 3 (1): 45-76. <https://doi.org/10.3390/oxygen3010005>.

Sussman, Joel L., Dawei Lin, Jiansheng Jiang, Nancy O. Manning, Jaime Prilusky, Otto Ritter, et Enrique E. Abola. 1998. « Protein Data Bank (PDB): Database of Three-Dimensional Structural Information of Biological Macromolecules ». *Acta Crystallographica*

Section D Biological Crystallography 54 (6): 1078-84.
<https://doi.org/10.1107/S0907444998009378>.

Tavakoli, Fatemeh, Javad Salimi Sartakhti, Mohammad Hossein Manshaei, et David Basanta. 2021. « Cancer immunoediting: A game theoretical approach ». *In Silico Biology* 14 (1-2): 1-12. <https://doi.org/10.3233/ISB-200475>.

Tian, H, S L McKnight, et D W Russell. 1997. « Endothelial PAS Domain Protein 1 (EPAS1), a Transcription Factor Selectively Expressed in Endothelial Cells. » *Genes & Development* 11 (1): 72-82. <https://doi.org/10.1101/gad.11.1.72>.

Tice, Colin M. 2001. « Selecting the Right Compounds for Screening: Does Lipinski's Rule of 5 for Pharmaceuticals Apply to Agrochemicals? » *Pest Management Science* 57 (1): 3-16. [https://doi.org/10.1002/1526-4998\(200101\)57:1<3::AID-PS269>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1526-4998(200101)57:1<3::AID-PS269>3.0.CO;2-6).

Tissot Van Patot, Martha C., et Max Gassmann. 2011. « Hypoxia: Adapting to High Altitude by Mutating *EPAS-1*, the Gene Encoding HIF-2 α ». *High Altitude Medicine & Biology* 12 (2): 157-67. <https://doi.org/10.1089/ham.2010.1099>.

Totrov, Maxim, et Ruben Abagyan. 2008. « Flexible Ligand Docking to Multiple Receptor Conformations: A Practical Alternative ». *Current Opinion in Structural Biology* 18 (2): 178-84. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2008.01.004>.

Uchida, Tokujiro, Fabrice Rossignol, Michael A. Matthay, Rémi Mounier, Sylvianne Couette, Eric Clottes, et Christine Clerici. 2004. « Prolonged Hypoxia Differentially Regulates Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 α and HIF-2 α Expression in Lung Epithelial Cells ». *Journal of Biological Chemistry* 279 (15): 14871-78. <https://doi.org/10.1074/jbc.M400461200>.

Ullah, Karim, Lizhuo Ai, Zainab Humayun, et Rongxue Wu. 2023. « Targeting Endothelial HIF2 α /ARNT Expression for Ischemic Heart Disease Therapy ». *Biology* 12 (7): 995. <https://doi.org/10.3390/biology12070995>.

Upadhyay, Arun. 2021. « Cancer: An Unknown Territory; Rethinking before Going Ahead ». *Genes & Diseases* 8 (5): 655-61. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.09.002>.

Utami, W, H A Aziz, I N Fitriani, A T Zikri, A Mayasri, et D Nasrudin. 2020. « In silico anti-inflammatory activity evaluation of some bioactive compound from ficus religiosa through molecular docking approach ». *Journal of Physics: Conference Series* 1563 (1): 012024. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1563/1/012024>.

- Vesely, Matthew D., Michael H. Kershaw, Robert D. Schreiber, et Mark J. Smyth. 2011. « Natural Innate and Adaptive Immunity to Cancer ». *Annual Review of Immunology* 29 (1): 235-71. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101324>.
- Walters, W Patrick. 2012. « Going Further than Lipinski's Rule in Drug Design ». *Expert Opinion on Drug Discovery* 7 (2): 99-107. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.648612>.
- Wang, Maonan, Jingzhou Zhao, Lishen Zhang, Fang Wei, Yu Lian, Yingfeng Wu, Zhaojian Gong, et al. 2017. « Role of Tumor Microenvironment in Tumorigenesis ». *Journal of Cancer* 8 (5): 761-73. <https://doi.org/10.7150/jca.17648>.
- Weinberg, Robert A, et Robert A. Weinberg. 2006. *The Biology of Cancer*. 0 éd. W.W. Norton & Company. <https://doi.org/10.1201/9780203852569>.
- Westbrook, J. 2002. « The Protein Data Bank: unifying the archive ». *Nucleic Acids Research* 30 (1): 245-48. <https://doi.org/10.1093/nar/30.1.245>.
- Wicks, Elizabeth E., et Gregg L. Semenza. 2022a. « Hypoxia-Inducible Factors: Cancer Progression and Clinical Translation ». *Journal of Clinical Investigation* 132 (11): e159839. <https://doi.org/10.1172/JCI159839>.
- . 2022b. « Hypoxia-Inducible Factors: Cancer Progression and Clinical Translation ». *Journal of Clinical Investigation* 132 (11): e159839. <https://doi.org/10.1172/JCI159839>.
- Wiesmann, U. N., S. DiDonato, et N. N. Herschkowitz. 1975. « Effect of Chloroquine on Cultured Fibroblasts: Release of Lysosomal Hydrolases and Inhibition of Their Uptake ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 66 (4): 1338-43. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(75\)90506-9](https://doi.org/10.1016/0006-291x(75)90506-9).
- Yang, Chao, Eric Anthony Chen, et Yingkai Zhang. 2022. « Protein–Ligand Docking in the Machine-Learning Era ». *Molecules* 27 (14): 4568. <https://doi.org/10.3390/molecules27144568>.
- Yang, Yue, Dhruva K. Chakravorty, et Kenneth M. Merz. 2010. « Finding a Needle in the Haystack: Computational Modeling of Mg²⁺ Binding in the Active Site of Protein Farnesyltransferase ». *Biochemistry* 49 (44): 9658-66. <https://doi.org/10.1021/bi1008358>.
- Yazdani, Behnaz, Peter A.C. Wing, Francisco J. Enguita, et Hajar Sirous. 2022. « Identification of Novel Direct Small-Molecule Inhibitors against HIF-2A using Structure-based Virtual Screening and Molecular Dynamics Simulation ». <https://doi.org/10.20944/preprints202202.0349.v1>.

Yokota, Jun. 2000. « Tumor Progression and Metastasis ». *Carcinogenesis* 21 (3): 497-503. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.3.497>.

Yusuf, Dilmurat, Andrew M. Davis, Gerard J. Kleywegt, et Stefan Schmitt. 2008. « An Alternative Method for the Evaluation of Docking Performance: RSR vs RMSD ». *Journal of Chemical Information and Modeling* 48 (7): 1411-22. <https://doi.org/10.1021/ci800084x>.

Zhang, Xin-An, et Hui Kong. 2023. « Mechanism of HIFs in osteoarthritis ». *Frontiers in Immunology* 14 (mars):1168799. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1168799>.

Zhao, Dali, Bo Zhai, Changjun He, Gang Tan, Xian Jiang, Shangha Pan, Xuesong Dong, et al. 2014. « Upregulation of HIF-2 α Induced by Sorafenib Contributes to the Resistance by Activating the TGF- α /EGFR Pathway in Hepatocellular Carcinoma Cells ». *Cellular Signalling* 26 (5): 1030-39. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2014.01.026>.

Zielesny, A. 2005. « Chemistry Software Package ChemOffice Ultra 2005 ». *Journal of Chemical Information and Modeling* 45 (5): 1474-77. <https://doi.org/10.1021/ci050273j>.

A, Tripathi, et Bankaitis Va. 2018. « Molecular Docking: From Lock and Key to Combination Lock ». *Journal of Molecular Medicine and Clinical Applications* 2 (1). <https://doi.org/10.16966/2575-0305.106>.

Asiamah, Isaac, Samuel Asiamah Obiri, Woasiedem Tamekloe, Francis Ackah Armah, et Lawrence Sheringham Borquaye. 2023. « Applications of Molecular Docking in Natural Products-Based Drug Discovery ». *Scientific African* 20 (juillet): e01593. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2023.e01593>.

Chen, Yu-Chian. 2015. « Beware of Docking! ». *Trends in Pharmacological Sciences* 36 (2): 78-95. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.12.001>.

De Ruyck, Jerome, Guillaume Brysbaert, Ralf Blossey, et Marc Lensink. 2016. « Molecular Docking as a Popular Tool in Drug Design, an in Silico Travel ». *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry* Volume 9 (juin): 1-11. <https://doi.org/10.2147/AABC.S105289>.

Fan, Jiyu, Ailing Fu, et Le Zhang. 2019. « Progress in Molecular Docking ». *Quantitative Biology* 7 (2): 83-89. <https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y>.

Ferrara, Philippe, Holger Gohlke, Daniel J. Price, Gerhard Klebe, et Charles L. Brooks. 2004. « Assessing Scoring Functions for Protein–Ligand Interactions ». *Journal of Medicinal Chemistry* 47 (12): 3032-47. <https://doi.org/10.1021/jm030489h>.

