

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

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

Université Mohamed Seddik Ben Yahia -Jijel-

Faculté des Sciences de la Nature
et de la Vie

Département de Biologie Moléculaire et
Cellulaire



جامعة محمد الصديق بن يحيى -جيجل-

كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de Fin d'Etudes

Pour l'obtention du Diplôme de Master II en Biologie

Option : Sciences Pharmacologiques

Thème

**Effet de la Quercétine sur la réversion de la
Multidrug resistance (MDR) aux anticancéreux :
Revue bibliographique**

Membres du Jury :

Présidente : Dr. AZZOUZ W.

Examineur : Dr. LAHOUEL A.

Encadreur : Dr. KEBSA W.

Réalisé par :

- BOUAMIRA Lamy

- DEROUICHE Marwa

Année Universitaire : 2020 - 2021

Remerciements

Avant tout nous remercions "Allah" le tout puissant qui nous a donnés le courage, la volonté et la force pour accomplir ce travail. Merci de nous avoir éclairés le chemin de la réussite.

Nous adressons nos plus vifs remerciements à Mme KEBSA, notre encadreur, pour ses conseils scientifiques judicieux, son suivi et sa patience durant la réalisation de ce travail.

Nous sommes particulièrement reconnaissantes à Mme AZZOUZ, d'avoir accepté de présider notre jury et Mme LAHOUEL de bien vouloir accepter d'examiner ce mémoire.

Nos très spéciaux remerciements reviennent à nos familles pour leurs encouragements et leur soutien.

Finalement, nous remercions tous ceux ou celles qui ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire.

A vous tous, un grand Merci.

Dédicace

Grace à Dieu le tout puissant, j'ai achevé la réalisation de ce modeste travail que je tien très chaleureusement à le dédier à :

- ✓ *A l'âme pure de mon père, que Dieu lui fasse miséricorde.*
- ✓ *À ma chère famille, ma mère est mon soutien et ma force, mes chers frères et sœurs.*
 - ✓ *A tous mes chers professeurs.*
- ✓ *Aux compagnons de voyage, ma deuxième famille, qui a partagé ses moments avec moi, que Dieu les protège. Chacun en son nom et lieu : Salwa, Amal, Marwa, Yasmine, Noor Al-Huda, Masouda, Amira, Donia, Fatima, Sarah, Ahlam, Somaya, Maryam, Bahiya, Hadjar, Anfal, Karima, Fayza, Wissam, Solaf, Heba et Saïda... .*
 - ✓ *A ma collègue de travail Marwa.*
- ✓ *A tous les combattants de l'Union générale des étudiants libres (UGEL), les sœurs du Mossalla -Aïcha Oum Almouaminine.*
- ✓ *A tous ceux qui ont marqué ma vie, aimés de mon cœur et oubliés de ma plume.*
- ✓ *Je dédie ce travail à vous tous, et je demande à Dieu Tout-Puissant de nous guider vers ce qui est bon pour nous.*

Lamya

Dédicace

Grace à Dieu le tout puissant, j'ai achevé la réalisation de ce modeste travail que je tien très chaleureusement à le dédier à :

- ✓ *Ma mère chérie et mon père qui m'ont encouragé et soutenu tout au long de mes études et pour leurs patience que Dieu les protègent et les gardes pour moi.*
- ✓ *A mes adorables frères et sœurs : Rihab ; Omar ; Kawtar ; Malak*
 - ✓ *A tous mes chers professeurs.*
- ✓ *Et à mes très chères amis et camarades : Yasmine ; Selwa ; Lamia ; NourElhouda ; Amira ; Masouda ; Ahlam ; Amal ; Anfal ; Wahiba ; Assia ; Samia ; Besma ; Amira ; Abir ; Chadia ; Fatin ; Marwa ; Omaima ; Amina ; Samira ; Khawla ; Asma ; Nawal ; Merieme ; Sara ; Nihade ; Manal ; Hadjer ; Zyneb ; Soumia. . .*
- ✓ *A l'âme pure de ma tante, qui a tout le mérite de m'avoir aidé, que-Dieu la bénisse-*
 - ✓ *A mes grands-parents et toute ma famille.*
 - ✓ *A ma collègue de travail Lamia*
 - ✓ *A tous les combattants de l'Union générale des étudiants libres(UGEL), les sœurs du Mossalla -Aïcha Oum Almouaminine-, et l'équipe des Chabab Foor Irchade -jijel-*
- ✓ *A tous ceux qui ont oublié mes mémoires et qui n'ont pas été oubliés par ma mémoire*

Je vous dédie ce travail à tous et je vous souhaite une vie pleine de bonheur.

Marwa

Liste des abréviations	I
Liste des figures	II
Liste des tableaux	III
INTRODUCTION	1

CHAPITRE 1 : La résistance multidroge (MDR)

1. Définition	4
2. Mécanismes cellulaires de la résistance aux anticancéreux	4
2.1. Inactivation de l'agent anticancéreuse	5
2.2. Séquestration vésiculaire du médicament	6
2.3. Echappement à l'apoptose	6
2.4. Altération de la cible	9
2.5. Altération des mécanismes de réparation de l'ADN	9
2.6. Altération du transport transmembranaire.....	9
3. Les transporteurs ABC	10
4. La Pgp : Structure, localisation et mécanisme d'action	13
4.1. Définition et structure	13
4.2. Localisation et rôle de la Pgp	13
4.3. Mécanisme de transport par la Pgp	14
5. MRP1 et BCRP : Structure, rôle et implications pathologiques	15
6. Mécanismes de réversion de la résistance multidroge	17
6.1. Action directe sur le principe actif	17
6.2. Réduction de l'expression de la Pgp	17
7. Les inhibiteurs de la Pgp	18
7.1. Les modulateurs de première génération.....	18
7.2. Les modulateurs de deuxième génération	19
7.3. Les modulateurs de troisième génération.....	19

CHAPITRE 2 : La quercétine

1. Définition	22
2. Biodisponibilité et pharmacocinétique de la quercétine	23
3. Propriétés biochimiques et pharmacologiques la quercétine	25
3.1. Activité Anti-oxydante	25
3.2. Activité antivirale	28
3.3. Activité antibactérienne	28
3.4. Activité anti protozoaire	29
3.5. Activité anti-inflammatoire	29
4. Propriétés thérapeutiques de la quercétine	30
4.1. Activité anticancéreuse	30
4.2. Maladies cardiovasculaires	30
4.3. Le traitement de la maladie d'Alzheimer	31
4.4. Effet Antidiabétique et anti-obésité.....	31
5. Thérapie d'association de la quercétine avec d'autres médicaments	32
6. Toxicité	33

CHAPITRE 3 : Effet anti-MDR de la Quercétine

1. Les études <i>In vitro</i>	36
2. Etudes <i>In vivo</i>	45
3. Mécanismes de réversion de la MDR par la quercétine	52
3.1. Interaction entre la quercétine et la Pgp	52
3.2. La quercétine peut interagir avec le site de liaison de l'ATP ou le site de liaison du substrat	52
3.3. Interaction entre la quercétine et la MRP1	53
3.4. Interaction entre la quercétine et la BCRP	53
Conclusion et Perspectives	55
Références Bibliographiques	57

ABC: A TP-Binding-Cassette proteines

ADN: Acide désoxyribonucléique

Adr: Adriamycine

AIF: Apoptosis inducing factor

AKT: Protéine Kinase B

ATP: Adénosine Tri Phosphate

AUC: Aire sous courbe

BCL2: B-cell lymphoma 2

BCR: Breast Cancer Resistance

BCRP: Breast Cancer Resistance Protein

Caspase: Cysteine-dependent aspartate.

CDK: Cyclin Dependent Kinase

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer.

Cis : Cisplatine

CKI: Inhibiteur de CDK

Cmax: Concentration maximale

COX: Cyclooxygénase

CYC: cyclophosphamide

CYP: Cytochrome

CYP450: Cytochrome P450

DB: Daunorubicine

DD: Death Domain

DL50 : Dose Létale 50.

DNP-SG: 2,4-dinitrophényl-S-glutathion

Dox: Doxorubicin

DR: Death receptor

EGFR : Epidermal growth factor receptor.

FACS: fluorescence activated cell sorting

GSH: Glutathion

GST: Glutathion S-transférases

HSP: Heat Shock Protein

LOX: Lipoxygénase

LRP: Lung resistance-related protein

MDR: Multidrug resistance

MR: Multidrug Resistance

MRP: Multidrug resistance-associated protein

MTT: 3-(4,5-diméthyl-2-thiazolyl)-2,5-diphényl tétrazolium

MTX: Méthotrexate

MX: Mitoxantrone

Pgp: Glycoprotéine P

P53 : Tumor Protein 53

Que: Quercetine

ROS: Reactive oxygen species

TMD: TransMembrane Domains

TNF: Tumor necrosis factor

TOPO II: Topoisomérase II

TRAIL: Tumor necrosis factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand

Vcr: Vincristine

YB-1: Y-box bindingprotein

Figures	Titre	Page
Figure 01	Principaux mécanismes cellulaires de la résistance aux anti-cancéreux	5
Figure 02	Les voies intrinsèque et extrinsèque de l'apoptose.	7
Figure 03	Les voies de survies impliquées dans la cancérogenèse et leur impact sur la régulation de l'apoptose.	8
Figure 04	Principales structures de transporteurs ABC.	11
Figure 05	Médicaments anticancéreux substrats de la Pgp, MRP1 et BCRP.	12
Figure 06	Modèle de transport d'une molécule d'anthracycline par flip-flop.	15
Figure07	Structure de MRPI.	16
Figure 08	Les structures de quelque molécules de « première génération ».	18
Figure 09	Exemples des modulateurs de la 2ème génération.	19
Figure 10	Principaux flavonoides et terpenoides modulateur des transporteurs ABC.	20
Figure 11	Structure chimique de la quercétine.	22
Figure 12	Structure de la quercétine et leurs caractéristiques.	26
Figure 13	Modes d'action de la quercétine dans la cellule cérébrale.	27
Figure 14	Expressions de l'ARNm des transporteurs Pgp(A), BCRP (B) et MRP (C), dans les cellules BEL/5-FU.	37
Figure 15	Accumulation intracellulaire de la Rhodamine (Rh123) et de la Doxorubicine (Dox) réalisée par Cytométrie en flux. L'intensité de fluorescence indiquait la concentration intracellulaire de Rh123 et d'Adriamycine (Adr).	37
Figure 16	La quercétine reverse la résistance aux médicaments en activant la voie FZD7/ β -caténine dans les cellules de carcinome hépatocellulaire.	38
Figure 17	Mécanismes d'action de la quercétine dans la réversion de la multidrug résistance des cellules BEL/5-FU surexprimant ABCB1, ABCC1 et ABCC2, <i>via</i> le blocage de la voie de signalisation FZD7/ β -caténine.	38
Figure 18	Effet de Quercétine sur le taux de GSH dans les cellules leucémiques HL60 sensibles et résistantes HL60/VINC et HL60/MX2.	40
Figure 19	Activité de la caspase-3 et la caspase-8 dans des cellules leucémiques sensibles HL60 et résistantes HL60/VINC et HL60/MX2 après traitement par la Quercétine (Que) à la CI90=110Mm.	41
Figure 20	Mécanismes d'induction de l'apoptose des cellules résistantes par la quercétine.	41
Figure 21	La quercétine surmonte la résistance des cellules cancéreuses du côlon résistantes à la doxorubicine (SW620/Ad300) par inhibition du transporteur SLC1A5 (glutamine transporter solutesarrierfamily 1, member 5).	43
Figure 22	(a)- Le taux d'apoptose des cellules A549/Dox traitées avec différentes formulations de nanoparticules de cadre méta-organique Héparie/doxorubicine/quercétine (HM/Dox/Que) à la concentration de médicament de 2mg/ml pendant 48 h (Dox/Que ¹ /41, w/w). (b)- Les variations du cycle cellulaire des cellules A549/Dox traitées avec HM/Dox/Que pour différents intervalles de temps.	46
Figure 23	Analyse par Western blot des variations protéiques après que les cellules A549/Dox traitaient avec différentes formulations de nanoparticules HM/Dox/Que pendant 48 h.	46
Figure 24	Effet inhibiteur de la Quercétine (Que) sur l'expression protéique des gènes ABCG2, MDR-1 et P-Hsp27 et amélioration de l'apoptose dans les DRSP.	47
Figure 25	Illustration schématique de l'approche pour surmonter la MDR par les liposomes Dox/Que BPL.	48
Figure 26	Evaluation du niveau d'expression de la Pgp <i>in vivo</i> des différents groupes traités par la doxorubicine (Dox) avec la quercétine (Que).	48
Figure 27	Le taux d'inhibition et le volume tumoral chez des souris nudes portant des cellules MCF- 7/Adr	49
Figure 28	Effet inhibiteur de la quercétine sur les activités du CYP3A4 (A) et de la Pgp (B)	50

Tableaux	Titre	Page
Tableau 01	Classification des transporteurs ABC et localisations tissulaires	12
Tableau 02	Teneur en équivalent quercétine de quelques fruits et légumes	23
Tableau 03	Effet de la quercétine sur la sensibilité in vitro aux médicaments anticancéreux des cellules MDR	39
Tableau 04	Paramètres pharmacocinétiques après administration de la doxorubicine (50 mg/kg) en présence ou absence (contrôle) de quercétine	50
Tableau 05	Anciennes études montrant le potentiel anti-mdr de la quercétine in vivo et in vitro.	51

Introduction

Le cancer est l'une des maladies non transmissibles les plus courantes et l'une des principales causes de décès dans le monde, il comprend un groupe de maladies caractérisées par une croissance cellulaire anormale et incontrôlable. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de décès par cancer dans le monde est estimé à 12 millions en 2030 contre environ 10 millions enregistré en 2020. L'Algérie dénombre à partir de 2025 plus de 60 000 nouveaux cas contre 58 418 nouveaux cas et plus de 32 802 de décès enregistrés en 2020 (**GLOBOCAN, 2020**).

Les traitements anticancéreux actuels comprennent : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie qui reste l'une des approches les plus largement utilisées, bien que de nombreux types de cancer soient curables avec des agents chimiothérapeutiques cytotoxiques, une résistance aux médicaments se développe parfois contre eux et devient ainsi inefficace (**Hamed et al., 2019**). Le développement d'une résistance simultanée à plusieurs médicaments, de structures chimiques distinctes, de mécanismes d'action différents et de cibles différentes, est connu sous le nom de résistance multidrug (MDR) facteur le plus significatif d'échec de la chimiothérapie anticancéreuse (**Dallavalle et al., 2020**).

Ce phénotype MDR est caractérisé par la surexpression des transporteurs ABC ou transporteurs à cassettes liant l'ATP (ATP Binding Cassette en anglais). Ces transporteurs ABC forment un vaste ensemble de protéines transmembranaires dont le rôle est le transport unidirectionnel de part et d'autre de la membrane cytoplasmique de diverses substances (médicaments, ions, stéroïdes, macromolécules...). Ils utilisent l'hydrolyse de l'ATP comme source d'énergie pour ce transport et libèrent un groupement phosphate et de l'ADP. Ce phénotype MDR est souvent associé à l'efflux des médicaments en dehors des cellules cancéreuses, qui peut être causé par la surexpression des protéines de résistance pléiotropique tel que la glycoprotéine P ou (Pgp) qui agit comme une pompe d'efflux de médicament dépendant de l'ATP et peut évacuer les agents anticancéreux et donc réduit leurs niveaux intracellulaire (**Zheng et al., 2021**).

Le développement des inhibiteurs de la Pgp a conduit à la troisième génération cependant la plupart d'entre eux ont donné des résultats décevants en raison de leur toxicité élevée ou de son effet inhibiteur non spécifique (**Hussain et al., 2016**). À ce jour, aucun médicament n'a été approuvé pour inhiber la MDR et restaurer l'efficacité de la chimiothérapie. Par conséquent, le développement des inhibiteurs de la Pgp semble donc une voie intéressante

à explorer pour améliorer la thérapeutique de nombreuses pathologies tumorales chez l'homme (**Daglioglu et al., 2017**).

Il est bien connu aujourd'hui que les produits naturels issus de plantes tels que les polyphénols sont des modulateurs hautement efficaces de la MDR. Ils représentent un groupe important de candidats médicaments anti-tumoraux pour le traitement des cancers résistants (**Zhang et al., 2016 ; Hamed et al., 2019**).

La quercétine (Que) est un flavonol de la classe des flavonoïdes, se trouve en grande partie dans de nombreux légumes et fruits, tels que les oignons, le brocoli, les pommes, les raisins et diverses baies. Cet agent est l'un des antioxydants les plus actifs phytochimiquement, il présente des propriétés antitumorales contre les tumeurs hématologiques et solides démontrées dans de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* et est considéré comme candidat médicament prometteur dans les essais cliniques en cours. Il est considéré également comme chimiosensibilisateur potentiel en clinique et un modulateur efficace de la MDR (**Maruszewska et al., 2021**).

Ceci nous a amené à nous pencher sur la recherche de l'effet de la quercétine sur la réversion de la MDR et ses principaux mécanismes d'actions et ce à travers l'analyse des données bibliographiques le concernant. Pour cela, nous avons structuré ce mémoire en trois chapitres :

Dans le premier chapitre nous avons abordé des généralités sur la multidrugue résistance, les mécanismes de résistance aux médicaments dans le cancer, les transporteurs ABC (Pgp, MRP, BCRP), mécanismes de la réversion de la MDR et autres approches.

Le deuxième chapitre présente des données sur la quercétine ; définition et structure chimique, pharmacocinétique et toxicité. Ainsi que les propriétés pharmacologiques et les cibles moléculaires de ce flavonol.

Au cours du dernier chapitre, nous avons évoqué une analyse critique des données bibliographiques concernant l'effet de la quercétine dans la réversion de la MDR médiée par la Pgp, en indiquant ses mécanismes d'action *in vitro* et *in vivo*.

Chapitre 1.
La multidrogue résistance
MDR

Au cours des cinq dernières décennies, l'utilisation de médicaments anticancéreux est devenue l'un des moyens les plus importants de contrôler les maladies malignes. Cependant, l'émergence d'une résistance aux médicaments dans de nombreux cas rend les agents chimiothérapeutiques actuellement disponibles inefficaces. Les causes d'échecs des chimiothérapies sont multiples, la principale étant une résistance intrinsèque de la cellule tumorale ; appelée résistance pléiotropique aux médicaments ou résistance multidrogue ou (MDR; multidrug resistance) (**Hamed et al., 2019**).

1. Définition

La résistance multidrogue (MDR) a été décrite pour la première fois par Biedler et Riehm en 1970. Le phénomène MDR, a été mis en évidence par l'observation des lignées tumorales animales exposées de façon continue et prolongée à des doses croissantes d'un cytostatique. Ils ont constaté que les lignées étaient devenues d'emblée résistantes à d'autres cytostatiques auxquelles elles étaient exposées pour la première fois (**Biedler et al., 1970**).

La multi-chimiorésistance (MDR) est définie comme étant une résistance croisée, étendue à des cytotoxiques de famille et de mode d'action divers. Les cellules tumorales de phénotype MDR accumulent beaucoup moins de drogues cytotoxiques que les cellules sensibles, ce qui, le plus souvent, semble dû à un efflux accru des drogues vers le milieu extracellulaire. La concentration intracellulaire en agents anticancéreux reste ainsi en dessous d'une concentration pharmacologiquement efficace (**Hamed et al., 2019 ; Ahmed et al., 2020**).

Deux formes distinctes de chimiorésistance MDR sont connues dans la pratique clinique ; le phénotype « *intrinsèque ou innée* » qui est présent dans les cellules tumorales avant l'exposition aux médicaments et le phénotype « *acquis ou extrinsèque* » qui se développe chez les cellules cancéreuses suite à un traitement de chimiothérapie, cette résistance est le reflet de l'adaptation des cellules au traitement par différents mécanismes (**Gottesman, 2002; Quintieri et al., 2007**).

2. Mécanismes cellulaires de la résistance aux anticancéreux

Les traitements anticancéreux disponibles pour les patients comprennent la chimiothérapie, la radiothérapie, la chirurgie, l'immunothérapie ou une combinaison de ceux-ci. Bien que de nombreux types de cancers puissent être guéris avec des agents

cytotoxiques de chimiothérapie, une chimiorésistance contre des agents thérapeutiques cancéreux se développe parfois (Gottesman et al., 2002; Nie et al., 2016).

Les principaux mécanismes moléculaires de la de résistances aux agents cytotoxiques sont multiples. Les plus importants sont les suivants :

- Altération du médicament (métabolisme), ou de son transport cellulaire *via* les transporteurs ABC tel que la pgp, MRP et BCRP (efflux, séquestration,).
- Altération de la cible du médicament (qualitative ou quantitative)
- Altération des systèmes de réparation des dommages à l'ADN
- Echappement à l'apoptose
- Activation de voies pro-survie
- Activation des voies de réponse adaptative au médicament.

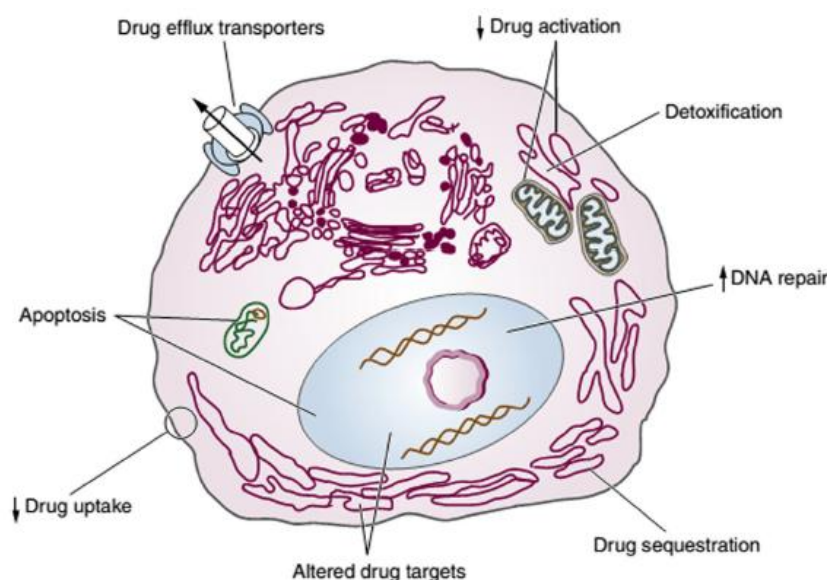


Figure 1. Principaux mécanismes cellulaires de la résistance aux anti-cancéreux (Chai et al., 2010).

2.1. Inactivation de l'agent anticancéreux

La détoxication intracellulaire d'agents anticancéreux par l'intermédiaire du métabolisme du glutathion (GSH) est l'un des mécanismes de résistance des cancers aux chimiothérapies. La conjugaison du glutathion à des substrats électrophiles ($RX + \text{glutathion HX} + R\text{-S-glutathion}$) est catalysée par les glutathion S-transférases (GSTs) (Sheehan et al 2001 ; Markman et al., 2013).

Les GST sont des enzymes métaboliques classiques de phase II, qui peuvent être cytosoliques, mitochondriales ou microsomales. Ils peuvent détoxifier les xénobiotiques via la conjugation du GSH réduit avec le centre électrophile d'un large spectre de molécules hydrophiles endogènes et exogènes qui peuvent réagir avec des composants cellulaires tels que l'ADN. Ils sont exprimées dans de nombreux tissus normaux dont l'estomac, l'intestin, le cerveau, le cœur, le foie, le pancréas, le sein, le rein et la peau (Sheehan et al 2001 ; Markman et al., 2013).

L'activité des GSTs, ainsi que la quantité de GSH, sont fréquemment augmentées dans les cellules cancéreuses. Cette augmentation de l'activité des GSTs est notamment impliquée dans la résistance aux alkylants et plus particulièrement aux sels de platine (Khunweeraphong et al., 2021).

2.2. Séquestration vésiculaire du médicament

Ce mécanisme de séquestration lysosomiale des agents cytotoxiques peut faire intervenir des transporteurs impliqués dans la multi-résistance tels que la Pgp et les MRP. Ils agissent en emprisonnant les composés cytotoxiques et permettraient leur élimination cellulaire. Une autre protéine appelée « Lung Resistance Related Protein » est détectée dans les membranes vésiculaires et lysosomiales des cellules résistantes aux agents anticancéreux. Leur localisation dans le cytoplasme et aussi dans la membrane nucléaire suggère qu'elles puissent être impliquées dans le transport nucléocytoplasmique (Alame, 2009).

Les agents anti-cancéreux lipophiles présentent des caractéristiques de base faible (vincalcoïdes notamment, mais aussi sunitinib et antracyclines) peuvent traverser librement les membranes, y compris lysosomiales, et se retrouvent ainsi piégés à l'intérieur des lysosomes où le pH est acide (Wang et al., 2021).

2.3. Echappement à l'apoptose

L'apoptose est le principal type de mort cellulaire déclenchée par des drogues anticancéreuses. Les signaux apoptotiques recrutent des molécules pro-apoptotiques telles que Bax dans les mitochondries, puis déclenchent des mitochondries pour libérer le cytochrome c qui conduit à l'activation des caspases qui sont des effecteurs de l'apoptose pour causer des dommages cellulaires. Les cellules tumorales peuvent devenir résistantes à l'apoptose par l'augmentation des mécanismes de réparation de l'ADN ou la surexpression

des protéines anti apoptotique telles que Bcl-2 impliquées dans la survie cellulaire (Niero et al., 2014 ; Khunweeraphong et al., 2021).

La résistance des cellules à l'apoptose peut être le fruit de plusieurs mécanismes (Soengas et al., 2003) :

- (1) Surexpression des facteurs anti-apoptotique membres de la famille BCL2, (2) Acquisition d'altérations sur les voies apoptotique (Fig.2) : Activation/surexpression de facteurs anti-apoptotique ou Altérations inhibitrices de la voie pro-apoptotique p53 (p53, et Apaf-1). (3) Implication des mécanismes « pro-survie » impliqués dans la cancérogénèse, Exemple du mélanome (Fig.3): Voie PI3K/AKT/PTEN, Voie Raf/MAPK, Voie NF-kB.

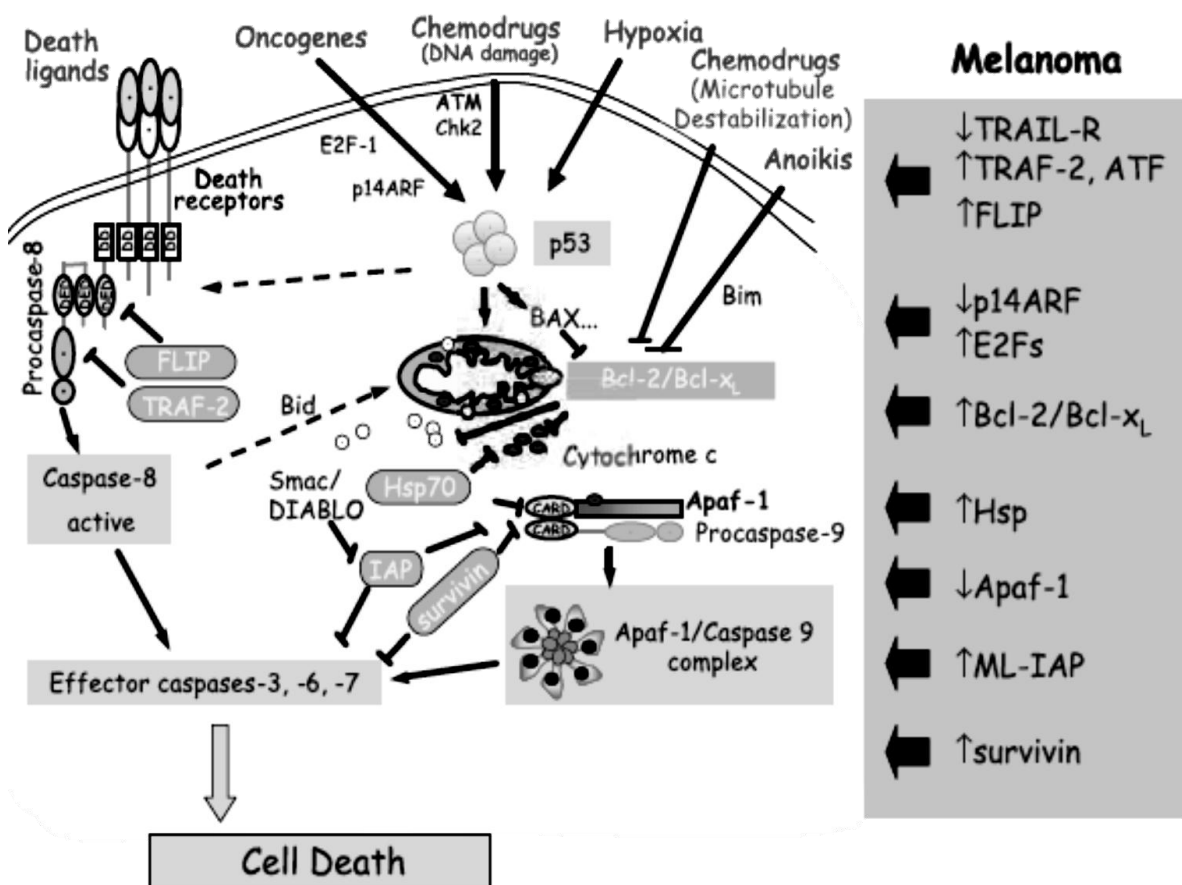


Figure 2. Les voies intrinsèque et extrinsèque de l'apoptose, à droite exemple de facteurs sur-exprimés ou réprimés dans de cas de mélanome (Soengas et al., 2003)

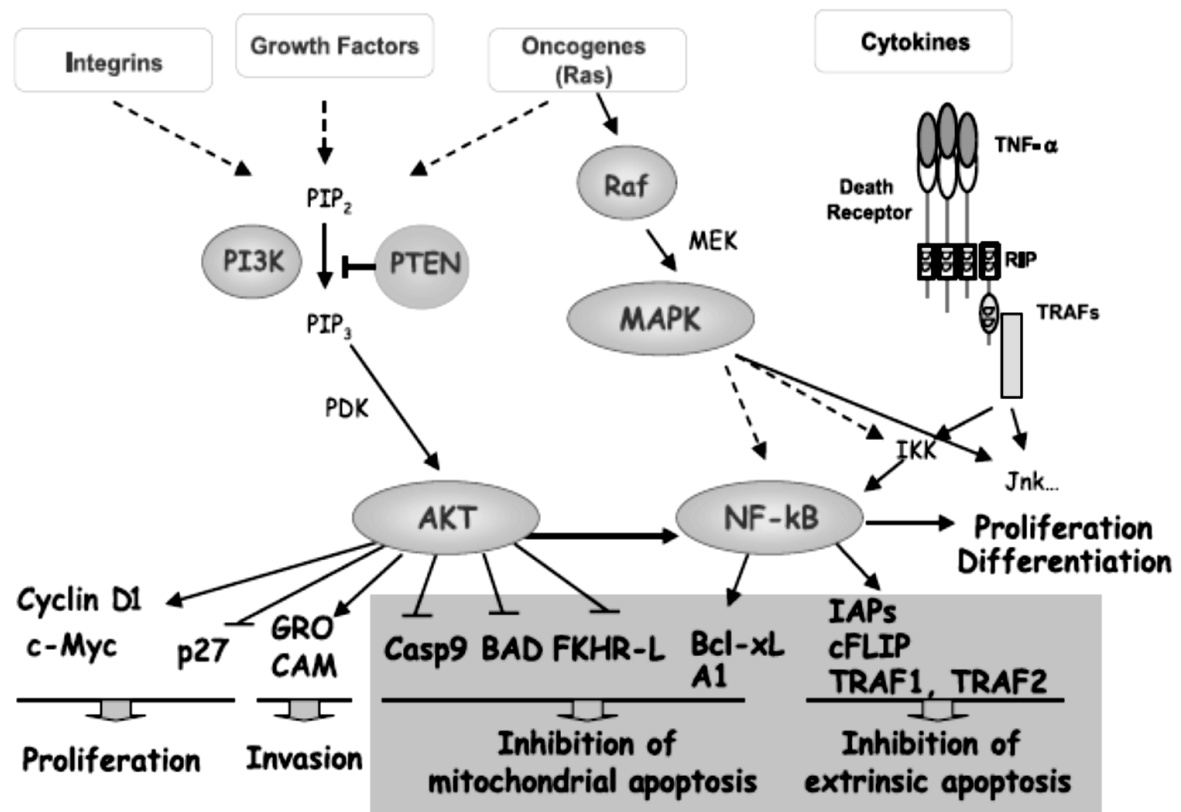


Figure 3. Les voies de survie impliquées dans la cancérogenèse et leur impact sur la régulation de l'apoptose (soengas et al., 2003)

Concernant l'implication des mécanismes « pro-survie », de nombreuses études ont montré que de l'activation de l'EGFR (Epidermoï de Growth Factor) est un mécanisme de résistance à diverses chimiothérapies. Les métallo protéinases MMP des enzymes zinc-dépendantes associées à la membrane cytoplasmique qui clivent et activent les ligands (facteurs de croissance) pour divers récepteurs tyrosine kinases (RTK), peuvent aussi être à l'origine de résistances aux agents anti-cancéreux (notamment en induisant la voie EGFR) (Blanca et 2006 ; Han et al., 2007).

La surexpression de MMP 2 et 9 est rapportée dans des cellules de cancer du sein résistantes à la vincristine. Les intégrines sont des molécules d'adhésion exprimées à la surface cellulaire, qui relie les cellules à la matrice extracellulaire. La surexpression des intégrines dans les cellules tumorales a été associée à un phénotype de chimiorésistance. Les intégrines modulent de nombreuses voies de signalisation, incluant la voie PI3K-AKT, ERK et NF-κB, voies précédemment décrites comme à l'origine de résistance aux agents anti cancéreux (Khunweeraphong et al., 2021).

2.4. Altération de la cible

L'altération de la cible, peut se faire par des mutations ce qui empêche la liaison du médicament, ou amplifie l'expression de la cible rendant le médicament inefficace lorsqu'il est administré aux concentrations usuelles. La topoisomérase II représente la cible intracellulaire de nombreux agents anticancéreux. La mutation du gène codant pour la topoisomérase II, a conféré une résistance à l'étoposide et aux anthracyclines (**Beck et al., 1993 ; Helmbach et al., 2001**).

Les cancers sont souvent fortement tributaires de mutations spécifiques activatrices d'oncogènes, souvent des kinases, contre lesquelles sont développées des thérapies ciblées (inhibiteurs de kinases). Des mutations sur les résidus du site de liaison, induisant un changement de conformation ou empêchant les interactions avec l'inhibiteur, sont un mécanisme commun de résistance aux agents qui ciblent ces kinases oncogènes (**Daley et al., 1990 ; Wang et al., 2021**).

2.5. Altération des mécanismes de réparation de l'ADN

De nombreux agents anticancéreux induisent des dommages à l'ADN, directement (alkylants), ou indirectement (exemple : inhibiteurs de la topoisomérase), la réponse cellulaire à ces dommages étant soit la réparation, soit la mort cellulaire (effet cytotoxique recherché). Les dommages à l'ADN induits par ces agents anticancéreux peuvent donc être contrecarrés par une modulation correspondante des mécanismes de réparation de l'ADN (**Bouwman et Jonkers, 2012**). Ainsi, une sur-activation des voies de réparation de l'ADN dans les cellules tumorales peut inhiber l'apoptose normalement induite par les chimiothérapies. Ce mécanisme a été impliqué dans la résistance de lignées cellulaires de mélanome à la fotémustine, au cisplatine, et à l'étoposide (**Rünger et al., 2000 ; Khunweeraphong et al., 2021**).