- Ghandadi, Morteza. 2023. « Docking-Based Virtual Screening and Molecular Dynamic Studies to Identify New RIOK2 Inhibitors ». *Chemical Papers* 77 (7): 3651-61. <https://doi.org/10.1007/s11696-023-02727-1>.
- Guedes, Isabella A., Camila S. De Magalhães, et Laurent E. Dardenne. 2014. « Receptor–Ligand Molecular Docking ». *Biophysical Reviews* 6 (1): 75-87. <https://doi.org/10.1007/s12551-013-0130-2>.
- Huang, Hongbin, Guigui Zhang, Yuquan Zhou, Chenru Lin, Suling Chen, Yutong Lin, Shangkan Mai, et Zunnan Huang. 2018. « Reverse Screening Methods to Search for the Protein Targets of Chemopreventive Compounds ». *Frontiers in Chemistry* 6 (mai): 138. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00138>.
- Jain, Ajay N., et Anthony Nicholls. 2008. « Recommendations for Evaluation of Computational Methods ». *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 22 (3-4): 133-39. <https://doi.org/10.1007/s10822-008-9196-5>.
- Jakhar, Ritu, Mehak Dangi, Alka Khichi, et Anil Kumar Chhillar. 2020. « Relevance of Molecular Docking Studies in Drug Designing ». *Current Bioinformatics* 15 (4): 270-78. <https://doi.org/10.2174/1574893615666191219094216>.
- Jiang, Fan, et Sung-Hou Kim. 1991. « “Soft Docking”: Matching of Molecular Surface Cubes ». *Journal of Molecular Biology* 219 (1): 79-102. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(91\)90859-5](https://doi.org/10.1016/0022-2836(91)90859-5).
- Jonsdottir, S. O., F. S. Jorgensen, et S. Brunak. 2005. « Prediction Methods and Databases within Chemoinformatics: Emphasis on Drugs and Drug Candidates ». *Bioinformatics* 21 (10): 2145-60. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bti314>.
- Kesh, Monalisa, et Sachin Goel. 2023. « Target-Based Screening for Lead Discovery ». In *CADD and Informatics in Drug Discovery*, édité par Mithun Rudrapal et Johra Khan, 141-73. Interdisciplinary Biotechnological Advances. Singapore: Springer Nature Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-99-1316-9_7.
- Kumar, R Anand, et Douglas S Clark. 2006. « High-Throughput Screening of Biocatalytic Activity: Applications in Drug Discovery ». *Current Opinion in Chemical Biology* 10 (2): 162-68. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2006.02.033>.
- Li, Xun, Yan Li, Tiejun Cheng, Zhihai Liu, et Renxiao Wang. 2010. « Evaluation of the Performance of Four Molecular Docking Programs on a Diverse Set of Protein-ligand Complexes ». *Journal of Computational Chemistry* 31 (11): 2109-25. <https://doi.org/10.1002/jcc.21498>.
- Meng, Xuan-Yu, Hong-Xing Zhang, Mihaly Mezei, et Meng Cui. 2011. « Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery ». *Current Computer Aided-Drug Design* 7 (2): 146-57. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>.

- Mohanty, Madhuchhanda, et Priti S. Mohanty. 2023. « Molecular Docking in Organic, Inorganic, and Hybrid Systems: A Tutorial Review ». *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly* 154 (7): 683-707. <https://doi.org/10.1007/s00706-023-03076-1>.
- Morris, Garrett M., et Marguerita Lim-Wilby. 2008. « Molecular Docking ». In *Molecular Modeling of Proteins*, édité par Andreas Kukol, 443:365-82. Methods in Molecular Biology. Totowa, NJ: Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19.
- Muhammed, Muhammed Tilahun, et Esin Aki-Yalcin. 2024. « Molecular Docking: Principles, Advances, and Its Applications in DrugDiscovery ». *Letters in Drug Design & Discovery* 21 (3): 480-95. <https://doi.org/10.2174/1570180819666220922103109>.
- Pagadala, Nataraj S., Khajamohiddin Syed, et Jack Tuszynski. 2017. « Software for Molecular Docking: A Review ». *Biophysical Reviews* 9 (2): 91-102. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0247-1>.
- Pujadas, Gerard, Montserrat Vaque, Anna Ardevol, Cinta Blade, M. Salvado, Mayte Blay, Juan Fernandez-Larrea, et Lluís Arola. 2008. « Protein-Ligand Docking: A Review of Recent Advances and Future Perspectives ». *Current Pharmaceutical Analysis* 4 (1): 1-19. <https://doi.org/10.2174/157341208783497597>.
- Raval, Keval, et Tejas Ganatra. 2022. « Basics, types and applications of molecular docking: A review ». *IP International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology* 7 (1): 12-16. <https://doi.org/10.18231/j.ijcaap.2022.003>.
- Sahoo, R. N., S. Pattanaik, G. Pattnaik, S. Mallick, et R. Mohapatra. 2022. « Review on the use of Molecular Docking as the First Line Tool in Drug Discovery and Development ». *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 84 (5). <https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.1031>.
- Salih Istifli, Erman. 2023. « Introductory Chapter: Molecular Docking—The Transition from the Micro Nature of Small Molecules to the Macro World ». In *Biomedical Engineering*, édité par Erman Salih Istifli. Vol. 15. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.106750>.
- Skierczynski, B. A., R. Skalak, et S. Chien. 1995. « Modeling of Molecular Mechanisms of Cell Adhesion ». *Biochemistry and Cell Biology* 73 (7-8): 399-409. <https://doi.org/10.1139/o95-047>.
- Stahura, Florence, et Jurgen Bajorath. 2004. « Virtual Screening Methods That Complement HTS ». *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* 7 (4): 259-69. <https://doi.org/10.2174/1386207043328706>.
- Stanzione, Francesca, Ilenia Giangreco, et Jason C. Cole. 2021. « Use of Molecular Docking Computational Tools in Drug Discovery ». In *Progress in Medicinal Chemistry*, 60:273-343. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2021.01.004>.

Chapitre 5. Bibliographie

- Totrov, Maxim, et Ruben Abagyan. 2008. « Flexible Ligand Docking to Multiple Receptor Conformations: A Practical Alternative ». *Current Opinion in Structural Biology* 18 (2): 178-84. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2008.01.004>.
- Wang, G., et R. L. Dunbrack. 2005. « PISCES: Recent Improvements to a PDB Sequence Culling Server ». *Nucleic Acids Research* 33 (Web Server): W94-98. <https://doi.org/10.1093/nar/gki402>.
- Yang, Chao, Eric Anthony Chen, et Yingkai Zhang. 2022. « Protein–Ligand Docking in the Machine-Learning Era ». *Molecules* 27 (14): 4568. <https://doi.org/10.3390/molecules27144568>.
- Yang, Xiacong, Yang Liu, Jianhong Gan, Zhi-Xiong Xiao, et Yang Cao. 2022. « FitDock: Protein–Ligand Docking by Template Fitting ». *Briefings in Bioinformatics* 23 (3): bbac087. <https://doi.org/10.1093/bib/bbac087>.
- Yang, Yue, Dhruva K. Chakravorty, et Kenneth M. Merz. 2010. « Finding a Needle in the Haystack: Computational Modeling of Mg²⁺ Binding in the Active Site of Protein Farnesyltransferase ». *Biochemistry* 49 (44): 9658-66. <https://doi.org/10.1021/bi1008358>.
- Abraham, Annette, Ajoy John Kattoor, Tom Saldeen, et Jawahar L. Mehta. 2019a. « Vitamin E and Its Anticancer Effects ». *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 59 (17): 2831-38. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1474169>.
- . 2019b. « Vitamin E and Its Anticancer Effects ». *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 59 (17): 2831-38. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1474169>.
- Bonvehí, Josep Serra, Francesc Ventura Coll, et Imma Alsina Rius. 2000. « Liquid Chromatographic Determination of Tocopherols and Tocotrienols in Vegetable Oils, Formulated Preparations, and Biscuits ». *Journal of AOAC INTERNATIONAL* 83 (3): 627-34. <https://doi.org/10.1093/jaoac/83.3.627>.
- Chai, Hongjuan, Jugang Wu, Junlei Liu, Ting Liu, Qing Ren, et Xi Zheng. 2021. « δ -Tocopherol Enhances Docetaxel-Induced Growth Inhibition and Apoptosis in Ovarian Cancer SKOV3 Cells ». *Natural Product Communications* 16 (3): 1934578X2110022. <https://doi.org/10.1177/1934578X211002298>.
- Clarke, Michael W., John R. Burnett, et Kevin D. Croft. 2008. « Vitamin E in Human Health and Disease ». *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 45 (5): 417-50. <https://doi.org/10.1080/10408360802118625>.

Chapitre 5. Bibliographie

Constantinou, Constantina, Andreas Papas, et Andreas I. Constantinou. 2008. « Vitamin E and Cancer: An Insight into the Anticancer Activities of Vitamin E Isomers and Analogs ». *International Journal of Cancer* 123 (4): 739-52. <https://doi.org/10.1002/ijc.23689>.

Dasgupta, Adhiraj, Sristi Das, Sandipta Ghosh, et Krishnendu Acharya. 2023. « Vitamin E: A Simple Treatment for Complicated Diseases ». *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences* 47 (2). <https://doi.org/10.56808/3027-7922.2814>.

Do, Moon Ho, Su Nam Kim, Seung-Yong Seo, Eui-Ju Yeo, et Sun Yeou Kim. 2015. « δ -Tocopherol Prevents Methylglyoxal-Induced Apoptosis by Reducing ROS Generation and Inhibiting Apoptotic Signaling Cascades in Human Umbilical Vein Endothelial Cells ». *Food & Function* 6 (5): 1568-77. <https://doi.org/10.1039/C4FO01110D>.

Eggermont, Ephrem. 2006. « Recent Advances in Vitamin E Metabolism and Deficiency ». *European Journal of Pediatrics* 165 (7): 429-34. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0084-5>.

Ekeuku, Sophia Ogechi, Effiong Paul Etim, Kok-Lun Pang, Kok-Yong Chin, et Chun-Wai Mai. 2023. « Vitamin E in the management of pancreatic cancer: A scoping review ». *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 15 (6): 943-58. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i6.943>.

Galli, Francesco, Mario Bonomini, Desirée Bartolini, Linda Zatini, Gianpaolo Reboldi, Giada Marcantonini, Giorgio Gentile, Vittorio Sirolli, et Natalia Di Pietro. 2022. « Vitamin E (Alpha-Tocopherol) Metabolism and Nutrition in Chronic Kidney Disease ». *Antioxidants* 11 (5): 989. <https://doi.org/10.3390/antiox11050989>.

Garg, Anahita, et Jetty Chung-Yung Lee. 2022. « Vitamin E: Where Are We Now in Vascular Diseases? » *Life* 12 (2): 310. <https://doi.org/10.3390/life12020310>.

Huang, Huarong, Yan He, Xiao-Xing Cui, Susan Goodin, Hong Wang, Zhi Yun Du, Dongli Li, et al. 2014. « Potent Inhibitory Effect of δ -Tocopherol on Prostate Cancer Cells Cultured in Vitro and Grown As Xenograft Tumors in Vivo ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 62 (44): 10752-58. <https://doi.org/10.1021/jf504058f>.

Jiang, Qing. 2014. « Natural Forms of Vitamin E: Metabolism, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Activities and Their Role in Disease Prevention and Therapy ». *Free Radical Biology and Medicine* 72 (juillet):76-90. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035>.

———. 2022. « Metabolism of Natural Forms of Vitamin E and Biological Actions of Vitamin E Metabolites ». *Free Radical Biology and Medicine* 179 (février):375-87. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.11.012>.

Ju, Jihyeung, Sonia C. Picinich, Zhihong Yang, Yang Zhao, Nanjoo Suh, Ah-Ng Kong, et Chung S. Yang. 2010. « Cancer-Preventive Activities of Tocopherols and Tocotrienols ». *Carcinogenesis* 31 (4): 533-42. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp205>.

Khor, Ban-Hock, Hui-Ci Tiong, Shing Cheng Tan, Sok Kuan Wong, Kok-Yong Chin, Tilakavati Karupaiah, Soelaiman Ima-Nirwana, et Abdul Halim Abdul Gafor. 2021. « Effects of Tocotrienols Supplementation on Markers of Inflammation and Oxidative Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ». Édité par David Chau. *PLOS ONE* 16 (7): e0255205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255205>.

Kuhn, Matthew J. 2023. « Review: The Potential Role of Vitamin E Analogs as Adjunctive Antioxidant Supplements for Transition Cows ». *Dairy* 4 (2): 285-99. <https://doi.org/10.3390/dairy4020020>.

Landrier, Jean-François. 2011. « Vitamine E et physiologie du tissu adipeux ». *Oléagineux, Corps gras, Lipides* 18 (2): 83-87. <https://doi.org/10.1051/ocl.2011.0370>.

Lee, Ga, et Sung Han. 2018. « The Role of Vitamin E in Immunity ». *Nutrients* 10 (11): 1614. <https://doi.org/10.3390/nu10111614>.

Lee, I-Min, Nancy R. Cook, J. Michael Gaziano, David Gordon, Paul M Ridker, JoAnn E. Manson, Charles H. Hennekens, et Julie E. Buring. 2005. « Vitamin E in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: The Women's Health Study: A Randomized Controlled Trial ». *JAMA* 294 (1): 56. <https://doi.org/10.1001/jama.294.1.56>.

Leger, Claude-Louis. 2000a. « La vitamine E : état actuel des connaissances, rôle dans la prévention cardio-vasculaire, biodisponibilité ». *Oléagineux, Corps gras, Lipides* 7 (3): 258-65. <https://doi.org/10.1051/ocl.2000.0258>.

———. 2000b. « La vitamine E : état actuel des connaissances, rôle dans la prévention cardio-vasculaire, biodisponibilité ». *Oléagineux, Corps gras, Lipides* 7 (3): 258-65. <https://doi.org/10.1051/ocl.2000.0258>.

Li, Guang-Xun, Mao-Jung Lee, Anna B. Liu, Zhihong Yang, Yong Lin, Weichung J. Shih, et Chung S. Yang. 2011. « δ -Tocopherol Is More Active than α - or γ -Tocopherol in Inhibiting Lung Tumorigenesis *In Vivo* ». *Cancer Prevention Research* 4 (3): 404-13. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0130>.

Meganathan, Puvaneswari, et Ju-Yen Fu. 2016. « Biological Properties of Tocotrienols: Evidence in Human Studies ». *International Journal of Molecular Sciences* 17 (11): 1682. <https://doi.org/10.3390/ijms17111682>.

Chapitre 5. Bibliographie

Miyazawa, Teruo, Akira Shibata, Phumon Sookwong, Yuki Kawakami, Takahiro Eitsuka, Akira Asai, Shinichi Oikawa, et Kiyotaka Nakagawa. 2009. « Antiangiogenic and Anticancer Potential of Unsaturated Vitamin E (Tocotrienol) ». *The Journal of Nutritional Biochemistry* 20 (2): 79-86. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.09.003>.

Mohd Zaffarin, Anis Syauqina, Shioh-Fern Ng, Min Hwei Ng, Haniza Hassan, et Ekram Alias. 2020. « Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability ». *International Journal of Nanomedicine* Volume 15 (décembre):9961-74. <https://doi.org/10.2147/IJN.S276355>.

Nesaretnam, Kalanithi, Wong Weng Yew, et Mohd Basri Wahid. 2007. « Tocotrienols and Cancer: Beyond Antioxidant Activity ». *European Journal of Lipid Science and Technology* 109 (4): 445-52. <https://doi.org/10.1002/ejlt.200600212>.

Rimbach, Gerald, Anne Marie Minihane, Jonathan Majewicz, Alexandra Fischer, Josef Pallauf, Fabio Virgli, et Peter D. Weinberg. 2002. « Regulation of Cell Signalling by Vitamin E ». *Proceedings of the Nutrition Society* 61 (4): 415-25. <https://doi.org/10.1079/PNS2002183>.

Rizvi, Saliha, Syed T. Raza, Faizal Ahmed, Absar Ahmad, Shania Abbas, et Farzana Mahdi. 2014. « The Role of Vitamin e in Human Health and Some Diseases ». *Sultan Qaboos University Medical Journal* 14 (2): e157-165.

Rychter, Anna Maria, Szymon Hryhorowicz, Ryszard Słomski, Agnieszka Dobrowolska, et Iwona Krela-Kaźmierczak. 2022. « Antioxidant Effects of Vitamin E and Risk of Cardiovascular Disease in Women with Obesity – A Narrative Review ». *Clinical Nutrition* 41 (7): 1557-65. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.04.032>.

Schmölz, Lisa. 2016. « Complexity of Vitamin E Metabolism ». *World Journal of Biological Chemistry* 7 (1): 14. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v7.i1.14>.

Shahidi, Fereidoon, et Adriano De Camargo. 2016a. « Tocopherols and Tocotrienols in Common and Emerging Dietary Sources: Occurrence, Applications, and Health Benefits ». *International Journal of Molecular Sciences* 17 (10): 1745. <https://doi.org/10.3390/ijms17101745>.

———. 2016b. « Tocopherols and Tocotrienols in Common and Emerging Dietary Sources: Occurrence, Applications, and Health Benefits ». *International Journal of Molecular Sciences* 17 (10): 1745. <https://doi.org/10.3390/ijms17101745>.

Singh, U., et S. Devaraj. 2007. « Vitamin E: Inflammation and Atherosclerosis ». In *Vitamins & Hormones*, 76:519-49. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(07\)76020-X](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(07)76020-X).

Chapitre 5. Bibliographie

Smolarek, Amanda K., et Nanjoo Suh. 2011a. « Chemopreventive Activity of Vitamin E in Breast Cancer: A Focus on γ - and δ -Tocopherol ». *Nutrients* 3 (11): 962-86. <https://doi.org/10.3390/nu3110962>.

———. 2011b. « Chemopreventive Activity of Vitamin E in Breast Cancer: A Focus on γ - and δ -Tocopherol ». *Nutrients* 3 (11): 962-86. <https://doi.org/10.3390/nu3110962>.

Sylvester, Paul W, Amal Kaddoumi, Sami Nazzal, et Khalid A El Sayed. 2010. « The Value of Tocotrienols in the Prevention and Treatment of Cancer ». *Journal of the American College of Nutrition* 29 (sup3): 324S-333S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2010.10719847>.