2.6. Altération du transport transmembranaire

L'altération du transport transmembranaire conduit à la diminution de la concentration cytoplasmique des agents cytotoxiques. Cela est la conséquence d'une diminution du flux entrant transmembranaire ou d'une augmentation du flux sortant (**Oliveira et al., 2011**).

- *Diminution du flux entrant transmembranaire*

Une mauvaise internalisation du principe actif a été mise en évidence pour certains antimétabolites tels le méthotrexate, certains sels de platine et certains alkylants. Cela est peut être due à la modification de la structure de la membrane plasmique, empêchant l'entrée de molécules lipophiles, ou encore de l'inactivation de certains transporteurs (Oliveira et al., 2011).

- *Augmentation de l'efflux du principe actif*

L'agent anticancéreux peut être rejeté hors de la cellule par divers transporteurs comme la famille des transporteurs ABC (« ATP-Binding Cassette »). ABCB1, ABCC1 et ABCG2 sont les trois transporteurs ABC les plus impliqués dans le phénotype MDR. Ils sont associés aux protéines Pgp, MRP1 « Multidrug Resistance Protein 1 » et BCRP, « Breast Cancer Resistance Protein » respectivement. Ce sont des pompes à dépendance énergétique entraînant un flux du cytotoxique du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire (Khunweeraphong et al., 2021).

3. Les transporteurs ABC

La réponse thérapeutique à un traitement dépend principalement de la concentration du principe actif au niveau de son récepteur ou de son site d'action. La découverte de protéines se comportant comme des transporteurs membranaires de médicaments à *ATP binding cassette* (ABC) est l'une des familles de protéines les plus importantes, tant par sa taille que par leur implication dans diverses maladies (Berthier, 2020). Permettant le passage de divers substrats à travers les membranes cellulaires contre leur gradient de concentration (Oliveira et al., 2011).

Les transporteurs ABC sont tous des transporteurs transmembranaires, organisés en quatre domaines peptidiques (Fig.4) : deux domaines transmembranaires (TMD, *Trans Membrane Domains*) et deux domaines hydrophiles (NBD, *Nucleotide Binding Domains*) impliqués dans l'hydrolyse de l'ATP, source d'énergie du transport (Delhorme et al., 2018 ; Hamed et al., 2019 ; Berthier, 2020). Les transporteurs ABC sont exprimés au niveau de tissus impliqués dans la pharmacocinétique des médicaments tels l'intestin, le foie, les reins et les barrières physiologiques (barrières hémato encéphalique, hémato-méningée, hémato-testiculaire et placentaire) En cancérologie, ces transporteurs sont impliqués dans le phénomène de multidrug résistance aux anticancéreux (Berthier, 2020).

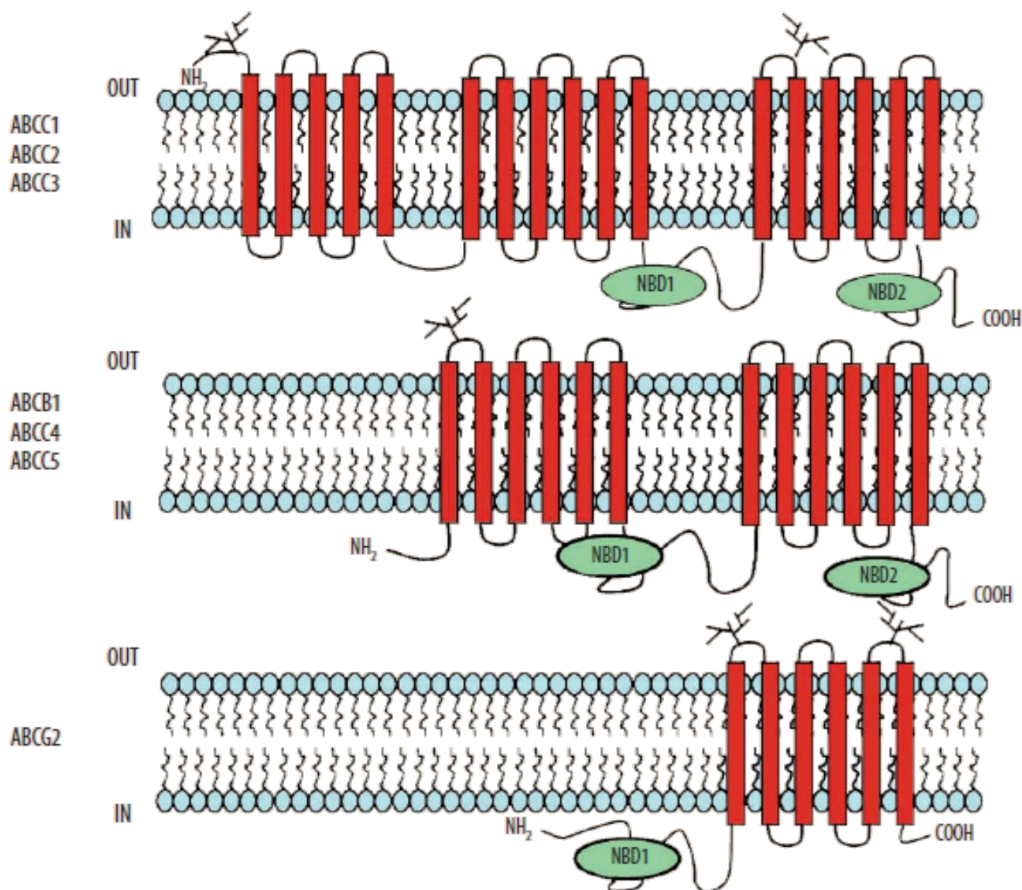


Figure 4. Principales structures de transporteurs ABC : Pgp (a), MRP1 (b) et BCRP (c). Les passages transmembranaires sont représentés par les cylindres gris, les domaines de fixation des nucléotides (NBD) sont représentés en rouge et les arborescences vertes représentent les sites de glycosylation (Sharom et al., 2008).

À ce jour, 49 sous-types de transporteurs ABC, ont été recensés chez l'Homme. Trois transporteurs ABC [P-glycoprotéine (ABCB1), la famille de MRP (ABCC) et BCRP (ABCG2)] sont connus à la fois pour leur rôle physiologique de protection des tissus contre la toxicité des xénobiotiques et leurs métabolites endogènes, et leur implication dans la chimiorésistance (Tab.1) (Rocchiet al., 2000 ; Declèves et Legrand, 2009).

De très nombreuses molécules ont été reconnues comme ayant des propriétés inhibitrices ou modulatrices vis-à-vis des transporteurs ABC. Plusieurs types de mécanismes de modulation ont été décrits : inhibition compétitive, modulation allostérique, inhibition de l'activité ATPasique du transporteur. Dans tous les cas, la modulation de l'activité des transporteurs ABC conduit à la diminution de l'efflux cellulaire du substrat à l'origine d'une augmentation de ses concentrations intra-cellulaires et donc, à la réversion de la chimiorésistance médiée par ce transporteur (Berthier, 2020).

Tableau 1. Classification des transporteurs ABC et leurs localisations tissulaires (Rocchi et al., 2000).

Famille	Gène	Protéine ⁽¹⁾	Tissus
B	ABCB1 (MDR1)	ABCB1 (Pgp, MDR1)	Foie, intestin, BHE ⁽²⁾ , rein
C	ABCC1	ABCC1 (MRP1)	Ubiquitaire
C	ABCC2	ABCC2 (MRP2)	Intestin, rein, foie
C	ABCC3	ABCC3 (MRP3)	Poumon, intestin, foie
C	ABCC4	ABCC4 (MRP4)	Prostate, foie, rein, BHE ⁽²⁾
C	ABCC5	ABCC5 (MRP5)	Ubiquitaire
G	ABCG2	ABCG2 (BCRP)	Intestin, foie, BHE ⁽²⁾ , cellules souches

⁽¹⁾ Les anciens noms plus évocateurs de ces protéines figurent entre parenthèses.

⁽²⁾ BHE : barrière hémato-encéphalique.

Les transporteurs Pgp, MRP1 et BCRP exportent une large gamme de produits anticancéreux, couvrant la quasi-totalité de la gamme des antinéoplasiques approuvés pour usage clinique, y compris : vinca- alcaloïdes, podophyllotoxines, taxanes, inhibiteurs de tyrosine kinase, analogues de la camptothécine, antibiotiques antitumoraux, anthracyclines, antimétabolites, anthracènes et épipodophyllotoxines (Fig.5) (Bruno et al., 2020).

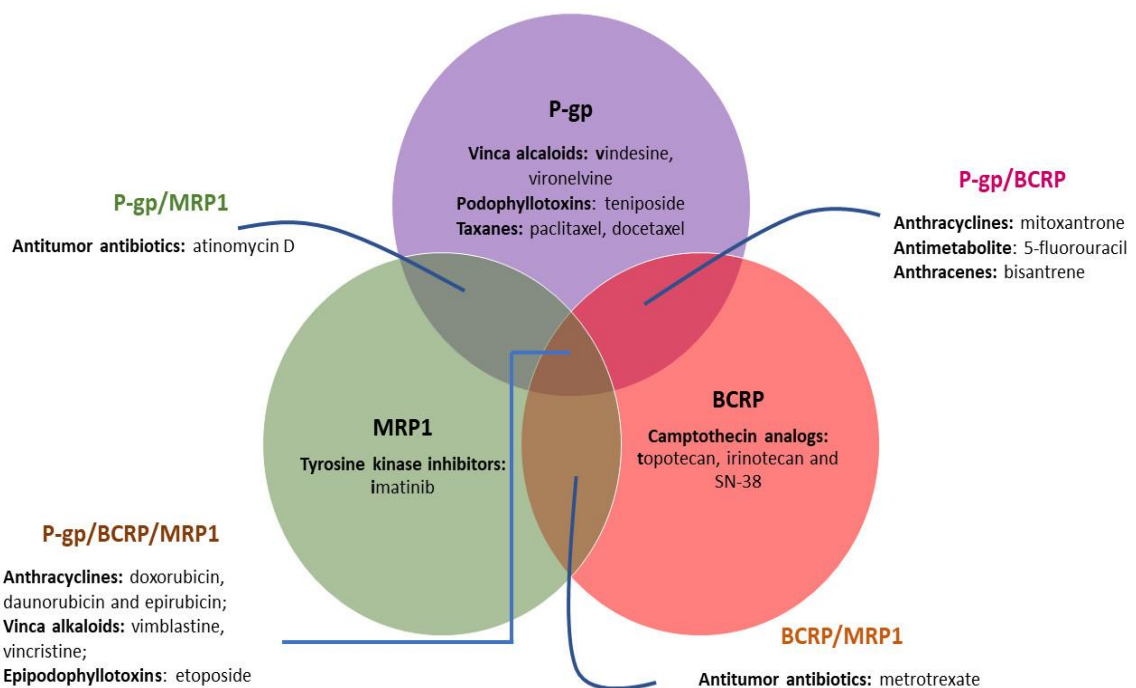


Figure 5. Médicaments anticancéreux substrats de la Pgp, MRP1 et BCRP. Comme le montre la figure, Pgp, MRP1 et BCRP ont une spécificité chevauchante pour une variété de substrats (Bruno et al., 2020).

4. La Pgp : Structure, localisation et mécanisme d'action

4.1. Définition et structure

La Pgp est une protéine d'un poids moléculaire de 170 kd, contenant 1280 acides aminés. Elle est composée de deux séquences symétriques comprenant chacune un domaine hydrophobe constitué de 6 hélices- α transmembranaires et un domaine intracellulaire hydrophile contenant un site de fixation à l'ATP (Adénosine triphosphate). La Pgp a été mise en évidence par Juliano et Ling en 1976. Elle appartient à la superfamille des transporteurs ABC (ATP-Binding Cassette) et constitue le transporteur médicamenteux le plus étudié actuellement. Chez l'homme, elle est codée par le gène *MDR1* situés sur le bras long du chromosome 7 en position 21 et présente la topologie classique : TMD1-NBD1-TMD2-NBD2 (Wink *et al.* 2012).

La glycoprotéine-P (Pgp) est associée à l'origine, à un phénotype de résistance multiple à certains agents anticancéreux. Elle agit comme une pompe qui expulse les médicaments hors de la cellule. Hormis les cellules cancéreuses, la Pgp est présente dans les tissus sains et en particulier dans les organes impliqués dans le devenir cinétique du médicament (Zager, 2001 ; Zheng et Sun, 2021).

Chez l'homme 2 gènes *MDR* ont été identifiées : le gène *MDR1* et le gène *MDR3*. Le gène *MDR1* code une protéine qui fonctionne comme une pompe à efflux. Le gène *MDR3* code une Pgp ayant une activité flippase, c'est-à-dire, capable de transloquer les lipides d'un feuillet à l'autre de la membrane (Zheng et Sun, 2021).

La surexpression de la Pgp dans de nombreux cancers confère une résistance intrinsèque à la chimiothérapie par augmentation de l'efflux extracellulaire. La Pgp peut aussi être induite par le traitement, et donc à l'origine d'une chimiorésistance acquise (Zheng et Sun, 2021).

4.2. Localisation et rôle de la Pgp

La Pgp a tout d'abord été localisée dans les cellules cancéreuses d'un grand nombre de tumeurs solides (colon, rein, pancréas, surrénales, sein ...) ainsi que dans les leucémies. L'expression du gène *MDR1* est variable suivant le type de cancer. On distingue trois classes de tumeurs:

- Celles qui expriment très souvent le gène *MDR1*, même sans traitement, et qui dérivent de tissus normaux exprimant la Pgp (tumeurs du rein, colon, foie, surrénales).

- Celles qui expriment occasionnellement ce gène sans traitement et dont le tissu normal n'exprime pas ou peu la Pgp. Cette expression acquise fait suite à un processus de transformation maligne encore inconnu (leucémies, astrocytomes, sarcomes ...).
- Celles dont la surexpression est consécutive à une chimiothérapie (cancers du sein, de l'ovaire, lymphomes ...) (**Greenwal et al.,2012**).

Hormis les cellules cancéreuses, la Pgp est aussi exprimée dans de nombreux tissus sains comme le pôle apical des cellules épithéliales de la lumière intestinale où elle joue un rôle majeur dans la protection de l'organisme contre l'absorption intestinale des xénobiotiques apportés par l'alimentation. La Pgp est aussi présente au niveau des cellules du tubule proximal du rein, où elle favorise le processus d'élimination urinaire. Sa présence a aussi été mise en évidence dans les hépatocytes, le placenta et dans les cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique. Ces différents tissus participent au métabolisme des médicaments du point de vue de leur absorption, et de leur élimination l'organisme. Par son processus d'efflux, sa localisation et sa multi-spécificité de substrat, la Pgp protège le cerveau vis-à-vis de molécules potentiellement neurotoxiques. Elle se trouve également au niveau des cellules endothéliales des capillaires sanguins de la barrière hémato-testiculaire assurant la protection des spermatozoïdes (**Zheng et Sun, 2021**).

La Pgp ne serait pas seulement présente au niveau de la membrane plasmique, mais dans plusieurs autres compartiments cellulaires comme l'appareil de Golgi et les mitochondries. La Pgp joue aussi un rôle dans le transport des corticostéroïdes (cortisol et aldostérone) dans les surrénales (**Solazzo et al., 2006**).

4.3. Mécanisme de transport par la Pgp

Le mécanisme d'action de la Pgp n'est pas complètement élucidé. De nombreux modèles ont été proposés pour décrire le mécanisme du transport des substrats. L'hypothèse initiale suggérait que la Pgp formait un pore aqueux à travers la membrane dans lequel les médicaments pouvaient circuler. Cependant elle ne semble pas fonctionner comme une réelle pompe, mais plutôt comme une flippase :

La reconnaissance du substrat impliquerait les domaines transmembranaires, et le transport d'une molécule nécessite l'hydrolyse de 2 ATP (Fig.6). La liaison du substrat induit l'hydrolyse d'un ATP et un changement de conformation de Pgp qui permet le rejet direct du substrat dans le milieu extracellulaire ou bien dans le feuillet externe de la membrane

d'où il peut diffuser vers l'extérieur. L'hydrolyse du second ATP permet à la Pgp de retrouver sa conformation initiale (Tsuruo et al., 2003 ; Sharom, 2014).

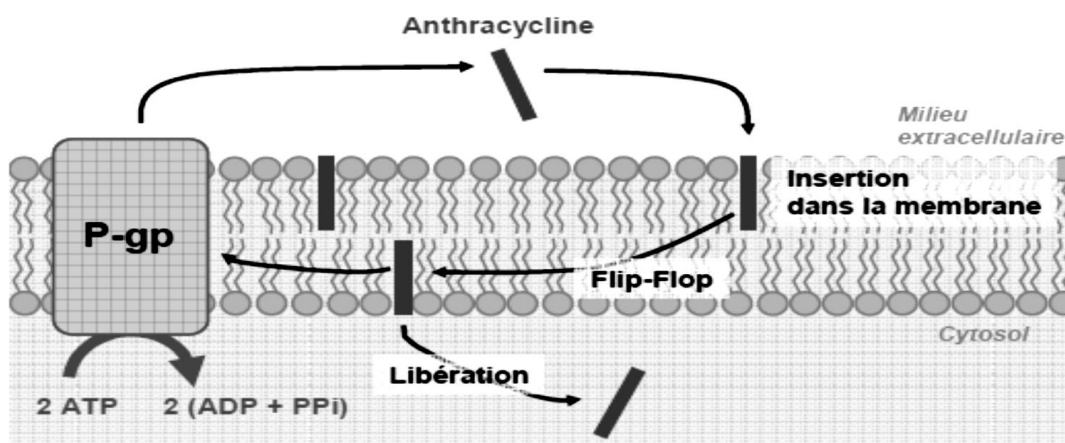


Figure 6. Modèle de transport d'une molécule d'anthracycline par flip-flop (Sharom, 2014).

5. MRP1et BCRP : Structure, rôle et implications pathologiques

La deuxième protéine de transport découverte en 1992 par Cole et ses collaborateurs, jouant un rôle important dans la multirésistance est la MRP1. Ce sont des glycoprotéines transmembranaires, elles agissent en tant que pompes à efflux dépendantes de l'énergie (Fig.7) (Bakos et Homolya, 2006 ; Hamed et al., 2019).

La MRP1 serait surexprimée dans plusieurs lignées cellulaires résistantes dérivées de différents tissus et tumeurs incluant les cancers du poumons, colon, sein, vessie, prostate, thyroïde, col utérin, gliome, neuroblastome et leucémie (Lauzon, 2008). Elle aurait un rôle dans la détoxification cellulaire en transportant des composés toxiques (Hirose, 2002).

Sa fonction physiologique est d'assurer le transport d'un nombre très varié de substrats tel est le cas de nombreux produits naturels cytotoxiques, comme les anthracyclines, les épipodophyllotoxines, les Vincaalkaloïdes, ainsi que certains métaux lourds anioniques. En plus des substrats anticancéreux, la MRP1 assure le transport de divers anions organiques amphiphiles dont la plupart sont conjugués au glutathion, au glucuronate ou au sulfate. Par conséquent, MRP1 contribue à l'efflux hors de la cellule et à l'élimination de produits hydrophiles de Phase II qui sont souvent retrouvés dans les processus de détoxification de xénobiotiques hydrophobes, tels que l'antifongique carcinogène aflatoxin B1. MRP1 transporte aussi des conjugués du leucotriène. Les stéroïdes et les sels biliaries sont également des substrats physiologiques de MRP1 (Declèves et Legrand, 2009).

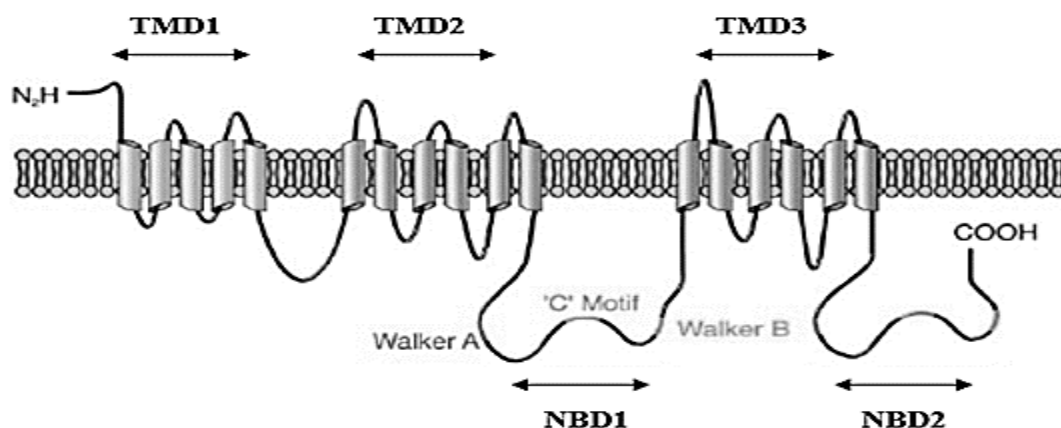


Figure 7. Structure de MRP1: MRP 1 est formée de 3 «domaines transmembranaires» (TMD), composés de 5 ou 6 hélices transmembranaires (TM), et de 2 «nucléotidbindingdomains» (NBD) (contenant les séquences Walker A) (Deeley et Cole, 2006).

La BCRP ou l'ABCG2, sont des demi-transporteurs ABC d'efflux, composé de seulement 6 domaines transmembranaires. Elle est exprimée au pôle apical de nombreux tissus (foie, placenta, endothélium cérébral, testiculaire, mammaire, etc.), et notamment au niveau intestinal. Elle agit en formant un homo- ou un hétérodimère et en expulsant aussi un certain nombre de substrats endogènes et exogènes dans la lumière intestinale, limitant ainsi leur biodisponibilité orale. L'expression de BCRP contribue à la variabilité de la biodisponibilité de ses substrats et à leur réponse pharmacologique. Il a été clairement démontré que la biodisponibilité par voie orale du topotécan était limitée en raison de son efflux au niveau intestinal par la BCRP. Chez l'homme, l'administration par voie orale d'élacridar, un inhibiteur de la BCRP, a permis d'augmenter la biodisponibilité par voie orale du topotécan de 40 % à 97 % (Deeley et Cole, 2006).

La BCRP a été mis en évidence dans 48,5 % des adénocarcinomes, et dans aucun carcinome épidermoïde ni carcinome à grandes cellules. La protéine semble à la fois membranaire et intra-cytoplasmique. Le marquage est hétérogène au sein d'une même tumeur (Declèves et Legrand, 2009). Paradoxalement, dans d'autres tumeurs comme le cancer du sein, la BCRP est faiblement exprimée et ne semble pas jouer un rôle dans la chimiorésistance. Néanmoins, des investigations supplémentaires sont nécessaires (Ayme-Dietrich et Verstuyft, 2011).

Deux études analysent l'intérêt de BCRP *in vitro*, dont l'une a montré que 6 des 22 patients exprimaient BCRP dans plus de 10 % de l'ensemble des cellules. La résistance *in vitro* aux chimiothérapies, évaluée par le test de cytotoxicité MTT, a montré que les patients exprimant fortement BCRP avaient une LC₅₀ à la daunorubicine statistiquement plus

élevée que les autres. Il semble donc que les patients BCRP positifs soient résistants à une des chimiothérapies habituellement utilisées dans le traitement (**Declèves et Legrand, 2009**).

6. Mécanismes de réversion de la résistance multidrogue via la pgp

Pour réverser la chimiorésistance MDR, différentes stratégies ont été évaluées dans le but d'empêcher l'efflux des médicaments et restaurer la sensibilité des cellules cancéreuses à la chimiothérapie et ce par : (1) Action sur le médicament lui-même; (2) action sur l'expression des transporteurs ABC; (3) action sur l'activité des transporteurs (**Wu et al., 2011**).

6.1. Action directe sur le principe actif

Elle consiste à développer des principes actifs qui pourront échapper à l'efflux dû à la pgp, et ce par le :

- Développement de nouveaux agents anticancéreux qui ne seront pas substrats de la Pgp suite à la synthèse des analogues de l'anticancéreux.
- Encapsulation de l'anticancéreux en empêchant son efflux via la Pgp. Plusieurs études ont été menées dans ce sens comme l'utilisation des nanoparticules (**Zhang et al., 2018**).

6.2. Réduction de l'expression de la Pgp

Il est possible de bloquer l'expression de la Pgp afin que les cellules cancéreuses ne puissent pas se défendre par cette voie. Pour cela, plusieurs mécanismes ont été envisagés:

- Les oligo-nucléotides antisens : sont des séquences d'acides nucléiques qui se fixent sur le brin d'ARNm, permettant de stopper la synthèse protéique (**Lage et al., 2009**).
- Interférence sur les ARN: par l'utilisation des petits ARN interférents (siRNA) qui entraînent le blocage de la traduction de la protéine (**Stierle et al., 2005**).
- Régulation transcriptomique : par action sur l'ADN en utilisant les oligonucléotides antisens qui bloque la transcription en ciblant la séquence du promoteur d'ABCB1 (**Xu et al., 2006**).
- Par altération des différentes voies de signalisation qui régule l'expression des transporteurs ABC1 (**Zhang, 2010**).

7. Les inhibiteurs de la Pgp

Le développement de nouveaux modulateurs capables de bloquer l'efflux induit par la pgp est considéré comme la meilleure stratégie pour reverser la MDR. Les agents « réversants » exercent leurs effets par différents modes d'action. La Pgp peut être inhibée par trois mécanismes: (i) le blocage du site de liaison au médicament de manière compétitive tels que le zosuquidar, soit (ii) Inhibition non compétitive du transporteur par des modulateur tels que le cis-flupenthixol qui se lie à des résidus d'acides aminés sur des sites Pgp autres que le site de liaison du médicament (inhibition allostérique); (iii) interférer avec l'hydrolyse de l'ATP ce qui empêche l'efflux des substrats (Avendano et al., 2015). Les trois générations distinctes des inhibiteurs de la Pgp ont été classées selon la stratégie employée dans leur découverte.

7.1. Modulateurs de première génération

Les modulateurs de « première génération » sont des composés utilisés en thérapeutique pour d'autres indications et qui sont actifs sur la réversion de la résistance multidrug: le vérapamil, un inhibiteur calcique utilisé comme hypotenseur, la cyclosporine A, comme immunosuppresseur, la quinidine, comme anti-arythmique, et bien d'autres (Fig.8) (Zhang, 2010 ; Karthikeyan et Hoti, 2015). Cependant, ces modulateurs de première génération provoquaient une toxicité pour les cellules non cancéreuses. Ils étaient non spécifiques et avaient une faible affinité pour les transporteurs (pgp), de sorte qu'ils nécessitaient des doses élevées pour fonctionner *in vivo* (Zhang, 2010).

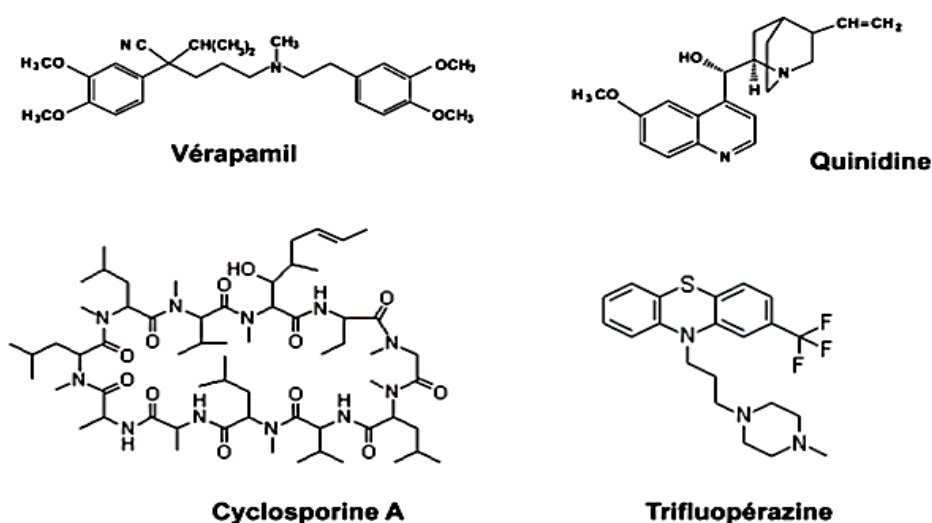


Figure 8. Les structures de quelque molécules de « première génération », capables de contourner la MDR en inhibant la Pgp ; ces molécules appartiennent à la pharmacopée et sont utilisées dans des indications diverses. (Robert, 2011).

7.2. Modulateurs de deuxième génération

Pour augmenter à la fois la spécificité et l'efficacité de réversion du phénotype MDR, des tentatives de modifier chimiquement les inhibiteurs de la première génération ont conduit à l'apparition des modulateurs de la deuxième génération tels que le dexverapamil (énantiomère R du vérapamil) et le PSC833 (valsopodar, modifié à partir de la cyclosporine A) (Fig.9). Bien que les inhibiteurs de deuxième génération aient montré une chimio-sensibilisation puissante *in vitro* dans des cellules cancéreuses, ils ont montré une toxicité dans des modèles animaux (Abdallah et al., 2015). En outre, ils ont provoqué des interactions médicamenteuses dans les essais cliniques (Klinkhammer et al., 2009).

Le R-vérapamil présente un effet faible sur les canaux calciques et le même potentiel inhibiteur de la Pgp que l'énantiomère S. Le PSC833 est 10 fois plus puissant que la cyclosporine A et cible spécifiquement la Pgp sans effet immunosuppresseur mais induit des interactions pharmacocinétiques qui limitent la clairance et le métabolisme de la drogue élevant donc ses concentrations plasmatiques au-delà de la toxicité acceptable (Coley, 2010).

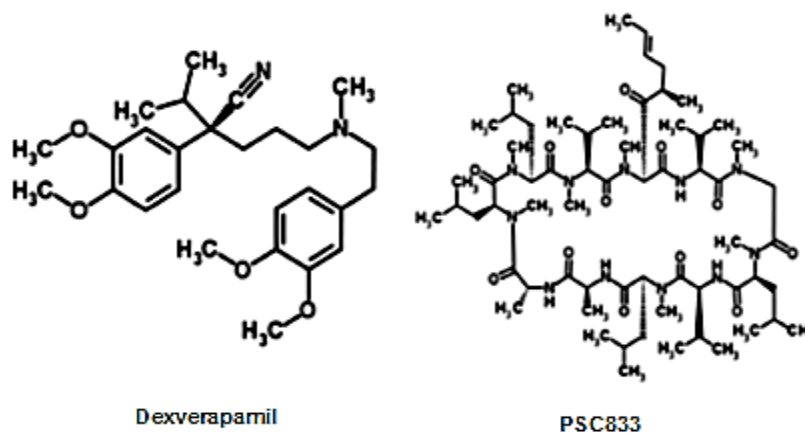


Figure 9. Exemples des modulateurs de la pgp de la 2ème génération (Hamed et al., 2019).

7.3. Modulateurs de troisième génération

Pour pallier à ce problème d'interaction pharmacocinétique, une troisième génération de modulateurs a été mise au point, actifs à des concentrations 100 fois inférieures à celles atteintes par les composés des 1ère et 2ème de générations. Les inhibiteurs de 3ème génération sont conçus spécifiquement pour leur grande affinité pour les transporteurs, présentent moins de toxicité et une forte efficacité.

Ces modulateurs, principalement issus de la chimie combinatoire, sont par exemple le laniquidar (R101933), oc144-093 (ONT-093), le zosuquidar (LY335979), l'elacridar (GF-120918) et le tariquidar (XR9576). Le tariquidar présente l'avantage supplémentaire de prolonger l'inhibition de la Pgp (Avendaño et Menéndez, 2015 ; Bruno et al., 2020).

La recherche d'inhibiteurs de 4ème génération est en cours ; les flavonoïdes occupent une grande place parmi les inhibiteurs de la pgp. Ils sont très largement étudiés en biologie afin d'exploiter leur potentiel d'interaction avec la pgp. De nombreux flavonoïdes, tels que la chrysin, la baicaléine, le kaempférol, la rutine, la quercétine, l'icartine et les iso-flavonoïdes, tels que la génistéine et Biochanin A sont des anti-MDR. La figure 10 montre la structure des principaux flavonoïdes et terpenoïdes des modulateur des transporter ABC (Berthier, 2020 ; Bruno et al., 2020).

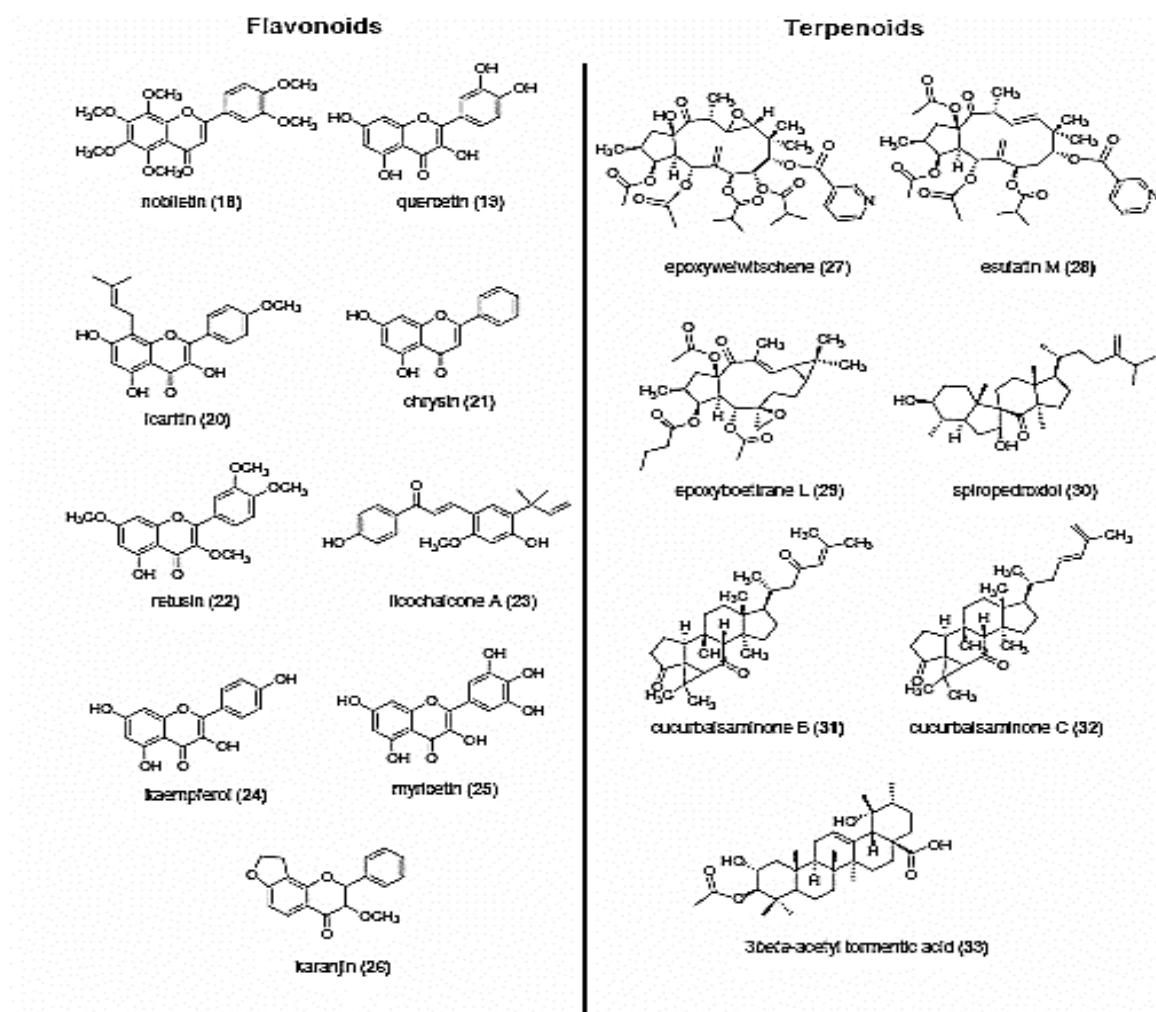


Figure 10. Principaux flavonoïdes et terpenoïdes modulateur des transporter ABC1 (pgp) (Bruno et al., 2020).