Traber, Maret G., et Hiroyuki Arai. 1999. « MOLECULAR MECHANISMS OF VITAMIN E TRANSPORT ». *Annual Review of Nutrition* 19 (1): 343-55. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.19.1.343>.

Trugilho, Liana, Livia Alvarenga, Ludmila Fmf. Cardozo, Isis Barboza, Maurilo Leite, Denis Fouque, et Denise Mafra. 2024. « Vitamin E and Conflicting Understandings in Noncommunicable Diseases: Is It Worth Supplementing? » *Clinical Nutrition ESPEN* 59 (février):343-54. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.12.147>.

Weber, Peter, Marc Birringer, Jeffrey B. Blumberg, Manfred Eggersdorfer, et Jan Frank, éd. 2019. *Vitamin E in Human Health*. Cham: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-05315-4>.

Wells, Shannon R., Merilyn H. Jennings, Courtney Rome, Vicky Hadjivassiliou, Konstantinos A. Papas, et Jonathon S. Alexander. 2010. « α -, γ - and δ -Tocopherols Reduce Inflammatory Angiogenesis in Human Microvascular Endothelial Cells☆ ». *The Journal of Nutritional Biochemistry* 21 (7): 589-97. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.03.006>.

Wu, J.H., et K.D. Croft. 2007. « Vitamin E Metabolism ». *Molecular Aspects of Medicine* 28 (5-6): 437-52. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2006.12.007>.

Xiong, Zheyu, Linhu Liu, Zhongyu Jian, Yucheng Ma, Hong Li, Xi Jin, Banghua Liao, et Kunjie Wang. 2023. « Vitamin E and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses ». *Nutrients* 15 (15): 3301. <https://doi.org/10.3390/nu15153301>.

Xu, Weili, Yaqing Mi, Pan He, Shenghua He, et Lingling Niu. 2017. « γ -Tocotrienol Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis via the Mitochondrial Pathway in Human Cervical Cancer HeLa Cells ». *Molecules* 22 (8): 1299. <https://doi.org/10.3390/molecules22081299>.

- Yang, Chung S., Philip Luo, Zishuo Zeng, Hong Wang, Mokenge Malafa, et Nanjoo Suh. 2020. « Vitamin E and Cancer Prevention: Studies with Different Forms of Tocopherols and Tocotrienols ». *Molecular Carcinogenesis* 59 (4): 365-89. <https://doi.org/10.1002/mc.23160>.
- Araldi, Elisa, et Ernestina Schipani. 2010. « Hypoxia, HIFs and Bone Development ». *Bone* 47 (2): 190-96. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.04.606>.
- Barnhart, Bryan C., et M. Celeste Simon. 2007. « Metastasis and Stem Cell Pathways ». *Cancer and Metastasis Reviews* 26 (2): 261-71. <https://doi.org/10.1007/s10555-007-9053-3>.
- Befani, Christina, et Panagiotis Liakos. 2018. « The Role of Hypoxia-inducible Factor-2 Alpha in Angiogenesis ». *Journal of Cellular Physiology* 233 (12): 9087-98. <https://doi.org/10.1002/jcp.26805>.
- Chavez, Juan C., Oxana Baranova, Janice Lin, et Paola Pichiule. 2006. « The Transcriptional Activator Hypoxia Inducible Factor 2 (HIF-2/EPAS-1) Regulates the Oxygen-Dependent Expression of Erythropoietin in Cortical Astrocytes ». *The Journal of Neuroscience* 26 (37): 9471-81. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2838-06.2006>.
- Chen, Li, Alexander Endler, et Futoshi Shibasaki. 2009. « Hypoxia and Angiogenesis: Regulation of Hypoxia-Inducible Factors via Novel Binding Factors ». *Experimental and Molecular Medicine* 41 (12): 849. <https://doi.org/10.3858/emm.2009.41.12.103>.
- Cho, Hyejin, Xinlin Du, James P. Rizzi, Ella Liberzon, Abhishek A. Chakraborty, Wenhua Gao, Ingrid Carvo, et al. 2016. « On-Target Efficacy of a HIF-2 α Antagonist in Preclinical Kidney Cancer Models ». *Nature* 539 (7627): 107-11. <https://doi.org/10.1038/nature19795>.
- Cho, Hyejin, et William G. Kaelin. 2016. « Targeting HIF2 in Clear Cell Renal Cell Carcinoma ». *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 81: 113-21. <https://doi.org/10.1101/sqb.2016.81.030833>.
- Courtney, Kevin D., Yuanqing Ma, Alberto Diaz De Leon, Alana Christie, Zhiquan Xie, Layton Woolford, Nirmish Singla, et al. 2020. « HIF-2 Complex Dissociation, Target Inhibition, and Acquired Resistance with PT2385, a First-in-Class HIF-2 Inhibitor, in Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma ». *Clinical Cancer Research* 26 (4): 793-803. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1459>.
- Davis, Leah, Matthias Recktenwald, Evan Hutt, Schuyler Fuller, Madison Briggs, Arnav Goel, et Nichole Daringer. 2022a. « Targeting HIF-2 α in the Tumor Microenvironment: Redefining

the Role of HIF-2 α for Solid Cancer Therapy ». *Cancers* 14 (5): 1259. <https://doi.org/10.3390/cancers14051259>.

———. 2022b. « Targeting HIF-2 α in the Tumor Microenvironment: Redefining the Role of HIF-2 α for Solid Cancer Therapy ». *Cancers* 14 (5): 1259. <https://doi.org/10.3390/cancers14051259>.

Doshi, Sahil D, Fengshen Kuo, Andrea Knezevic, Ritesh R Kotecha, Robert J. Motzer, A. Ari Hakimi, et Martin H Voss. 2024. « Hypoxia-Inducible Factor-2 Alpha (HIF-2 α) Target Activation and Clinical Outcomes in 942 Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma. » *Journal of Clinical Oncology* 42 (4_suppl): 445-445. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.445.

Downes, Nicholas L., Nihay Laham-Karam, Minna U. Kaikkonen, et Seppo Ylä-Herttuala. 2018. « Differential but Complementary HIF1 α and HIF2 α Transcriptional Regulation ». *Molecular Therapy* 26 (7): 1735-45. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.004>.

Fallah, Jaleh, et Brian I. Rini. 2019. « HIF Inhibitors: Status of Current Clinical Development ». *Current Oncology Reports* 21 (1): 6. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0752-z>.

Feng, Zhihui, Xuan Zou, Yaomin Chen, Hanzhi Wang, Yingli Duan, et Richard K. Bruick. 2018. « Modulation of HIF-2 α PAS-B Domain Contributes to Physiological Responses ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115 (52): 13240-45. <https://doi.org/10.1073/pnas.1810897115>.

Fong, Guo-Hua. 2009. « Regulation of Angiogenesis by Oxygen Sensing Mechanisms ». *Journal of Molecular Medicine* 87 (6): 549-60. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0458-z>.

Franovic, Aleksandra, Chet E. Holterman, Josianne Payette, et Stephen Lee. 2009. « Human Cancers Converge at the HIF-2 α Oncogenic Axis ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106 (50): 21306-11. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906432106>.

Freeburg, Paul B., et Dale R. Abrahamson. 2003. « Hypoxia-Inducible Factors and Kidney Vascular Development ». *Journal of the American Society of Nephrology* 14 (11): 2723-30. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000092794.37534.01>.

Gordan, John D., Jessica A. Bertout, Cheng-Jun Hu, J. Alan Diehl, et M. Celeste Simon. 2007a. « HIF-2 α Promotes Hypoxic Cell Proliferation by Enhancing c-Myc Transcriptional Activity ». *Cancer Cell* 11 (4): 335-47. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.02.006>.

Chapitre 5. Bibliographie

———. 2007b. « HIF-2 α Promotes Hypoxic Cell Proliferation by Enhancing c-Myc Transcriptional Activity ». *Cancer Cell* 11 (4): 335-47. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.02.006>.

Gordan, John D., Craig B. Thompson, et M. Celeste Simon. 2007. « HIF and C-Myc: Sibling Rivals for Control of Cancer Cell Metabolism and Proliferation ». *Cancer Cell* 12 (2): 108-13. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.07.006>.

Hashimoto, Takuya, et Futoshi Shibasaki. 2015. « Hypoxia-Inducible Factor as an Angiogenic Master Switch ». *Frontiers in Pediatrics* 3 (avril). <https://doi.org/10.3389/fped.2015.00033>.

Hirota, Kiichi. 2020. « Basic Biology of Hypoxic Responses Mediated by the Transcription Factor HIFs and Its Implication for Medicine ». *Biomedicines* 8 (2): 32. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8020032>.

Holmquist-Mengelbier, Linda, Erik Fredlund, Tobias Löfstedt, Rosa Noguera, Samuel Navarro, Helén Nilsson, Alexander Pietras, et al. 2006. « Recruitment of HIF-1 α and HIF-2 α to Common Target Genes Is Differentially Regulated in Neuroblastoma: HIF-2 α Promotes an Aggressive Phenotype ». *Cancer Cell* 10 (5): 413-23. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.08.026>.

Hsu, Tzu-Sheng, Yen-Lin Lin, Yu-An Wang, Shu-Ting Mo, Po-Yu Chi, Alan Chuan-Ying Lai, Hsuan-Yin Pan, Ya-Jen Chang, et Ming-Zong Lai. 2020. « HIF-2 α Is Indispensable for Regulatory T Cell Function ». *Nature Communications* 11 (1): 5005. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18731-y>.

Hu, Cheng-Jun, Li-Yi Wang, Lewis A. Chodosh, Brian Keith, et M. Celeste Simon. 2003. « Differential Roles of Hypoxia-Inducible Factor 1 α (HIF-1 α) and HIF-2 α in Hypoxic Gene Regulation ». *Molecular and Cellular Biology* 23 (24): 9361-74. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.24.9361-9374.2003>.

Hubert, Sandra, et Jean-Pierre Abastado. 2014. « Les étapes précoces du processus métastatique ». *médecine/sciences* 30 (4): 378-84. <https://doi.org/10.1051/medsci/20143004010>.

Jochmanova, I., C. Yang, Z. Zhuang, et K. Pacak. 2013. « Hypoxia-Inducible Factor Signaling in Pheochromocytoma: Turning the Rudder in the Right Direction ». *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 105 (17): 1270-83. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt201>.

Chapitre 5. Bibliographie

Keith, Brian, Randall S. Johnson, et M. Celeste Simon. 2012a. « HIF1 α and HIF2 α : Sibling Rivalry in Hypoxic Tumour Growth and Progression ». *Nature Reviews Cancer* 12 (1): 9-22. <https://doi.org/10.1038/nrc3183>.

———. 2012b. « HIF1 α and HIF2 α : Sibling Rivalry in Hypoxic Tumour Growth and Progression ». *Nature Reviews Cancer* 12 (1): 9-22. <https://doi.org/10.1038/nrc3183>.

Keith, Brian, et M. Celeste Simon. 2007. « Hypoxia-Inducible Factors, Stem Cells, and Cancer ». *Cell* 129 (3): 465-72. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.04.019>.

Kelly, Brian D., Sean F. Hackett, Kiichi Hirota, Yuji Oshima, Zheqing Cai, Shannon Berg-Dixon, Ashley Rowan, Zhijiang Yan, Peter A. Campochiaro, et Gregg L. Semenza. 2003. « Cell Type-Specific Regulation of Angiogenic Growth Factor Gene Expression and Induction of Angiogenesis in Nonischemic Tissue by a Constitutively Active Form of Hypoxia-Inducible Factor 1 ». *Circulation Research* 93 (11): 1074-81. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000102937.50486.1B>.

Key, Jason, Thomas H. Scheuermann, Peter C. Anderson, Valerie Daggett, et Kevin H. Gardner. 2009a. « Principles of Ligand Binding within a Completely Buried Cavity in HIF2 α PAS-B ». *Journal of the American Chemical Society* 131 (48): 17647-54. <https://doi.org/10.1021/ja9073062>.

———. 2009b. « Principles of Ligand Binding within a Completely Buried Cavity in HIF2 α PAS-B ». *Journal of the American Chemical Society* 131 (48): 17647-54. <https://doi.org/10.1021/ja9073062>.

Kierans, S. J., et C. T. Taylor. 2021. « Regulation of Glycolysis by the Hypoxia-inducible Factor (HIF): Implications for Cellular Physiology ». *The Journal of Physiology* 599 (1): 23-37. <https://doi.org/10.1113/JP280572>.

Koh, Mei Yee, et Garth Powis. 2012. « Passing the Baton: The HIF Switch ». *Trends in Biochemical Sciences* 37 (9): 364-72. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2012.06.004>.

Koukourakis, Michael I, Alexandra Giatromanolaki, Efthimios Sivridis, Constantinos Simopoulos, Helen Turley, Kate Talks, Kevin C Gatter, et Adrian L Harris. 2002. « Hypoxia-Inducible Factor (HIF1A and HIF2A), Angiogenesis, and Chemoradiotherapy Outcome of Squamous Cell Head-and-Neck Cancer ». *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 53 (5): 1192-1202. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)02848-1](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02848-1).

Lee, Jae W., Junsuk Ko, Cynthia Ju, et Holger K. Eltzschig. 2019. « Hypoxia Signaling in Human Diseases and Therapeutic Targets ». *Experimental & Molecular Medicine* 51 (6): 1-13. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0235-1>.

Li, Zhizhong, Shideng Bao, Qiulian Wu, Hui Wang, Christine Eyler, Sith Sathornsumetee, Qing Shi, et al. 2009. « Hypoxia-Inducible Factors Regulate Tumorigenic Capacity of Glioma Stem Cells ». *Cancer Cell* 15 (6): 501-13. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.03.018>.

Loboda, Agnieszka, Alicja Jozkowicz, et Jozef Dulak. 2010. « HIF-1 and HIF-2 Transcription Factors - Similar but Not Identical ». *Molecules and Cells* 29 (5): 435-42. <https://doi.org/10.1007/s10059-010-0067-2>.

Löfstedt, Tobias, Erik Fredlund, Linda Holmquist-Mengelbier, Alexander Pietras, Marie Ovenberger, Lorenz Poellinger, et Sven Pålman. 2007. « Hypoxia Inducible Factor-2 α in Cancer ». *Cell Cycle* 6 (8): 919-26. <https://doi.org/10.4161/cc.6.8.4133>.

Lv, Xiu, Jincheng Li, Chuhong Zhang, Tian Hu, Sai Li, Sha He, Hanxing Yan, et al. 2017. « The Role of Hypoxia-Inducible Factors in Tumor Angiogenesis and Cell Metabolism ». *Genes & Diseases* 4 (1): 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2016.11.003>.

Mahapatra, Niva, Abikshyeet Panda, Kailash Dash, Lipsa Bhuyan, Pallavi Mishra, et Aishwariya Mohanty. 2023. « The Study of Expression of Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha (HIF-1 Alpha) and Hypoxia-Inducible Factor-2 Alpha (HIF-2 Alpha) in Oral Squamous Cell Carcinoma: An Immunohistochemical Study ». *Cureus*, septembre. <https://doi.org/10.7759/cureus.45189>.

Martínez-Sáez, Olga, Pablo Gajate Borau, Teresa Alonso-Gordoa, Javier Molina-Cerrillo, et Enrique Grande. 2017. « Targeting HIF-2 α in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Promising Therapeutic Strategy ». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 111 (mars): 117-23. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.01.013>.

Moreno Roig, Eloy, Ala Yaromina, Ruud Houben, Arjan J. Groot, Ludwig Dubois, et Marc Vooijs. 2018. « Prognostic Role of Hypoxia-Inducible Factor-2 α Tumor Cell Expression in Cancer Patients: A Meta-Analysis ». *Frontiers in Oncology* 8 (juin): 224. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00224>.

Mucaj, Vera, Jessica E. S. Shay, et M. Celeste Simon. 2012. « Effects of Hypoxia and HIFs on Cancer Metabolism ». *International Journal of Hematology* 95 (5): 464-70. <https://doi.org/10.1007/s12185-012-1070-5>.

Murugesan, Thanabal, Gurukumari Rajajeyabalachandran, Swetha Kumar, Shruthi Nagaraju, et Sooriya Kumar Jegatheesan. 2018. « Targeting HIF-2 α as Therapy for Advanced

Cancers ». *Drug Discovery Today* 23 (7): 1444-51. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.05.003>.

Ortmann, Brian M. 2024. « Hypoxia-Inducible Factor in Cancer: From Pathway Regulation to Therapeutic Opportunity ». *BMJ Oncology* 3 (1): e000154. <https://doi.org/10.1136/bmjonc-2023-000154>.

Patel, S A, et M C Simon. 2008. « Biology of Hypoxia-Inducible Factor-2 α in Development and Disease ». *Cell Death & Differentiation* 15 (4): 628-34. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.17>.

Qing, Guoliang, et M Celeste Simon. 2009. « Hypoxia Inducible Factor-2 α : A Critical Mediator of Aggressive Tumor Phenotypes ». *Current Opinion in Genetics & Development* 19 (1): 60-66. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2008.12.001>.

Rankin, E B, et A J Giaccia. 2008. « The Role of Hypoxia-Inducible Factors in Tumorigenesis ». *Cell Death & Differentiation* 15 (4): 678-85. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.21>.

Rankin, Erinn B., Mangatt P. Biju, Qingdu Liu, Travis L. Unger, Jennifer Rha, Randall S. Johnson, M. Celeste Simon, Brian Keith, et Volker H. Haase. 2007. « Hypoxia-Inducible Factor-2 (HIF-2) Regulates Hepatic Erythropoietin in Vivo ». *Journal of Clinical Investigation* 117 (4): 1068-77. <https://doi.org/10.1172/JCI30117>.

Rankin, Erinn B., et Amato J. Giaccia. 2016. « Hypoxic Control of Metastasis ». *Science* 352 (6282): 175-80. <https://doi.org/10.1126/science.aaf4405>.

Ren, Xintong, Xiaotong Diao, Jingjing Zhuang, et Dalei Wu. 2022. « Structural Basis for the Allosteric Inhibition of Hypoxia-Inducible Factor 2 by Belzutifan ». *Molecular Pharmacology* 102 (6): 240-47. <https://doi.org/10.1124/molpharm.122.000525>.