Chapitre 2.

La Quercetine

Un certain nombre d'études démontrent que les produits naturels issus de plantes comme les flavonoïdes sont des agents potentiels pour vaincre la MDR dans de nombreuses cellules multirésistantes aux médicaments (Chen et al., 2010; Singla et al., 2019). Tous les flavonols, y compris la quercétine présentent des effets anti-oxydants, anti-inflammatoires et vasodilatateurs, et ont été proposé comme agents anticancéreux et anti-MDR potentiels (Durazzo et al., 2019; Singla et al., 2019).

1. Définition

La quercétine, nom venant de quercetum (forêt de chênes), nommé après Quercus, a été appliqué depuis 1857. La quercétine (3,3',4,5,7-penta-hydroxy-flavone (Fig.12), est un flavonoïde de la classe des flavonols. Sa nomenclature IUPAC et sa formule chimique sont respectivement $C_{15}H_{10}O_7$, 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4-Hchromen-4-one. Les flavonoïdes sont caractérisés par 2 cycles benzéniques (A et B) qui sont reliés par un cycle pyrène contenant de l'oxygène (C) (Fig.11) (Kelly., 2011). Elle est connue pour être une molécule anti-bactérienne, anti-virale, anti-inflammatoire, anticancéreuse, antioxydante et neuroprotectrice par l'élimination des effets délétères des radicaux libres sur l'ADN et les phospholipides membranaires et par leur capacité à moduler des signaux intracellulaire favorisant la survie cellulaire (Salim, 2018).

Environ 180 types de formes glycosylés de la quercétine sont connus dans la nature (Kelly., 2011). La forme la plus courante de quercétine glycosylée, est la rutine (Yalc et al., 2016). La structure sans sucre de la quercétine est appelée aglycone. Bien qu'elle soit insoluble dans l'eau froide, l'aglycone a une faible solubilité dans l'eau chaude et une bonne solubilité dans l'alcool et l'huile (Li et al., 2016). La présence d'un groupe glycosylé augmente la solubilité dans l'eau. La quercétine est disponible sous forme de complément alimentaire en gélules et en poudres (Batiha et al., 2020).

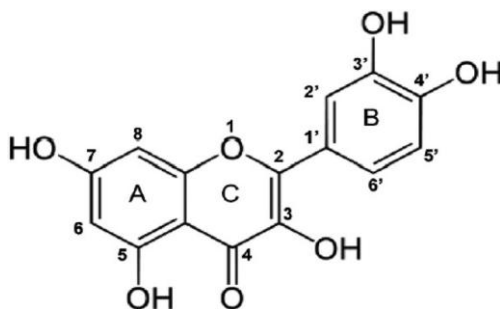


Figure 11. Structure chimique de la quercétine (D'Andrea., 2015).

La quercétine est l'un des flavonoïdes largement répandu dans les végétaux. Elle est également contenue dans les plantes médicinales, comme *Ginkgo biloba* et *Hypericum perforatum*. La quercétine est présente dans les céréales, les fruits et les légumes, tels que l'oignon, le thé, les pommes et les baies. Elle se trouve en grande quantité dans certains aliments (Tab.2). Sa teneur peut varier fortement selon des facteurs génétiques ou physiologiques liés à la plante (Nishimuro et al., 2015).

Tableau 2. Teneur en équivalent quercétine de quelques fruits et légumes (Salim., 2018).

Fruit ou légume	Quantité (mg/100g)
Oignon	3,5
Pomme	4 -14
Tomate	1.1
Canneberge	13
Olive	6 - 12,2
Raisin	3.6

La Que se trouve dans les fruits de plus de 20 espèces végétales comme *Foeniculum vulgare*, *Curcuma domestica valetton*, *Santalum album*, *Cuscuta reflexa*, *Withania somnifera*, *Embllica o_cinalis*, *Mangifera indica*, *Daucus carota*, *Momordica charantia*, *Ocimum sanctum*, *Psoralea corylifolia*, *Swertia chirayita*, *Solanum nigrum*, and *Glycyrrhiza glabra*, *Morua alba*, *Camellia sinensis*, *Allium fistulosum*, *A. cepa*, *Calamus scipionum*, *Moringa oleifera*, *Centella asiatica*, *Hypericum hircinum*, *H. perforatum*, *Apium graveolens*, *Brassica oleracea var. italica*, *B. oleraceavar. sabellica*, *Coriandrum sativum*, *Lactuca sativa*, *Nasturtium o_cinale*, *Asparagus o_cinalis*, *Capparis spinosa*, *Prunus domestica*, *P. avium*, *Malus domestica*, *Vaccinium oxycoccus*, and *Solanum Lycopersicum* (Batiha et al., 2020).

2. Biodisponibilité et pharmacocinétique de la quercétine

Des recherches antérieures sur les animaux et les humains ont rapporté une faible biodisponibilité orale de la quercétine après une dose unique. La quercétine est ingérée généralement sous forme de glycosides, et les groupes glycosylés sont libérés pendant la mastication, la digestion et l'absorption. Ensuite, les glycosides de quercétine sont convertis en aglycone dans l'intestin avant d'être absorbés, par l'action des enzymes dits glycosidases. Des bactéries intestinales et buccales sont impliquées dans cette hydrolyse enzymatique (Batiha et al., 2020).

L'absorption de la rutine et les autres glycosides de quercétine liés à un oligosaccharide ou à un polysaccharide est donc effectué dans les intestins sous forme d'aglycones. Les métabolites sont introduits dans les entérocytes *via* la protéine 2 associée à la résistance aux médicaments multiples (MRP-2) et ensuite transportés vers le foie par les vaisseaux sanguins, où ils sont exposés à un métabolisme secondaire. La quercétine est un composé lipophile, on suppose donc qu'il peut traverser les membranes intestinales par simple diffusion, et théoriquement, cette absorption est meilleure que ses formes glycosides qui atteignent les intestins sans dégradation. De plus, une partie de la quercétine absorbée par l'alimentation est également transportée par voie lymphatique (Terao et al., 2008).

Ferry et al., (1996) ont étudié les propriétés pharmacocinétiques de la quercétine donnée par voie intra veineuse chez des patients cancéreux aux doses comprises entre 60 à 2000 mg/m². Ils ont montré que 945 mg/m² était la dose maximale tolérée de la quercétine. Les demi-vie de distribution et d'élimination de la quercétine en intraveineuse étaient de 0,7 à 7,8 min et de 3,8 à 86 min, respectivement, alors que sa clairance et son volume de distribution étaient de 0,23 à 0,84 L/min/m² et 3,7 l/m², respectivement (Batiha et al., 2020).

Après absorption, la quercétine est métabolisée dans divers organes, y compris l'intestin grêle, le côlon, le foie et le rein (formes méthylées, sulfatées et glu-curonées). Le métabolisme de la quercétine dans l'intestin grêle et le côlon entraîne la formation d'acides phénoliques ainsi que la fragmentation de la structure squelettique de la quercétine (Boots et al., 2008).

De plus, la quercétine et ses métabolites peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique. Le métabolite principal (quercétine-3-ObD-glucuronide) est transporté vers les tissus cibles *via* le plasma pour exercer leur activité biologique. La demi-vie des métabolites de la quercétine varie entre 11 et 28 heures. De plus, la quercétine a une biodisponibilité élevée par rapport à d'autres composés phytochimiques.

D'après des études *in vivo*, la quercétine s'accumule dans les poumons, le foie, les reins et l'intestin grêle, avec des niveaux inférieurs observés dans le cerveau, le cœur et la rate. Il est éliminé par les systèmes rénal, fécal et respiratoire. Elle peut être éliminée par les poumons lorsqu'elle est prise à fortes doses. Les produits excréteurs de la quercétine sont l'acide 3-hydroxy phénylacétique, l'acide hippurique et l'acide benzoïque (Ulusoy et Sanlier, 2020).

L'utilisation pharmacologique de la quercétine est limitée en raison de sa faible biodisponibilité, faible hydrosolubilité et son instabilité. Dans ce sens plusieurs études ont été menées pour modifier sa structure pour augmenter son hydrosolubilité et biodisponibilité. Plusieurs formulations de la quercétine sont apparus comme les nano-émulsion mucoadhésives chargées de quercétine (Chen et al., 2005).

3. Propriétés biochimiques et pharmacologiques la quercétine

3.1. Activité Anti-oxydante

Le stress oxydatif, un déséquilibre de la balance antioxydant-prooxydanten faveur de ce dernier, est causé par la surproduction des espèces réactives de l'oxygène ou la réduction des antioxydants. Il est impliqué dans toutes les maladies telles que le cancer, l'athérosclérose et le diabète. La quercétine est un antioxydant puissant et l'un des plus puissants piègeurs d'espèces réactives de l'oxygène, telles que $^1\text{O}_2$, $^{\circ}\text{NO}$ et ONOO° (Wang et al., 2016). Il agit en piégeant les radicaux libres, aidant ainsi à prévenir les infections et toutes maladies liées aux stress (Khursheed et al., 2020).

Les mécanismes antioxydants de la quercétine comportent principalement :

- Le piégeage directe des radicaux libres : la quercétine montre un puissant effet scavenger vue sa structure chimique comportant 4hydroxyles.
- La chélation des ions métalliques.
- L'inhibition de la peroxydation lipidique.

Il est à noter que plusieurs études *in vitro* ont montré la relation structure-activités de la quercétine et de ses dérivés (Boots et al., 2008 ; Lesjak et al., 2018) :

La quercétine peut réagir avec un radical libre pour le stabiliser après le piégeage, selon l'équation suivante :



Où le **R'** est le radical libre et le **RH** est le radical libre réduit. Il en résulte une oxydation de la quercétine par le radical libre qui devient inactif. Ce sont les deux hydroxyles du groupement catéchol (Fig.13) ainsi que l'insaturation en 2,3, conjugué à la fonction 4-oxo, du noyaux C qui sont responsables de la capacité anti-

radicalaire de ce flavonoïde (Salim., 2018). Le nombre des groupements hydroxyles du cycle B augmente l'activité de piégeage des ROS (Turner et al., 2016).

La grande capacité de la quercétine à chélater les ions des métaux de transition est directement reliée à leurs caractéristiques structurales grâce aux positions des groupements hydroxyles présents sur les cycles benzoïques. Les sites essentiels pour la chélation des ions métalliques sont : le noyau catéchol sur le cycle B, les groupes 3-hydroxyle et 4-oxo du cycle C, et, les groupes 4-oxo et 5-hydroxyle entre les cycles A et C (Fig.12) (Turner et al., 2016).

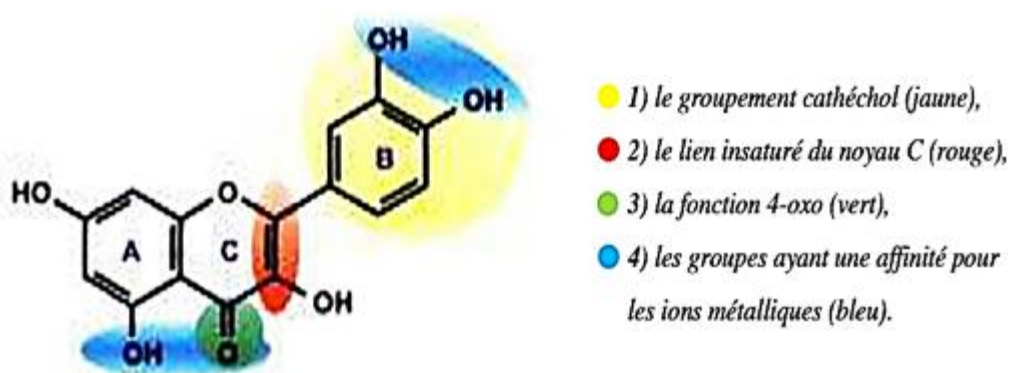


Figure 12. Structure de la quercétine et leurs caractéristiques (Williams et al., 2004).

La quercétine agit contre la peroxydation lipidique de deux façons ; par la protection des lipides contre les initiateurs de l'oxydation grâce à l'action préventive des antioxydants qui empêche la formation des ERO ou éliminent celles responsables de l'initiation de l'oxydation comme $O^{\circ 2}$, O° et OH° ou par blocage de la peroxydation lipidique dans la phase de la propagation où les antioxydants scavengers perdent un atome d'hydrogène en faveur des radicaux propagateurs de l'oxydation (LOO°) (Salim., 2018).

Les mécanismes de l'activité anti-oxydante de la quercétine *in vivo* sont dose-dépendantes, elle agit principalement par: (1) La régulation des taux du glutathion pour améliorer la capacité anti-oxydante ; lorsque les ROS sont générés, SOD-2 capturera rapidement O_2 et le convertir en H_2O_2 . La GSH-Px catalyse la dégradation de H_2O_2 aux molécules d'eau, ce qui nécessite du glutathion pour fournir de l'hydrogène réducteur. (2) Effets sur les activités enzymatiques : la quercétine peut augmenter de façon dose dépendante l'expression de certaines enzymes antioxydantes, telles que la glutathion transférase et aldo-céto réductase, superoxyde dismutase et catalase. (3) Effet sur les voies de signalisation (Batiha et al., 2020).

La quercétine en modulant les effecteurs de stress oxydatif peut prévenir la propagation de divers cancers, poumon, prostate, foie, sein, côlon et cancers du col de l'utérus. L'étude de (Sharmila et al., 2014), a traité le rôle de la quercétine dans la prévention de la cancérogènes prostatique chez le rat. Ils ont trouvé que les rats traités avec des agents cancérogènes présentaient des taux plus élevés de peroxydes lipidiques (LPO) et de peroxyde d'hydrogène H₂O₂ et des taux plus faibles de glutathion réduit GSH par rapport aux rats co-traités à la quercétine (Sharmila et al., 2014).

La quercétine est capable de contourner différents types de résistance à TRAIL comme par exemple un blocage de la voie extrinsèque, de la voie intrinsèque, ou l'activation de voies de survie grâce à des régulateurs clés de l'apoptose (Fig.13) tels que les récepteurs de TRAIL, les protéines des familles Bcl-2, facteurs de transcription, des voies de survie (Manouchehri et al., 2016).

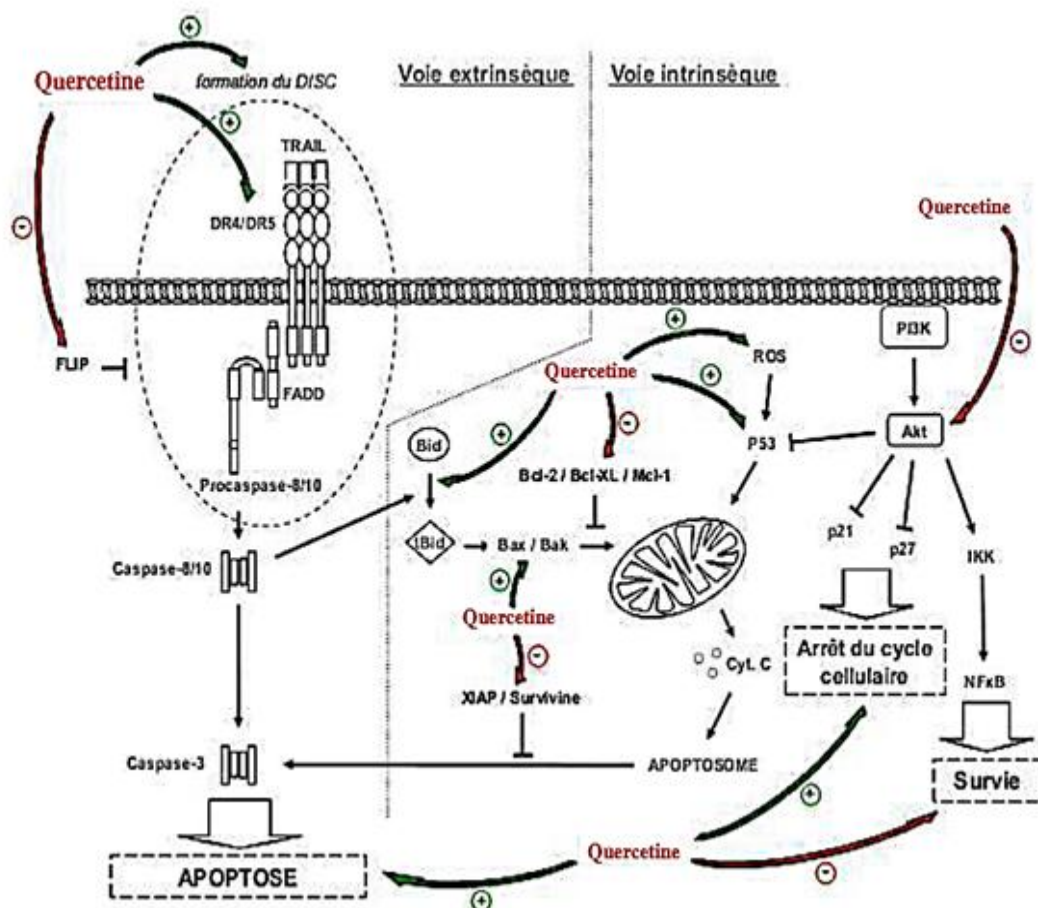


Figure 13. Modes d'action de la quercétine dans la cellule cérébrale (Bouhaddouda., 2016).

3.2. Activité antivirale

La quercétine a montré une activité antivirale contre un large éventail de virus. Par exemple, la quercétine a été documentée pour son efficacité contre le virus T-lymphotrope humain 1 (*human T-lymphotropic virus 1*), ainsi que le virus de l'encéphalite japonaise (*Japanese encephalitis virus : VEJ*), la maladie transmise par les moustiques (**Johari et al., 2012**). De plus, il a été rapporté que la quercétine inhibe le virus de la dengue de type 2 et le virus de l'hépatite C en inhibant l'activité protéase de la protéine 3 non structurale (**Bachmetov et al., 2012**).