Richter, Susan, Nan Qin, Karel Pacak, et Graeme Eisenhofer. 2013. « Role of Hypoxia and HIF2 α in Development of the Sympathoadrenal Cell Lineage and Chromaffin Cell Tumors with Distinct Catecholamine Phenotypic Features ». In *Advances in Pharmacology*, 68:285-317. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411512-5.00014-2>.

Sanchez, Mayka, Bruno Galy, Martina U Muckenthaler, et Matthias W Hentze. 2007. « Iron-Regulatory Proteins Limit Hypoxia-Inducible Factor-2 α Expression in Iron Deficiency ». *Nature Structural & Molecular Biology* 14 (5): 420-26. <https://doi.org/10.1038/nsmb1222>.

Chapitre 5. Bibliographie

Schofield, Christopher J., et Peter J. Ratcliffe. 2004. « Oxygen Sensing by HIF Hydroxylases ». *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 5 (5): 343-54. <https://doi.org/10.1038/nrm1366>.

Simon, M.C., D. Ramirez-Bergeron, F. Mack, C.-J. Hu, Y. Pan, et K. Mansfield. 2002. « Hypoxia, HIFs, and Cardiovascular Development ». *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 67 (0): 127-32. <https://doi.org/10.1101/sqb.2002.67.127>.

Skuli, Nicolas, Liping Liu, Anja Runge, Tao Wang, Lijun Yuan, Sunny Patel, Luisa Iruela-Arispe, M. Celeste Simon, et Brian Keith. 2009. « Endothelial Deletion of Hypoxia-Inducible Factor-2 α (HIF-2 α) Alters Vascular Function and Tumor Angiogenesis ». *Blood* 114 (2): 469-77. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-193581>.

Steinberger, Kayla J., et Timothy D. Eubank. 2023. « The Underexplored Landscape of Hypoxia-Inducible Factor 2 Alpha and Potential Roles in Tumor Macrophages: A Review ». *Oxygen* 3 (1): 45-76. <https://doi.org/10.3390/oxygen3010005>.

Tella, Sri Harsha, David Taïeb, et Karel Pacak. 2017. « HIF-2alpha: Achilles' Heel of Pseudohypoxic Subtype Paraganglioma and Other Related Conditions ». *European Journal of Cancer* 86 (novembre): 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.023>.

Tian, H, S L McKnight, et D W Russell. 1997. « Endothelial PAS Domain Protein 1 (EPAS1), a Transcription Factor Selectively Expressed in Endothelial Cells. » *Genes & Development* 11 (1): 72-82. <https://doi.org/10.1101/gad.11.1.72>.

Tissot Van Patot, Martha C., et Max Gassmann. 2011. « Hypoxia: Adapting to High Altitude by Mutating *EPAS-1*, the Gene Encoding HIF-2 α ». *High Altitude Medicine & Biology* 12 (2): 157-67. <https://doi.org/10.1089/ham.2010.1099>.

Toledo, Rodrigo A, Camilo Jimenez, Gustavo Armaiz-Pena, Carlota Arenillas, Jaime Capdevila, et Patricia L M Dahia. 2023. « Hypoxia-Inducible Factor 2 Alpha (HIF2 α) Inhibitors: Targeting Genetically Driven Tumor Hypoxia ». *Endocrine Reviews* 44 (2): 312-22. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac025>.

Wallace, Eli M., James P. Rizzi, Guangzhou Han, Paul M. Wehn, Zhaodan Cao, Xinlin Du, Tzuling Cheng, et al. 2016. « A Small-Molecule Antagonist of HIF2 α Is Efficacious in Preclinical Models of Renal Cell Carcinoma ». *Cancer Research* 76 (18): 5491-5500. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0473>.

Wei, Wei, et Xiao Dan Yu. 2007. « Hypoxia-Inducible Factors: Crosstalk between Their Protein Stability and Protein Degradation ». *Cancer Letters* 257 (2): 145-56. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2007.08.009>.

Xiong, Qiuxia, Baiyang Liu, Mingxia Ding, Jumin Zhou, Cuiping Yang, et Yongbin Chen. 2020. « Hypoxia and Cancer Related Pathology ». *Cancer Letters* 486 (août): 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.05.002>.

Yang, Yongguang, Weifeng Chen, Weiheng Mai, et Yi Gao. 2022. « HIF-2 α regulates proliferation, invasion, and metastasis of hepatocellular carcinoma cells via VEGF/Notch1 signaling axis after insufficient radiofrequency ablation ». *Frontiers in Oncology* 12 (septembre): 998295. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.998295>.

Zimmer, Michael, Darrell Doucette, Naila Siddiqui, et Othon Iliopoulos. 2004. « Inhibition of Hypoxia-Inducible Factor Is Sufficient for Growth Suppression of VHL $-/-$ Tumors ». *Molecular Cancer Research* 2 (2): 89-95. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.89.2.2>.

Abd, Genevieve M., Madison C. Laird, Jennifer C. Ku, et Yong Li. 2023. « Hypoxia-induced cancer cell reprogramming: a review on how cancer stem cells arise ». *Frontiers in Oncology* 13 (août): 1227884. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1227884>.

Albadari, Najah, Shanshan Deng, et Wei Li. 2019. « The Transcriptional Factors HIF-1 and HIF-2 and Their Novel Inhibitors in Cancer Therapy ». *Expert Opinion on Drug Discovery* 14 (7): 667-82. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1613370>.

Arimura, H. 1975. « Correlation between Molecular Size and Interferon- Inducing Activity of Poly I:C ». *Acta Virologica* 19 (6): 457-66.

Barrett, J C, et R W Wiseman. 1987. « Cellular and Molecular Mechanisms of Multistep Carcinogenesis: Relevance to Carcinogen Risk Assessment. » *Environmental Health Perspectives* 76 (décembre): 65-70. <https://doi.org/10.1289/ehp.877665>.

Basu, Ashis. 2018. « DNA Damage, Mutagenesis and Cancer ». *International Journal of Molecular Sciences* 19 (4): 970. <https://doi.org/10.3390/ijms19040970>.

Bergers, Gabriele, et Laura E. Benjamin. 2003. « Tumorigenesis and the Angiogenic Switch ». *Nature Reviews Cancer* 3 (6): 401-10. <https://doi.org/10.1038/nrc1093>.

Bielenberg, Diane R., et Bruce R. Zetter. 2015. « The Contribution of Angiogenesis to the Process of Metastasis ». *The Cancer Journal* 21 (4): 267-73. <https://doi.org/10.1097/PPO.000000000000138>.

Bocian-Jastrzębska, Agnes, Anna Malczewska-Herman, et Beata Kos-Kudła. 2023. « Role of Leptin and Adiponectin in Carcinogenesis ». *Cancers* 15 (17): 4250. <https://doi.org/10.3390/cancers15174250>.

- Bose, K. S., et R. H. Sarma. 1975. « Delineation of the Intimate Details of the Backbone Conformation of Pyridine Nucleotide Coenzymes in Aqueous Solution ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 66 (4): 1173-79. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(75\)90482-9](https://doi.org/10.1016/0006-291x(75)90482-9).
- Brown, Joel S., Sarah R. Amend, Robert H. Austin, Robert A. Gatenby, Emma U. Hammarlund, et Kenneth J. Pienta. 2023. « Updating the Definition of Cancer ». *Molecular Cancer Research* 21 (11): 1142-47. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>.
- Bruneau, Antoine, Minh-Tam Baylatry, Anne Christine Joly, et Harry Sokol. 2018. « Le microbiote intestinal: quels impacts sur la carcinogénèse et le traitement du cancer colorectal ? » *Bulletin du Cancer* 105 (1): 70-80. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.10.025>.
- Brunner, Julia S., et Lydia W. S. Finley. 2023. « Metabolic Determinants of Tumour Initiation ». *Nature Reviews Endocrinology* 19 (3): 134-50. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00773-5>.
- Chanut, Romain, et Virginie Petrilli. 2019. « Détection de l'ADN cytosolique par la voie cGAS-STING: De l'immunité innée vers le contrôle de la tumorigénèse ». *médecine/sciences* 35 (6-7): 527-34. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019095>.
- Choudhry, Hani, et Adrian L. Harris. 2018. « Advances in Hypoxia-Inducible Factor Biology ». *Cell Metabolism* 27 (2): 281-98. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.10.005>.
- Coussy, F., L. Teixeira, S. Giacchetti, C. Cuvier, H. Hocini, et M. Espié. 2014. « Nouveautés sur les thérapies ciblées dans le cancer du sein ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 42 (11): 787-94. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2014.09.007>.
- De Guillebon, E., et E. Tartour. 2015. « Immunité antitumorale (mécanismes, immunoediting, immunosurveillance) ». *Oncologie* 17 (9): 337-44. <https://doi.org/10.1007/s10269-015-2542-z>.
- Dranoff, Glenn. 2004. « Cytokines in Cancer Pathogenesis and Cancer Therapy ». *Nature Reviews Cancer* 4 (1): 11-22. <https://doi.org/10.1038/nrc1252>.
- Dudley, Andrew C., et Arjan W. Griffioen. 2023. « Pathological Angiogenesis: Mechanisms and Therapeutic Strategies ». *Angiogenesis* 26 (3): 313-47. <https://doi.org/10.1007/s10456-023-09876-7>.
- Dunn, Gavin P., Allen T. Bruce, Hiroaki Ikeda, Lloyd J. Old, et Robert D. Schreiber. 2002. « Cancer Immunoediting: From Immunosurveillance to Tumor Escape ». *Nature Immunology* 3 (11): 991-98. <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>.

Chapitre 5. Bibliographie

Fedele, A. O. 2002. « Regulation of Gene Expression by the Hypoxia-Inducible Factors ». *Molecular Interventions* 2 (4): 229-43. <https://doi.org/10.1124/mi.2.4.229>.

Fiddian-Green, R. G., et W. Silen. 1975. « Mechanisms of Disposal of Acid and Alkali in Rabbit Duodenum ». *The American Journal of Physiology* 229 (6): 1641-48. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1975.229.6.1641>.

Finn, Olivera J. 2018. « A Believer's Overview of Cancer Immunosurveillance and Immunotherapy ». *The Journal of Immunology* 200 (2): 385-91. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701302>.

Frederick Wheelock, E., Kent J. Weinhold, et Judith Levich. 1981. « The Tumor Dormant State ». In *Advances in Cancer Research*, 34:107-40. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0065-230X\(08\)60240-7](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(08)60240-7).

Gerstberger, Stefanie, Qingwen Jiang, et Karuna Ganesh. 2023a. « Metastasis ». *Cell* 186 (8): 1564-79. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.003>.

———. 2023b. « Metastasis ». *Cell* 186 (8): 1564-79. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.003>.

Gottesman, Michael M., Tito Fojo, et Susan E. Bates. 2002. « Multidrug Resistance in Cancer: Role of ATP-Dependent Transporters ». *Nature Reviews Cancer* 2 (1): 48-58. <https://doi.org/10.1038/nrc706>.

Graeber, Thomas G., Cynthia Osmanian, Tyler Jacks, David E. Housman, Cameron J. Koch, Scott W. Lowe, et Amato J. Giaccia. 1996. « Hypoxia-Mediated Selection of Cells with Diminished Apoptotic Potential in Solid Tumours ». *Nature* 379 (6560): 88-91. <https://doi.org/10.1038/379088a0>.

Greer, Samantha N, Julie L Metcalf, Yi Wang, et Michael Ohh. 2012. « The Updated Biology of Hypoxia-Inducible Factor: The Updated Biology of HIF ». *The EMBO Journal* 31 (11): 2448-60. <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.125>.

Gross, Emilie, John B. Sunwoo, et Jack D. Bui. 2013. « Cancer Immunosurveillance and Immunoediting by Natural Killer Cells ». *The Cancer Journal* 19 (6): 483-89. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000005>.

Hadem, Khetbadei Lysinia Hynniewta, Rajeshwar Nath Sharan, et Lakhan Kma. 2014. « Inhibitory Potential of Methanolic Extracts of Aristolochia Tagala and Curcuma Caesia on Hepatocellular Carcinoma Induced by Diethylnitrosamine in BALB/c Mice ». *Journal of Carcinogenesis* 13: 7. <https://doi.org/10.4103/1477-3163.133520>.

Chapitre 5. Bibliographie

Hamadeh, Randah, Saif Borgan, et Abla Sibai. 2017. « Cancer Research in the Arab World: A review of publications from seven countries between 2000–2013 ». *Sultan Qaboos University Medical Journal*, juin, e147-154. <https://doi.org/10.18295/squmj.2016.17.02.003>.

Hanahan, Douglas, et Robert A. Weinberg. 2011a. « Hallmarks of Cancer: The Next Generation ». *Cell* 144 (5): 646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.

———. 2011b. « Hallmarks of Cancer: The Next Generation ». *Cell* 144 (5): 646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.

———. 2011c. « Hallmarks of Cancer: The Next Generation ». *Cell* 144 (5): 646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.

Isoun, T. T. 1975a. « The Histopathology of Experimental Disease Produced in Mice Infected with *Trypanosoma Vivax* ». *Acta Tropica* 32 (3): 267-72.

———. 1975b. « The Histopathology of Experimental Disease Produced in Mice Infected with *Trypanosoma Vivax* ». *Acta Tropica* 32 (3): 267-72.

Jayr, Christian, et Jane Muret. 2010. « Mécanismes de l'oncogénèse et principe des traitements anticancéreux: implication pour l'anesthésiste ». *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* 14 (6): 347-66. <https://doi.org/10.1016/j.pratan.2010.10.016>.

Kim, Ryungsa. 2007. « Cancer Immunoediting: From Immune Surveillance to Immune Escape ». In *Cancer Immunotherapy*, 9-27. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-012372551-6/50066-3>.

Kiselev, A. F. 1975. « [Participation of feldshers and midwives in the secret and partisan activities during the great patriotic war] ». *Fel'dsher I Akusherka* 40 (9): 3-6.

Kontomanolis, Emmanuel N., Antonios Koutras, Athanasios Syllaios, Dimitrios Schizas, Aikaterini Mastoraki, Nikolaos Gampis, Michail Diakosavvas, et al. 2020. « Role of Oncogenes and Tumor-Suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review ». *Anticancer Research* 40 (11): 6009-15. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14622>.

Kubick, Bradley J., Xiyang Fan, Acacia Crouch, Riley McCarthy, et Dennis R. Roop. 2020. « Tracing the Equilibrium Phase of Cancer Immunoediting in Epidermal Neoplasms via Longitudinal Intravital Imaging ». *Journal of Investigative Dermatology* 140 (4): 891-900.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.08.446>.

Lan, Xinyan, Jun Zhao, Chunjing Song, Qiuxiang Yuan, et Xiaojun Liu. 2019. « TRPM8 Facilitates Proliferation and Immune Evasion of Esophageal Cancer Cells ». *Bioscience Reports* 39 (10): BSR20191878. <https://doi.org/10.1042/BSR20191878>.

Chapitre 5. Bibliographie

- Lazebnik, Yuri. 2010. « What Are the Hallmarks of Cancer? » *Nature Reviews Cancer* 10 (4): 232-33. <https://doi.org/10.1038/nrc2827>.
- Li, Yanping, Xiao-Xin Sun, David Z. Qian, et Mu-Shui Dai. 2020. « Molecular Crosstalk Between MYC and HIF in Cancer ». *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 8 (novembre): 590576. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.590576>.
- Liu, Shaochuan, Qian Sun, et Xiubao Ren. 2023. « Novel Strategies for Cancer Immunotherapy: Counter-Immunoediting Therapy ». *Journal of Hematology & Oncology* 16 (1): 38. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01430-8>.
- Liu, Zhen-Ling, Huan-Huan Chen, Li-Li Zheng, Li-Ping Sun, et Lei Shi. 2023. « Angiogenic Signaling Pathways and Anti-Angiogenic Therapy for Cancer ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 8 (1): 198. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01460-1>.
- Longley, Db, et Pg Johnston. 2005. « Molecular Mechanisms of Drug Resistance ». *The Journal of Pathology* 205 (2): 275-92. <https://doi.org/10.1002/path.1706>.
- Lussier, Danielle M., et Robert D. Schreiber. 2016. « Cancer Immunosurveillance: Immunoediting ». In *Encyclopedia of Immunobiology*, 396-405. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374279-7.17001-8>.
- Manus, Jean-Marie. 2020. « Lutte contre le cancer : bilan chiffré ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2020 (525): 10. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30247-1](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30247-1).
- Martin, P.-M., C. Dussert, et L.H. Ouafik. 2010. « Stroma : partenaire actif mais sous-estimé de la tumorigenèse, « quand le dialogue remplace le monologue »: Interactions entre les cellules tumorales et leur microenvironnement tissulaire ». *Oncologie* 12 (5-6): 303-21. <https://doi.org/10.1007/s10269-010-1892-9>.
- McAlpine, Heidi, Lynette Joubert, Fernando Martin-Sanchez, Mark Merolli, et Katharine J. Drummond. 2015. « A Systematic Review of Types and Efficacy of Online Interventions for Cancer Patients ». *Patient Education and Counseling* 98 (3): 283-95. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2014.11.002>.
- McPhie, P. 1975. « The Origin of the Alkaline Inactivation of Pepsinogen ». *Biochemistry* 14 (24): 5253-56. <https://doi.org/10.1021/bi00695a003>.
- Monier, Roger. 2008. « Nouveautés en cancérogenèse ». *Comptes Rendus Biologies* 331 (2): 101-3. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2006.07.011>.
- Myllyharju, J. 2013. « Prolyl 4-hydroxylases, Master Regulators of the Hypoxia Response ». *Acta Physiologica* 208 (2): 148-65. <https://doi.org/10.1111/apha.12096>.

« [No title found] ». s. d. *Batna Journal of Medical Sciences (BJMS)*.