D'autres formulations de la quercétine, telles que quercétine-3-O- β -D-glucuronide, formulations de lécithine enrichies en quercétine et quercétine 7-rhamnoside ont été rapportés pour leur efficacité contre le virus de la diarrhée épidémique porcine et le virus de la grippe-A (**Fan et al., 2011**). Des études récentes ont montré l'effet anti-viral de la quercétine contre le virus Covid-19 (**Russo et al., 2020; Di Pierro et al., 2021 ; Dinizet et al., 2021**). La quercétine réduit l'entrée du virus dans la cellule en bloquant le récepteur ACE2 (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2) dans les cellules de l'hôte, ainsi qu'en réduisant le niveau d'interleukine-6 chez les patients (**Bastaminejad et Bakhtiyari, 2021**).

3.3. Activité antibactérienne

Des études ont montré que la quercétine possède un large spectre de propriétés antibactériennes. Elle a également une activité inhibitrice significative sur les champignons. Plusieurs expériences ont montré que la quercétine a un bon effet inhibiteur sur la croissance de bactéries pathogènes telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus* et *Aspergillus flavus* (**Qin et al., 2009 ; Moodi et al., 2021**). Le mécanisme antibactérien de la quercétine comprend principalement la destruction de la paroi cellulaire des bactéries et la modification de la perméabilité cellulaire, affectant la synthèse et l'expression des protéines, réduisant les activités enzymatiques et inhibant la synthèse des acides nucléiques de la bactérie (**Wang et al., 2018 ; Zeng et al., 2019**).

3.4. Activité anti protozoaire

Plusieurs rapports ont démontré les effets inhibiteurs de la quercétine contre la croissance de divers parasites protozoaires, à savoir *Toxoplasma*, *Babesia*, *Theileria*, *Trypanosoma* et *Leishmania*. La quercétine est bien connue pour son efficacité inhibitrice contre les parasites *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *T. brucei brucei*, *T. cruzi*, et *Leishmania donovani* *in vitro* et *in vivo* (Tasdemir et al., 2006 ; Larit et al., 2021). Elle présente de puissantes activitée leishmanicide et trypanocide *in vitro*, avec une CI 50 de 1,0 µg/ml et 8,3 µg/ml, respectivement, tandis que dans une autre expérience *in vivo*, parmi six flavonoïdes testés, seule la quercétine a montré une activité *in vivo* en inhibant la multiplication de *L. donovani*. La quercétine a de remarquables effets inhibiteurs contre *Toxoplasma gondii* en empêchant la synthèse de la protéine de choc thermique 90 (hsp90), hsp70 et hsp27 (Weiss et al., 1998). L'activité de la quercétine contre la souche de *Plasmodium falciparum* sensible à la chloroquine (3D7) et la souche résistante (7G8) a été démontrée (Léhaneet et Saliba., 2008 ; Larit et al., 2021).

3.5. Activité anti-inflammatoire

L'inflammation est une réponse du système immunitaire contre des stimuli nocifs, tels que les agents pathogènes, irritants et les cellules endommagées. La quercétine a montré des activités anti-inflammatoires en diminuant la synthèse de l'interleukine-8 (IL-8) et du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) dans les macrophages et les lignées de cellules pulmonaires A549 (Li et al., 2016). On rapporte également qu'il agit en inhibant les enzymes nécessaires au déclenchement de l'inflammation, tel que la lipoxigénase (LOX) et la cyclooxygénase (COX) (Lesjak et al., 2018).

Les mécanismes anti-inflammatoires de la quercétine incluent le blocage significatif des cytokines pro-inflammatoires dans les fibroblastes en culture. La quercétine 10 µM a réduit la production de COX-2, du facteur nucléaire-kappa B (NF- κ B) et du NO. De même, la quercétine 25 µM a bloqué la sécrétion d'IL-1 β , IL-6, IFN- γ et TNF- α dans le sang total humain. A faible concentration, la quercétine (inférieure à 50 µM) stimule également la cytokine anti-inflammatoire IL-10 (Comalada et al., 2006).

L'effet anti-inflammatoire de la quercétine a également été soutenu par des expériences *in vivo*. Un régime de six semaines de 150 mg de quercétine pris quotidiennement par des sujets humains a considérablement réduit les concentrations sériques de cytokine TNF- α .

Il a également été démontré que la quercétine réduit les dommages histopathologiques pancréatiques et abaisse le taux d'ARNm et de protéines NF- κ B, IL-1 β , IL-6 et TNF- α chez le rat (Egert, et al., 2009).

4. Propriétés thérapeutiques de la quercétine

4.1. Activité anticancéreuse

La quercétine a montré une activité anticancéreuse importante dans diverses lignées cellulaires cancéreuses, comme les cellules du sein MCF-7 et les cellules du cancer de foie Hep-2, *Via* l'induction de l'apoptose, et l'arrêt du cycle cellulaire (phase G1). La quercétine inhibe également la croissance cellulaire (Davis et al., 2009 ; Ulusoy et Sanlier, 2020) et les métastases des cellules cancéreuses en bloquant la voie de signalisation Akt /mTOR/c-Myc, qui inhibe la signalisation de la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) activée par la protéine ribosomale S19 (RPS19) (Chen et al., 2018).

Il est à noter que la quercétine empêche la prolifération de plusieurs types de cancers (cancer du sein, du poumon, de la prostate, du col de l'utérus, du foie et du côlon) et il agit par divers mécanismes d'action, y compris la signalisation cellulaire, la liaison aux protéines et aux récepteurs cellulaires, et l'inhibition des enzymes responsables de l'activation des cancérogènes. La quercétine a augmenté la chimiosensibilité des cellules cancéreuses du sein à la doxorubicine en empêchant la propagation et l'invasion cellulaire qui déclenche l'apoptose cellulaire (Rauf et al., 2018).

La quercétine a montré une inhibition significative de la prolifération des cellules du cancer de côlon humain CACO-2 et SW-620 en empêchant la voie NF- κ B, la réduction de l'expression des Bcl-2, et l'induction des Bcl-XL (Zhang et al., 2015).

4.2. Maladies cardiovasculaires

Le débit cardiaque, le volume sanguin, le système nerveux et le système de l'angiotensine jouent tous un rôle dans la régulation de la pression artérielle. Il est rapporté que la Que avait une activité anti hypertensive chez les rats spontanément hypertendus, et a noté que la quercétine avait induit une réduction dose-dépendante de la pression sanguine lors de l'administration chronique à plusieurs modèles de rats hypertendus (Duarte et al., 2001 ; Lekic et al., 2018).

On pense que la quercétine peut diminuer la pression artérielle en diminuant le stress oxydatif, en améliorant le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et en améliorant la fonction vasculaire. Les aliments riches en flavonoïdes étaient associés à un faible risque de maladie cardiovasculaire (**Khursheed et al., 2020**).

L'effet protecteur fait référence aux effets de l'oxyde d'azote (NO) et de la fonction endothéliale et à la prévention des dommages inflammatoires oxydatifs des neurones et à l'effet anti-agrégation des plaquettes. Ils ont découvert que la quercétine a un potentiel d'utilisation dans le traitement des maladies cardiaques, car le traitement à la quercétine est capable de réduire les anomalies cardiaques induites par le LPS chez la souris (**Wei et al., 2018**).

4.3. Effet neuroprotecteur

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neuro-dégénérative chronique caractérisée par des pertes de mémoire et des déficits mentaux, tels que l'apraxie, et l'aphasie, et est associée à des processus neuro-inflammatoires dans le système nerveux central (**Choi et al., 2012**). De plus, il a été démontré qu'un traitement combiné avec de la quercétine et de l'acide ascorbique a réduit la prévalence des troubles oxydatifs qui endommagent les lymphocytes humains et les structures neurovasculaires de la peau et prévient ainsi les dommages neuronaux, ce qui protège spécifiquement les cellules neurologiques (**Lakhanpal et Rai., 2007**).

Des résultats récents montrent que la quercétine améliore la maladie d'Alzheimer et les déficits cognitifs associés chez les souris âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer triple transgénique (**Sabogal-Guáqueta et al., 2015**). De plus, l'administration orale de quercétine avec de l'huile de poisson a amélioré la neuroprotection chez les souris traitées à l'acide 3-nitropropionique ou les souris traitées chroniquement à la roténone (**Denny Joseph., 2015**).

4.4. Effet Anti-diabétique et anti-obésité

Le diabète est un trouble métabolique associé à une augmentation de la glycémie en raison d'une diminution de la libération d'insuline et /ou d'une résistance à l'insuline. La quercétine a montré une forte activité antidiabétique dans diverses études non cliniques et cliniques. Son activité antidiabétique est peut être attribuée à une prolifération des cellules pancréatiques, à une augmentation de la sécrétion d'insuline et du métabolisme du glucose,

à une augmentation de l'absorption du glucose par les transporteurs du glucose (GLUT) et à une diminution du stress oxydatif et des dommages à l'ADN (**Khursheed et al., 2020**).

Les recherches ont suggéré que la quercétine réduisait l'adipogenèse en diminuant l'action de ses enzymes et en stimulant la voie de signalisation MAPK. En même temps, la quercétine a induit l'apoptose des adipocytes matures en contrôlant deux voies importantes ERK et JNK (**Jung et al., 2013**).

5. Thérapie d'association de la quercétine avec d'autres médicaments

L'effet combiné de la quercétine avec d'autres antioxydants (par exemple, l'acide ascorbique), diminue la prévalence des dommages oxydatifs dans les lymphocytes humains et les structures neurovasculaires de la peau et inhibe la lésion neuronale (**Lakhanpal et Rai., 2007**).

La quercétine est bien connue pour influencer la pharmacocinétique de différents médicament molécules et, tels que la curcumine et le resvératrol en contrôlant leur distribution et leur métabolisme. Ces traitements combinés ont entraîné une augmentation de la perméabilité à la curcumine et du resvératrol et renforce la biodisponibilité par rapport aux traitements uniques (**Lund et Pantuso., 2014**).

Aussi, il a été révélé l'effet synergique du traitement combiné quercétine-tétracycline contre la multi-droguerésistant (MDR) de *E.coli* en perturbant l'enveloppe cellulaire bactérienne, améliorant ainsi sa perméabilité et la lyse cellulaire (**Qu et al., 2019**). La quercétine a été documentée pour améliorer l'efficacité antifongique de l'amphotéricine B contre les souches de *Candida sp* et *Cryptococcus neoformans* en réduisant son effet toxique (**Oliveira et al., 2016**).

Une autre étude a démontré la puissante efficacité synergique de la quercétine contre les souches résistantes au fluconazole de *Candida tropicalis* en améliorant les altérations de la membrane mitochondriale qui affectent la fonction respiratoire et inhibant l'accumulation de rhodamine-123 dans les mitochondries. La quercétine a montré des effets synergiques lorsqu'elle est combiné avec les médicaments de chimiothérapie anticancéreuse (**Rauf et al., 2018**).

8. Toxicité

La quercétine est connue pour être un agent mutagène selon le test d'Ames ; cependant, la plupart des études *in vivo* ont montré que la quercétine est un composé sûr sans aucun effet cancérigène. En 1999, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a déclaré que la quercétine ne devrait pas être répertorié comme composé cancérigène pour l'homme. De plus, il n'y a pas de preuve de l'effet tératogène de la quercétine (**Pérez-Pastén et al., 2010 ; Vanhees et al., 2011**). La quercétine était généralement bien tolérée dans les études cliniques humaines; l'administration de la quercétine pour plusieurs mois à une concentration supérieure à 1000 mg/jour n'a montré aucun effet secondaire sur les électrolytes du sérum, paramètres sanguins de la fonction rénale, hépatique ou hématologie (**Wang et al., 2004 ; Beshbishy et al., 2020**).

Dans certaines circonstances, la quercétine présente à la fois une activité de piégeage des radicaux et une activité pro-oxydante (**Harwood et al., 2007**). La majorité des expériences *in vivo* ont montré que la quercétine n'est pas cancérigène ; la quercétine subit un métabolisme de premier passage dans l'intestin et le foie, ce qui réduit le potentiel de toxicité. Lors de la supplémentation aux doses supérieures à 1000 mg par jour prises jusqu'à trois mois, aucun signe de toxicité a été trouvé ; cependant, les données sur l'innocuité à long terme à des doses élevées font défaut (**Harwood et al., 2007**). La néphrotoxicité a été rapportés avec l'utilisation de la quercétine par voie intraveineuse à forte dose chez des patients dont la santé est compromise (**Russo et al., 2012**).

Il a été rapporté que la quercétine se lie de manière compétitive à l'ADN gyrase bactérienne et par conséquent, elle est contre-indiqué pour être administré avec des antibiotiques fluor quinolones (**Hashemi et al., 2018**). De plus, la quercétine est un inhibiteur puissant compétitif du cytochrome CYP3A4 et donc il a été prédit pour augmenter les concentrations sériques de médicaments qui sont métabolisés par cette enzyme (**Choi et Li., 2005**).

L'apport alimentaire typique de quercétine basé sur la consommation de fruits et légumes est estimé de 5 à 100 mg par jour. Une forte consommation d'aliments riches en quercétine, comme les pommes ou les oignons, pourrait conduire à un apport quotidien allant jusqu'à 500 mg. La dose efficace est augmentée lorsqu'elle est prise avec un repas gras. En clinique les études utilisent la quercétine à raison de 500 à 1000 mg par jour en doses fractionnées (**Batiha et al., 2020**).

Chapitre 3.
Effets anti-MDR de la
quercetine

La réversion de la multidrogue résistance (MDR) des cellules cancéreuses a été au centre des préoccupations des cliniciens et des pharmacologues notamment en utilisant des agents anti-MDR naturels et non toxiques (**Daglioglu, 2017**). Un certain nombre d'études démontrent que les flavonoïdes dont la quercétine sont des agents potentiels pour vaincre la MDR dans de nombreuses cellules multirésistantes (**Zhou et al., 2020 ; Maruszevska et al., 2021**).

Dans ce chapitre nous avons essayé de résumer l'effet de la quercétine dans la réversion de la multidrogue résistance (MDR) aux anticancéreux, à travers l'analyse des études réalisées *in vivo* et *in vitro* pour déterminer enfin les différents mécanismes de réversion mis en jeu par cette molécule (**Zhoo et al. 2020**).

L'étude biologique de la résistance multidrogue comporte plusieurs types de tests; le phénotype MDR associe la surexpression de la P-glycoprotéine et une diminution de l'accumulation intracellulaire des anticancéreux. La détection de la Pgp 170 repose sur l'utilisation d'anticorps dirigés contre un des épitopes de cette glycoprotéine. C'est un test « *structural* ». Il a comme limite de n'apporter aucun renseignement sur la fonction de l'antigène reconnu par l'anticorps. L'association d'un test « *fonctionnel* » qui concerne la mesure de l'accumulation intracellulaire de substance anticancéreuse comme la daunorubicine, est donc très intéressante (**Zhoo et al. 2020**). L'étude fonctionnelle repose sur l'étude de l'efflux de substrats fluorescents. La daunorubicine, une substance impliquée dans le mécanisme de la MDR, est un antibiotique fluorescent qui s'intercale dans l'hélice d'ADN. La fluorescence intrinsèque de la daunorubicine rend son utilisation aisée, en particulier avec la cytométrie en flux. Les cellules qui ont incorporé la daunorubicine sont fluorescentes (**Sharom et al., 2014 ; Teodora et al., 2020**).

D'autres fluorochromes peuvent être utilisés comme la rhodamine 123 (R123). La R 123 a une résistance croisée avec les produits de type MDR. Une autre approche peut être faite avec un colorant vital, spécifique des bases A-T de l'ADN, le Hoechst 33342. En effet, les cellules de phénotype MDR montrent une diminution de la fluorescence émise par le Hoechst 33342 lié à l'ADN (**Loo et Clarke, 1999 ; Robey et al., 2019**).

L'étude de la MDR peut aussi se faire par la détection de l'ARNm par les techniques de Northern et de dot blot, l'hybridation *in situ* ou la PCR (réaction de polymérisation en chaîne). La technique de PCR est la plus sensible pour détecter le transcrit *mdrl-ARNm*. La technique d'hybridation *in situ* est intéressante car elle permet une étude quantitative et

morphologique pour les études sur coupes de tissus. A l'échelle cellulaire, l'interprétation reste difficile sauf si le niveau d'expression de la résistance est élevé (Murphy et al., 1990).

1. Les études *In vitro*

De nombreuses recherches ont été menées sur l'activité inhibitrice de la quercétine sur les cellules sensibles aux médicaments et les cellules MDR, par exemple HL60 (cellules leucémiques promyélocytaires), K562 (cellules érythroleucémiques), CCRF-CEM (cellules leucémiques T-lymphocytaires) et leurs homologues résistants aux médicaments respectivement HL60/Vcr, K562/Adr, CEM/Adr5000, CEM/VLB100 et CEM/E1000 (Duraj et al., 2005 ; Chen et al., 2010).

De plus, la quercétine à une concentration non cytotoxique a renforcé l'effet des médicaments chimiothérapeutiques sur les cellules MDR. La Que en tant que chimiosensibilisateur anti-mdr a été testée sur un certain nombre de lignées cellulaires tumorales résistantes. Les données ont montré que la Que interagit directement avec les protéines de transport pour inhiber l'efflux de médicament médiée par les transporteurs MDR1, MRP1 ou BCRP. Les médicaments testés comprennent la [3H]-daunomycine (DNM), le substrat fluorescent Rhodamine-123, la vinblastine, la 2,4-dinitrophényl-S-glutathion (DNP-SG) et le mitoxane-trone (Chen et al., 2010 ; Wang et al., 2021).

La Que a entraîné une accumulation accrue de la DNM (201,8 + 16,4 %) dans la lignée cellulaire résistante MCF-7/Adr, qui était comparable à celle obtenue avec le vérapamil (229,4 + 17,6 %), un inhibiteur bien connu de la Pgp. L'exposition des cellules MDR exprimant MRP1 à 50mM de la quercétine a entraîné une diminution de 40 % de l'efflux de la DNP-SG avec une augmentation concomitante de sa concentration intracellulaire, ce qui était comparable aux effets de 50 µM de MK571 (un inhibiteur spécifique de MRP1) (Chen et al., 2010).