Occhiuto, Christopher J., Jessica A. Moerland, Ana S. Leal, Kathleen A. Gallo, et Karen T. Liby. 2023. « The Multi-Faceted Consequences of NRF2 Activation throughout Carcinogenesis ». *Molecules and Cells* 46 (3): 176-86. <https://doi.org/10.14348/molcells.2023.2191>.

Pernot, S., et J. Taieb. 2015. « Immunothérapie anticancéreuse et cancers digestifs ». *Côlon & Rectum* 9 (4): 201-9. <https://doi.org/10.1007/s11725-015-0606-2>.

Pitot, Henry C. 1993. « The Molecular Biology of Carcinogenesis ». *Cancer* 72 (S3): 962-70. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930801\)72:3+<962::AID-CNCR2820721303>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930801)72:3+<962::AID-CNCR2820721303>3.0.CO;2-H).

Pitot, Henry C., et Yvonne P. Dragan. 1991. « Facts and Theories Concerning the Mechanisms of Carcinogenesis ». *The FASEB Journal* 5 (9): 2280-86. <https://doi.org/10.1096/fasebj.5.9.1860619>.

Poon, Evon, Adrian L. Harris, et Margaret Ashcroft. 2009. « Targeting the Hypoxia-Inducible Factor (HIF) Pathway in Cancer ». *Expert Reviews in Molecular Medicine* 11 (août): e26. <https://doi.org/10.1017/S1462399409001173>.

Pouyssegur, J., E. Berra, E. Benizri, F. Dayan, A. Ginouvès, N. Mazure, et D. Roux. 2004. « Hypoxie et croissance tumorale ». *Journal de Radiologie* 85 (9): 1375. [https://doi.org/10.1016/S0221-0363\(04\)77216-9](https://doi.org/10.1016/S0221-0363(04)77216-9).

Ratcliffe, Peter J. 2007. « HIF-1 and HIF-2: Working Alone or Together in Hypoxia? » *Journal of Clinical Investigation* 117 (4): 862-65. <https://doi.org/10.1172/JCI31750>.

Roshani, Zahra, Ahmad Ali Akbari Kamrani, Mohsen Shati, et Robab Sahaf. 2016. « Prevalence of Types of Cancers in the Elderly Covered by Insurance of the Islamic Republic of Iran Broadcasting Company in 2015 - Comparison with Younger Groups ». *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 17 (sup3): 269-73. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.S3.269>.

Saintigny, Pierre, Jean-Philippe Foy, Anthony Ferrari, Philippe Cassier, Alain Viari, et Alain Puisieux. 2017. « Apport et défis des Big Data en cancérologie ». *Bulletin du Cancer* 104 (3): 281-87. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.10.020>.

Salem, Ahmed. 2023. « Hypoxia-Targeted Dose Painting in Radiotherapy ». *Seminars in Radiation Oncology* 33 (3): 298-306. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2023.03.009>.

Chapitre 5. Bibliographie

Sartor, Francesca, Borja Ferrero-Bordera, Jeffrey Haspel, Markus Sperandio, Paul M. Holloway, et Martha Morrow. 2024. « Circadian Clock and Hypoxia ». *Circulation Research* 134 (6): 618-34. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.323518>.

Schito, Luana, et Sergio Rey-Keim. 2023. « Hypoxia Signaling and Metastatic Progression ». *Seminars in Cancer Biology* 97 (décembre): 42-49. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.11.001>.

Schreiber, Robert D., Lloyd J. Old, et Mark J. Smyth. 2011. « Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion ». *Science* 331 (6024): 1565-70. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>.

Semenza, Gregg L. 2012. « Hypoxia-Inducible Factors: Mediators of Cancer Progression and Targets for Cancer Therapy ». *Trends in Pharmacological Sciences* 33 (4): 207-14. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.01.005>.

Shahi, Parham Khosravi, et Israel Fernández Pineda. 2008. « Tumoral Angiogenesis: Review of the Literature ». *Cancer Investigation* 26 (1): 104-8. <https://doi.org/10.1080/07357900701662509>.

Shuel, Sian L. 2022. « Therapies Ciblées Contre Le Cancer: Perles Cliniques à l'intention Des Soins Primaires ». *Canadian Family Physician* 68 (7): e199-203. <https://doi.org/10.46747/cfp.6807e199>.

Smyth, Mark J., Gavin P. Dunn, et Robert D. Schreiber. 2006. « Cancer Immunosurveillance and Immunoediting: The Roles of Immunity in Suppressing Tumor Development and Shaping Tumor Immunogenicity ». In *Advances in Immunology*, 90:1-50. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(06\)90001-7](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(06)90001-7).

Sonnenschein, Carlos, et Ana M. Soto. 2008. « Theories of Carcinogenesis: An Emerging Perspective ». *Seminars in Cancer Biology* 18 (5): 372-77. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2008.03.012>.

Soucek, Laura, Jonathan R. Whitfield, Nicole M. Sodik, Daniel Massó-Vallés, Erika Serrano, Anthony N. Karnezis, Lamorna Brown Swigart, et Gerard I. Evan. 2013. « Inhibition of Myc Family Proteins Eradicates KRas-Driven Lung Cancer in Mice ». *Genes & Development* 27 (5): 504-13. <https://doi.org/10.1101/gad.205542.112>.

Teng, Michele W.L., Michael H. Kershaw, et Mark J. Smyth. 2013. « Cancer Immunoediting ». In *Cancer Immunotherapy*, 85-99. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394296-8.00007-5>.

Chapitre 5. Bibliographie

- Tominaga, Y., et Y. Tsujisaka. 1975. « Purification and Some Enzymatic Properties of the Chitosanase from Bacillus R-4 Which Lyses Rhizopus Cell Walls ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 410 (1): 145-55. [https://doi.org/10.1016/0005-2744\(75\)90215-6](https://doi.org/10.1016/0005-2744(75)90215-6).
- Tredan, O., C. M. Galmarini, K. Patel, et I. F. Tannock. 2007. « Drug Resistance and the Solid Tumor Microenvironment ». *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 99 (19): 1441-54. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm135>.
- Tubiana, Maurice. 2008a. « Généralités sur la cancérogenèse ». *Comptes Rendus Biologies* 331 (2): 114-25. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2007.03.003>.
- . 2008b. « Généralités sur la cancérogenèse ». *Comptes Rendus Biologies* 331 (2): 114-25. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2007.03.003>.
- Vesely, Matthew D., Michael H. Kershaw, Robert D. Schreiber, et Mark J. Smyth. 2011. « Natural Innate and Adaptive Immunity to Cancer ». *Annual Review of Immunology* 29 (1): 235-71. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101324>.
- Wang, Maonan, Jingzhou Zhao, Lishen Zhang, Fang Wei, Yu Lian, Yingfeng Wu, Zhaojian Gong, et al. 2017. « Role of Tumor Microenvironment in Tumorigenesis ». *Journal of Cancer* 8 (5): 761-73. <https://doi.org/10.7150/jca.17648>.
- Webb, James D., Mathew L. Coleman, et Christopher W. Pugh. 2009. « Hypoxia, Hypoxia-Inducible Factors (HIF), HIF Hydroxylases and Oxygen Sensing ». *Cellular and Molecular Life Sciences* 66 (22): 3539-54. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0147-7>.
- Weinberg, R. A. 1994. « Oncogenes and Tumor Suppressor Genes ». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 44 (3): 160-70. <https://doi.org/10.3322/canjclin.44.3.160>.
- Weinberg, Robert A. 1991. « Tumor Suppressor Genes ». *Science* 254 (5035): 1138-46. <https://doi.org/10.1126/science.1659741>.
- Weinberg, Robert A, et Robert A. Weinberg. 2006. *The Biology of Cancer*. 0 éd. W.W. Norton & Company. <https://doi.org/10.1201/9780203852569>.
- Wicks, Elizabeth E., et Gregg L. Semenza. 2022. « Hypoxia-Inducible Factors: Cancer Progression and Clinical Translation ». *Journal of Clinical Investigation* 132 (11): e159839. <https://doi.org/10.1172/JCI159839>.
- Wiesmann, U. N., S. DiDonato, et N. N. Herschkowitz. 1975. « Effect of Chloroquine on Cultured Fibroblasts: Release of Lysosomal Hydrolases and Inhibition of Their Uptake ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 66 (4): 1338-43. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(75\)90506-9](https://doi.org/10.1016/0006-291x(75)90506-9).

Chapitre 5. Bibliographie

Wigerup, Caroline, Sven Pålman, et Daniel Bexell. 2016. « Therapeutic Targeting of Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factors in Cancer ». *Pharmacology & Therapeutics* 164 (août): 152-69. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.009>.

Wilkinson, Anna N., et Nureen Sumar. 2022. « Principes de Base de La Chimiothérapie à l'intention Des Médecins de Famille ». *Canadian Family Physician* 68 (1): e5-9. <https://doi.org/10.46747/cfp.6801e5>.

Yang, Yanru, Jingyu Guo, Mingyang Li, Guangxin Chu, Hai Jin, Jing Ma, et Qingge Jia. 2024. « Cancer Stem Cells and Angiogenesis ». *Pathology - Research and Practice* 253 (janvier): 155064. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.155064>.

Yokota, Jun. 2000. « Tumor Progression and Metastasis ». *Carcinogenesis* 21 (3): 497-503. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.3.497>.