La quercétine présente un effet modulateur de la MDR et chimiosensibilisateur potentiel dans une grande variété de cancers et par divers mécanismes (Mohana et al., 2016). La Que améliore l'efficacité des agents chimiothérapeutiques dans les cellules du carcinome hépatocellulaire résistante à la 5-fluoroacil (BEL/5-FU) sur-exprimant ABCB1, ABCC1 et ABCC2, en bloquant la voie de signalisation FZD7/β-caténine (Chen et al., 2018).

La quercétine augmente la sensibilité des cellules BEL/5-FU, elle réduit l'expression des protéines ABCB1, ABCC1 et ABCC2 (Fig.14) ce qui favorise l'accumulation intracellulaire de la Rh123 et de la Dox (Fig.15). Ceci est dû au blocage de la voie de signalisation FZD7/ β -caténine suite à la réduction de l'expression de la protéine FZD7 et B-caténine (Fig.16). Ces données suggèrent l'efficacité de la Que, dans l'inhibition du FZD7 pour lutter contre la chimiorésistance (Chen et al., 2018). Ces mécanismes d'action sont résumés dans la figure 17 ci-dessous.

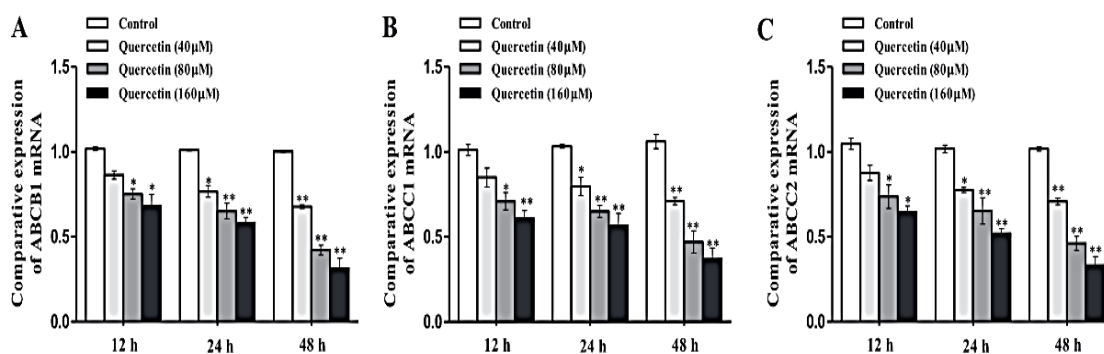


Figure 14. Expressions de l'ARNm des transporteurs *pgp* (A), *BCRP* (B) et *MRP* (C), dans les cellules BEL/5-FU. Les cellules ont été traitées avec différentes concentrations de Que pendant 12 h, 24 h et 48 h. Les niveaux d'ARNm ont été analysés par qRT-PCR (Chen et al., 2018).

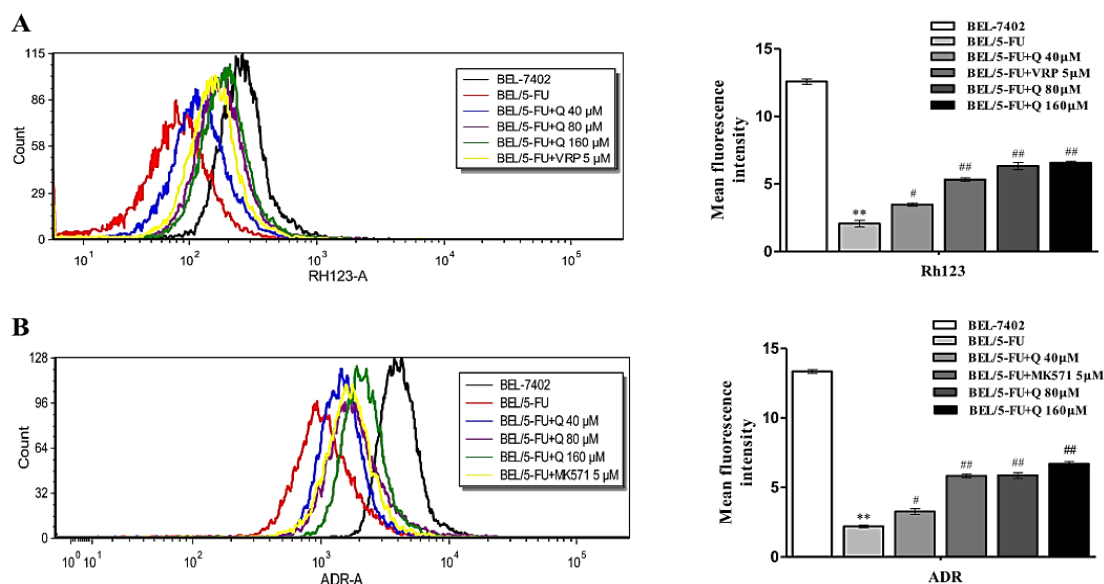


Figure 15. Accumulation intracellulaire de la Rhodamine (Rh123) et de la Doxorubicine (Dox) réalisée par Cytométrie en flux. L'intensité de fluorescence indiquait la concentration intracellulaire de Rh123 et d'Adriamycine (Adr). (A) Histogrammes représentatifs de l'accumulation de Rh123 et de l'intensité de la fluorescence de la Rh123 dans les cellules BEL-7402 et BEL/5-FU. (B) Histogrammes représentatifs de l'accumulation d'Adr et de l'intensité de la fluorescence d'Adr dans les cellules BEL-7402 et BEL/5-FU (Chen et al., 2018).

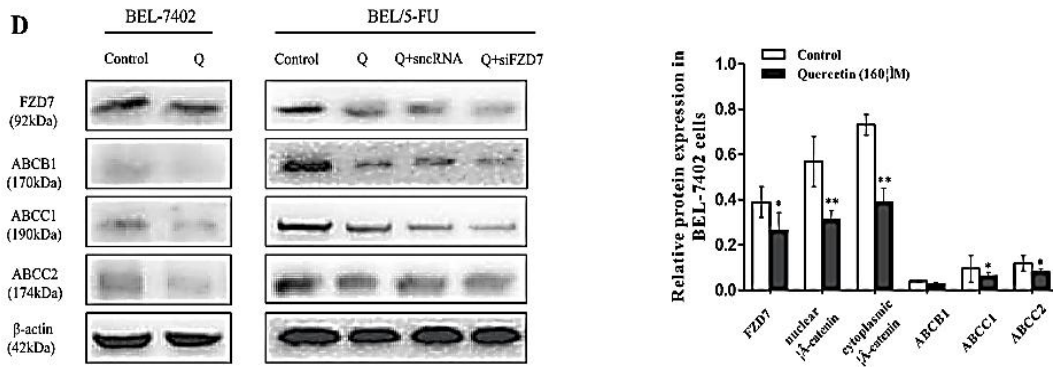


Figure 16. La quercétine réverse la résistance aux médicaments en activant la voie FZD7/ β -caténine dans les cellules de carcinome hépatocellulaire. (B) Les expressions des protéines FZD7, β -caténine nucléaire, β -caténine cytoplasmique, ABCB1, ABCC1 et ABCC2 ont été examinées par analyse western blot. (D) Les expressions des protéines FZD7, β -caténine nucléaire, β -caténine cytoplasmique, ABCB1, ABCC1 et ABCC2 ont été examinées par analyse western blot (Chen et al., 2018).

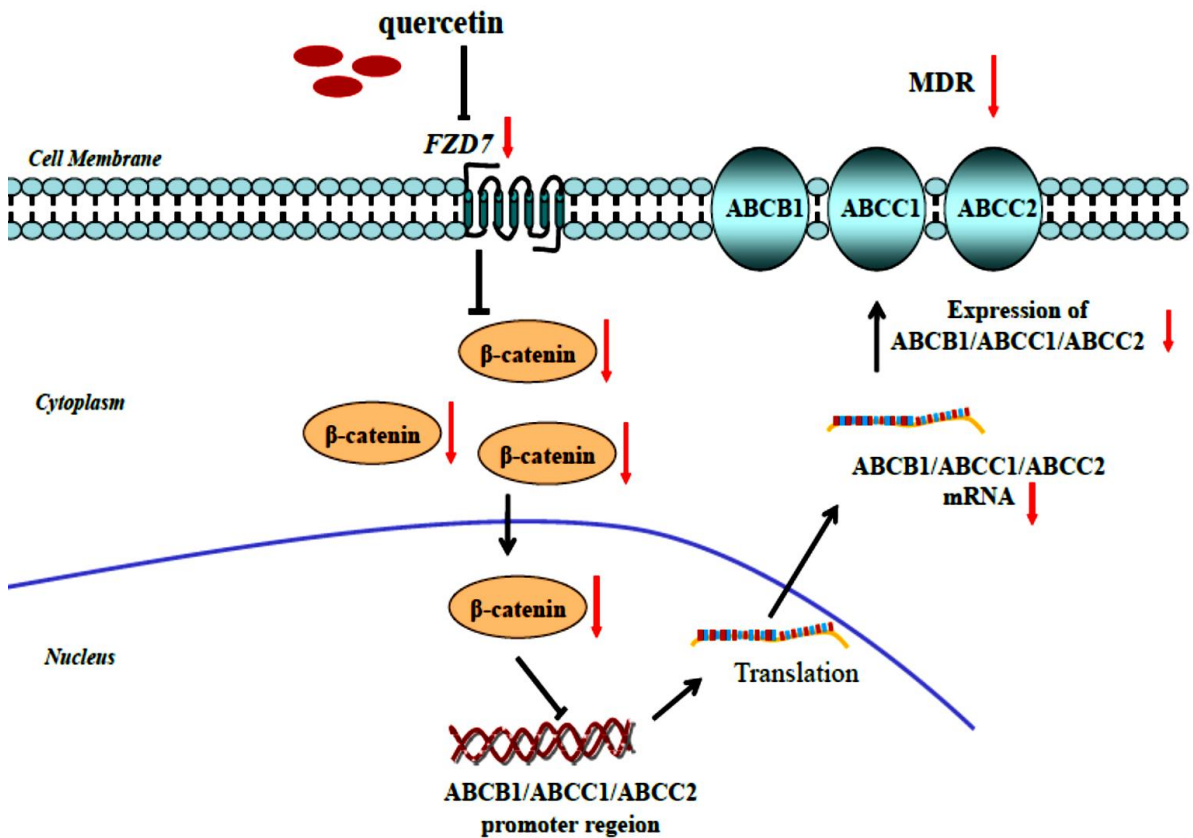


Fig.17. Mécanismes d'action de la quercétine dans la réversion de la multi-drug résistance des cellules BEL/5-FU surexprimant ABCB1, ABCC1 et ABCC2, via le blocage de la voie de signalisation FZD7/ β -caténine (Chen et al., 2018).

L'étude de **Borska et al., (2010)** a montré que la Que sensibilise les cellules résistantes à la daunorubicine (DB) par son effet sur l'expression et l'activité de la Pgp. Les expériences ont été menées sur deux lignées cellulaires du carcinome pancréatique humain résistantes (EPP85-181RDB) et sensibles (EPP85-181) à la daunorubicine. la Que réduit l'expression et inhibe l'activité de la Pgp de façon dose-dépendante (**Borska et al., 2010**).

La Que et 3',4',7-triméthoxyquercétine (3-OMe Que) mais pas le 3-rhamnosylglucoside de la Que (rutine) inhibent l'activité d'efflux de la pompe Pgp d'une manière dose-dépendante dans la lignée cellulaire de cancer du sein humain MCF-7 résistantes à l'adriamycine. De plus, la Que à 10 μM réduit l'expression de la Pgp dans les cellules résistantes à l'Adr MCF-7. Ces résultats fournissent une base biologique supplémentaire pour l'application thérapeutique potentielle de la Que en tant que médicament anticancéreux, seul ou en combinaison avec l'adriamycine dans les cellules tumorales du sein multirésistantes (**Scambia et al., 1994**). Ces résultats étaient cohérents avec d'autres recherches de Li et ses collaborateurs (2018), lequel ont montré l'amélioration de l'effet anti-tumoral accrue dans le cas du traitement par la doxorubicine (Dox), paclitaxel (Pac) et vincristine (Vcr) en combinaison avec la Que dans les cellules MCF-7, *via* inhibition de la translocation nucléaire de YB-1 (facteur tumoral) en favorisant la régulation négative de l'expression de la Pgp (**Li et al., 2018**).

La quercétine peut augmenter la sensibilité des cellules leucémiques FM3A/M et P388/M résistantes à la vincristine ou à la vinblastine. La quercétine 20 μM pendant 48 h peut augmenter la sensibilité des cellules par un facteur de 2,4 à 3,5 (Tab.3). La Que diminue l'expression de la Pgp, et pourrait être utilisée comme modulateur innovant de la MDR et pourrait être utile comme chimiosensibilisateur dans les cellules MDR (**Kim et al., 1998**).

Tableau 3. Effet de la quercétine sur la sensibilité *in vitro* aux médicaments anticancéreux des cellules MDR (**Kim et al., 1998**).

Cells	Drug	IC ₅₀ (nM)		Fold Enhancement
		QCT free	+20 μM QCT pretreatment	
FM3A/M	VCR	350	100	3.5
	VBL	660	205	3.2
P388/M	VCR	330	110	3.0
	VBL	850	360	2.4

L'un des mécanismes les plus importants conduisant à la survenue de la MDR est lié à la modulation des voies de mort cellulaire (Baguley., 2010). A cet égard, plusieurs études ont montré l'effet de la Que sur le déclenchement de la mort programmée des cellules de leucémie promyélocytaire humaine HL60 sensibles et résistante à la vincristine surexprimant la Pgp HL60/VCN et des cellules HL60/MX2 caractérisées par la présence de l'isoforme mutée de la topoisomérase II (Maruszewska et Tarasiuk, 2021).

Il a été constaté que la quercétine augmentait le niveau cellulaire des espèces réactives de l'oxygène et conduisait à une diminution marquée du niveau cellulaire de GSH (Fig. 18). En outre, il a été démontré que la Que utilisé à la CI50 et CI90 provoquent la fragmentation de l'ADN oligo-nucléosomique chez toutes les cellules leucémiques étudiées. La Que utilisée à la CI90 a déclenché la mort cellulaire des cellules HL60 sensibles et résistante par induction de la caspase-3 et de la caspase-8 (Fig.19) (Maruszewska et Tarasiuk., 2021).

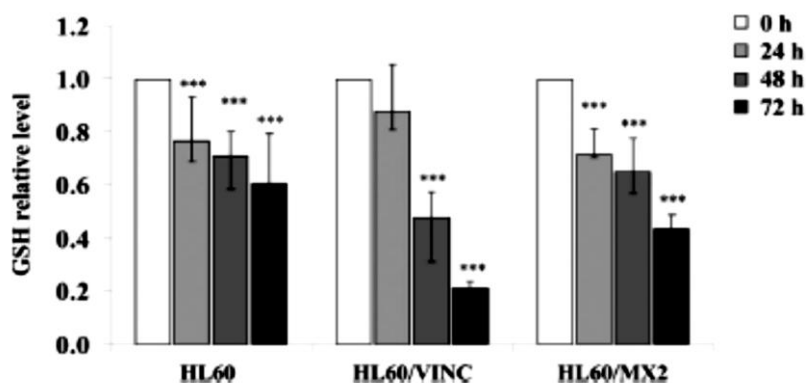


Figure 18. Effet de Quercétine sur le taux de GSH dans les cellules leucémiques HL60 sensibles et résistantes HL60/VINC et HL60/MX2. Les cellules ont été incubées à 37 C en présence de Que utilisé à la CI90 (110 μ M) jusqu'à 72 h. Le taux de GSH a été déterminé par Cytométrie en flux à l'aide d'une sonde fluorescente ThioliteTM (Maruszewska et Tarasiuk., 2021).

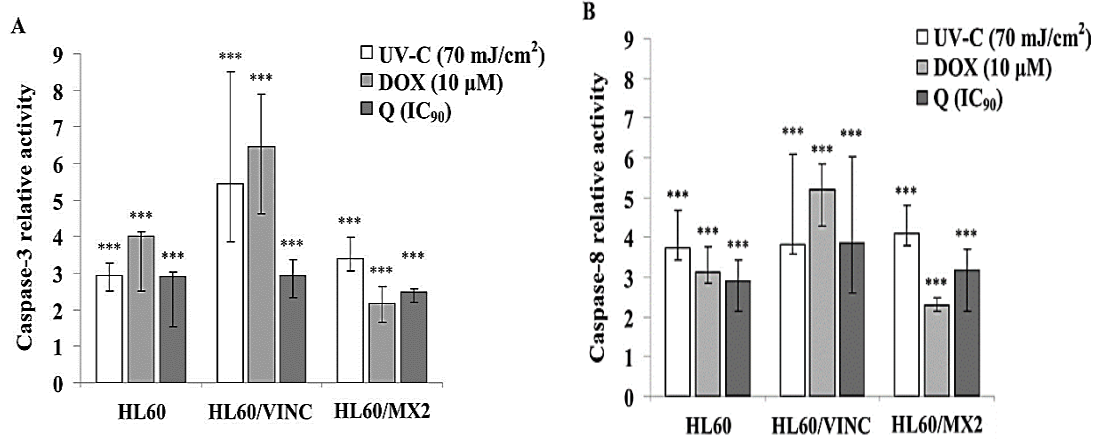


Figure 19. Activité de la caspase-3 et de la caspase-8 dans des cellules leucémiques sensibles HL60 et résistantes HL60/VINC et HL60/MX2 après traitement par la Quercétine (Que) à la CI90=110μM(Maruszewska et Tarasiuk., 2021).

L'étude de Kasiri et al., (2020) a montré les mécanismes de réversion de la MDR par la quercétine à travers l'induction de l'apoptose dans les cellules résistantes. Que peut induire les voies extrinsèques, et intrinsèques en augmentant l'expression des inducteurs de l'apoptose et en diminuant celle des inhibiteurs (Fig.20).

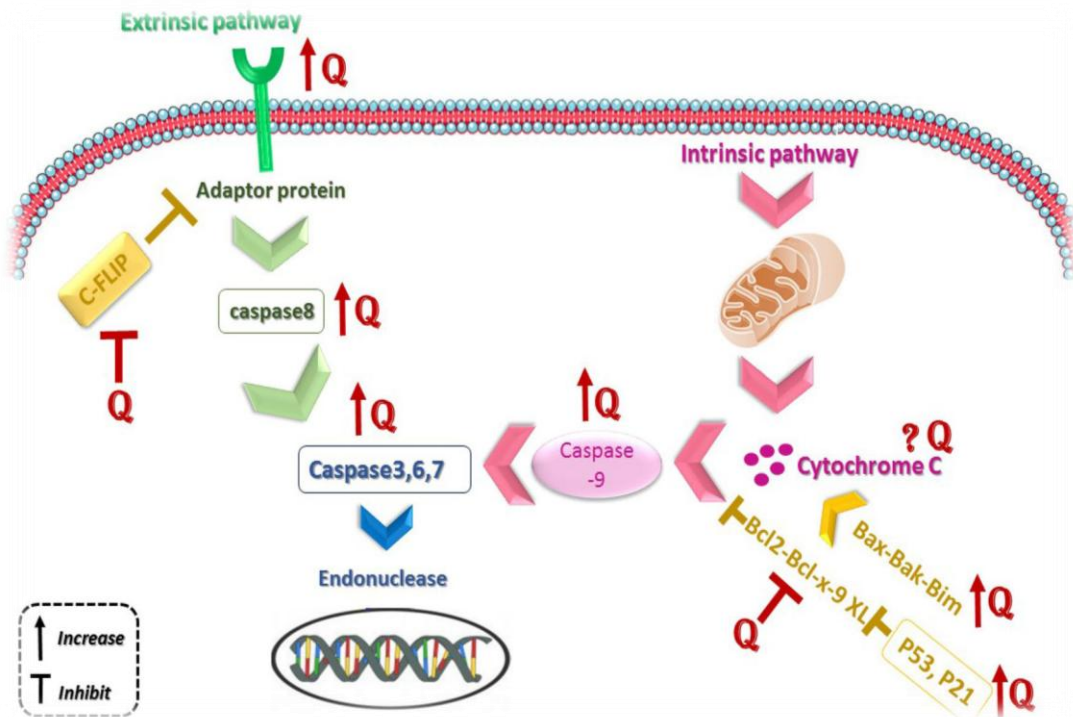


Figure 20. Mécanismes d'induction de l'apoptose des cellules résistantes par la quercétine (Kasiri et al., 2020).

La Que a des propriétés antiprolifératives et pro-apoptotiques notamment dans le cas des cellules de carcinome gastrique humain résistant. La lignée cellulaire parentale EPG85-257P et sa variante résistante à la daunorubicine EPG85-257RDB ont été utilisées comme modèles cellulaires. Les résultats ont révélé que la quercétine a un impact antiprolifératif sur les cellules résistantes (avec une valeur CI50 de 12 μ M après 72 h), principalement par induction de l'apoptose. La Que a un effet synergique avec la daunorubicine sur les cellules résistantes (**Borska et al., 2012**). Son impact sur le mécanisme de résistance impliquait la diminution de l'expression de la glycoprotéine P et l'inhibition du transport du médicament dans les cellules cancéreuses gastriques (**Borska et al., 2012**).

Le domaine ATPase de la glycoprotéine P peut être une cible intéressante pour la Que. Cette dernière inhibe l'activité ATPase de la glycoprotéine P des cellules résistantes en altérant sa fonction de transport (**Shapiro et al., 1997**).

La quercétine a été étudiée comme chimio-sensibilisants des cellules MDA-MB-231 du cancer du sein. Dans les cellules MDA-MB-231, la rutine 20 μ M a augmenté la cytotoxicité liée au cyclophosphamide (CYC) et au méthotrexate (MTX) et a diminué l'activité de la glycoprotéine P (Pgp) et de BCRP. L'analyse par Cytométrie en flux a montré que la quercétine à 20 et à 50 μ M bloque le cycle cellulaire aux phases G2/M et G0/G1 et favorise l'apoptose des cellules résistantes (**Iriti et al., 2017**).

Zhou et son équipe (2020), ont étudié l'effet de réversion de la MDR par la Que sur les cellules cancéreuses du côlon humain et son mécanisme au niveau métabolique. Les résultats ont montré que la Que à 33 μ M a amélioré la cytotoxicité de la doxorubicine (Dox) de manière significative sur les cellules SW620/Ad300 surexprimant la Pgp (Fig.21). L'étude des mécanismes d'action ont démontré que la Que inhibait l'activité ATPase de la Pgp en altérant sa fonction de transport augmentant de ce fait l'accumulation intracellulaire de la Dox. Les études métaboliques ont révélé que la Que pouvait inverser la MDR par l'inhibition de l'expression du transporteur de glutamine SLC1A5 (glutamine transporter solute carrier family 1, member 5), qui à son tour bloque le métabolisme de la glutamine dans les cellules résistantes SW620/Ad300, réduit le taux de GSH ce qui augmente le taux intracellulaire de ROS qui agissent par induction de l'apoptose des cellules résistantes (**Zhou et al., 2020**).

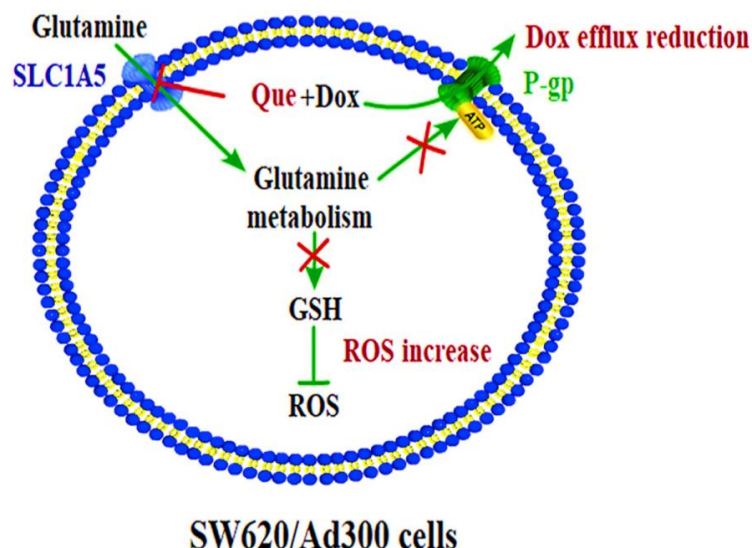


Figure 21. La quercétine surmonte la résistance des cellules cancéreuses du côlon résistantes à la doxorubicine (SW620/Ad300) par inhibition du transporteur SLC1A5 (glutamine transporter solute carrier family 1, member 5) (Zhou et al., 2020).

L'étude d'Ashutosh et ses collaborateurs (2020) basée sur le docking moléculaire, a montré que la quercétine se lie au niveau de la région d'interaction entre le domaine transmembranaire et le domaine de liaison aux nucléotides sur les trois sites de liaison plausibles de la Pgp et inhibe de ce fait le changement de conformation spatiale de la Pgp ce qui empêche sa rotation de l'intérieur vers l'extérieur inhibant ainsi l'expulsion des substrats vers l'extérieur (Ashutosh et al., 2020).

Le potentiel de la quercétine pour inverser le processus MDR par le biais de l'inactivation de la Pgp a également été révélée sur l'adénocarcinome colorectal humain Caco-2 résistant à la vincristine (Li et al., 2018).

La surexpression de la glycoprotéine P (Pgp) joue un rôle important dans la médiation de la multirésistance aux médicaments (MDR), entraînant l'échec de la chimiothérapie chez les patients atteints de cancer et l'amélioration des caractéristiques des cellules souches cancéreuses. Les cellules MCF-7 et MCF-7/dox ont été respectivement traitées par Dox, paclitaxel (Pac) ou vincristine (Vcr) avec ou sans Que pendant 24 h. La viabilité cellulaire, l'apoptose cellulaire, le cycle cellulaire, l'accumulation intracellulaire de médicaments, l'expression de la protéine de liaison 1, de la Pgp et de la Y-box (YB-1) et les cellules souches du cancer du sein (BCSC) ont ensuite été évalués. Les résultats ont montré que Que augmentait significativement les activités antitumorales de Dox, Pac et Vcr dans les cellules cancéreuses du sein (Li et al., 2018).

De plus, le traitement combiné de Dox, Pac ou Vcr avec la Que a considérablement diminué l'expression de la Pgp et éliminé les cellules souches du cancer du sein BCSC. De plus, le traitement combiné de Dox, Pac ou Vcr avec la Que a significativement inhibé la translocation nucléaire de YB-1. Ainsi, nous avons supposé que Que inversait la MDR dans les cellules cancéreuses du sein en diminuant l'expression de la Pgp et en éliminant les cellules souches cancéreuses médiées par la translocation nucléaire YB-1 (Li et al., 2018). La réduction de l'expression de la Pgp par la quercétine a été démontrée avec succès dans des lignées cellulaires de cancer du sein MCF-7 résistantes à la daunomycine. Il a été démontré que la Que non seulement stimulait l'accumulation du médicament, mais aussi considérablement réduit son efflux (Chung et al., 2005).

Un autre acteur clé, le facteur nucléaire (NF- κ B), qui peut se lier aux séquences d'ADN au niveau des régions promotrices des gènes sensibles pour réguler les processus cellulaires tels que la transcription de l'ADN, production de cytokines et survie cellulaire. Le NF- κ B activé favorise non seulement la prolifération des cellules tumorales et la suppression de l'apoptose, mais il induit également l'EMT qui facilite les métastases à distance et la résistance aux médicaments. La Que a été rapportés pour atténuer la résistance acquise à l'oxaliplatine et au 5-fluorouracile (5-FU) dans cellules cancéreuses des cancers colorectaux et mammaires par inhibition de la cascade de signalisation NF- κ B (Zliszka et al., 2011 ; Robey et al., 2018 ; Teodora et al., 2020).

En conclusion, les études *in vitro* ont montré que la Que surmonte la MDR dans différents types de cancer (sein, poumon, prostate, colorectal) par inhibition des pompes à efflux (Pgp, MRP1, BCRP), augmentation de l'apoptose et diminution de la prolifération des cellules cancéreuses, augmentation de l'accumulation intracellulaire d'agents chimiothérapeutiques, inactivation de la réparation des dommages à l'ADN, diminution de l'expression des protéines anti-apoptotiques et modulation d'importantes voies de signalisation impliquées dans la cancérogenèse (PI3/Akt, Wnt-catenin, GSK-3, NF- κ B, mTOR, Nrf2, ERK, JNK, etc.) (Teodora et al., 2020).

Compte tenu des preuves fournies par les études *in vitro*, la recherche pharmacologique continue (études précliniques et cliniques) est nécessaire afin de vérifier les effets bénéfiques potentiels de polyphénols *in vivo* et découvrir de nouveaux mécanismes d'action pour surmonter la MDR.

2. Etudes *In vivo*

La quercétine a été étudiée dans plusieurs modèles animaux. D'après l'étude effectuée par Shin et ses collaborateurs (2006) sur l'effet de la quercétine après l'administration orale de tamoxifène (10 mg/kg) à des rats femelles *Sprague-Dawley*, le tamoxifène oral a subi un métabolisme hépatique important et une excrétion biliaire subséquente (**Shin et al., 2006**). Le tamoxifène et ses métabolites tels que le 4-hydroxytamoxifène sont des substrats de la Pgp, BCRP et MRP2. Il a été constaté que la quercétine était capable d'augmenter le taux d'absorption, la concentration maximale, la biodisponibilité absolue et la biodisponibilité relative du tamoxifène, tandis qu'elle diminuait significativement le taux de ces métabolites. Ces résultats indiquent que la quercétine inhibe à la fois l'efflux médiée par les transporteur MDR du tamoxifène et son métabolisme de premier passage (**Shin et al., 2006 ; Chen et al., 2010**).

Il a été rapporté que la quercétine module la biodisponibilité des médicaments en inhibant de manière compétitive la Pgp, la MRP1, la BCRP et l'enzyme métabolisant CYP3A4. Wang et ses collaborateurs (2004), ont rapporté que l'administration orale de 40 mg/kg de quercétine augmentait la C_{max} et l'AUC de la digoxine (substrat pour la Pgp) de 413 % et 170 % (**wang et al., 2004**). L'utilisation à court terme de la quercétine augmentait les concentrations plasmatiques de fexofénadine, probablement par l'inhibition de l'efflux médiée par la Pgp chez des humains sains (traités quotidiennement pendant 7 jours avec 500 mg de quercétine et une dose unique de 60 mg de fexofénadine a été administrée oralement le jour 7) (**Kim et al., 2009 ; Chen et al., 2010**).

Une série d'études *in vitro* et *in vivo* a déterminé la capacité d'une hybride nanoparticule de deux drogues ; Dox et Que (HM/Dox/Que), à produire des effets cytotoxiques dans les cellules A549 résistantes à la Dox et cibler et traiter les tumeurs solides dans un modèle de xénogreffe de souris de cancer du poumon humain. Les résultats démontraient que l'administration de 2 g/ml pendant 48 h des nanoparticules HM/Dox/Que réduisaient la viabilité cellulaire, augmentaient l'apoptose, arrêtaient le cycle cellulaire dans la phase G₀/G₁ et inversaient la MDR dans les cellules A549/Dox *in vitro* par rapport à l'administration du médicament seul (Fig. 22, 23) (**Sun et al., 2020**).

Dans un modèle de xénogreffe de souris de carcinome pulmonaire humain, les nanoparticules HM/Dox/Que ciblaient les tumeurs et réduisent la croissance tumorale

déterminée par le volume tumorale. Donc l'utilisation de nanoparticules HM/Dox/Que pourrait être une alternative à la chimiothérapie du cancer de poumon (Sun et al., 2020).

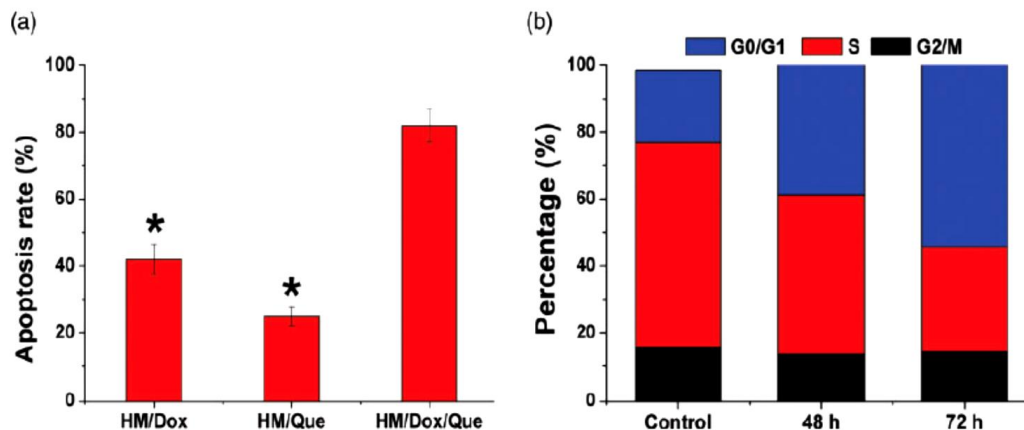


Figure 22. (a) Le taux d'apoptose des cellules A549/Dox traitées avec différentes formulations de nanoparticules de cadre méta-organique Héparie/doxorubicine/quercétine (HM/Dox/Que) à la concentration de médicament de 2mg/ml pendant 48 h (Dox/Que^{1/41}, w/w). (b) Les variations du cycle cellulaire des cellules A549/Dox traitées avec HM/Dox/Que pour différents intervalles de temps (Sun et al., 2020).

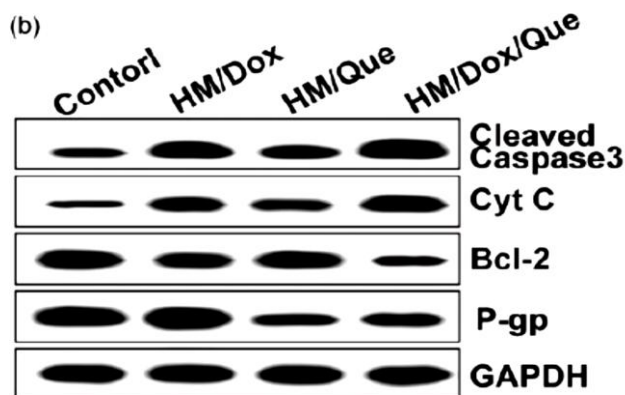


Figure 23. Analyse par Western blot des variations protéiques après que les cellules A549/Dox traitaient avec différentes formulations de nanoparticules HM/Dox/Que pendant 48 h (Sun et al., 2020).

L'échec du traitement du carcinome épidermoïde buccal (CCSO) entraînant des métastases est principalement dû à la résistance aux médicaments. Une analyse comparative a été réalisée entre les cellules témoins et un modèle de sphère résistante aux médicaments (DRSP) avec une stratégie de traitement cisplatine (Cis) en association avec la Que. Les données indiquent que la Que à 100µM peut atténuer l'expression des produits liés aux

gènes ABCG2 et MDR-1 d'une manière dose-dépendante et fonctionne comme un agent chimiopréventif efficace dans l'OSCC ; la Que améliore l'activité de la caspase 3 et PARP, affectant directement la voie apoptotique *via* la suppression de l'activité du facteur de choc thermique (Hsp27) (Fig. 24). En outre, une étude de xénogreffe chez des souris nues mâles a également confirmé que la combinaison de Que/Cis pouvait réduire la croissance tumorale et diminuer la résistance aux médicaments dans l'OSCC. La Que joue un rôle essentiel dans la résistance à la Cis dans l'OSCC en inhibant Hsp27 (Chen et al., 2012)

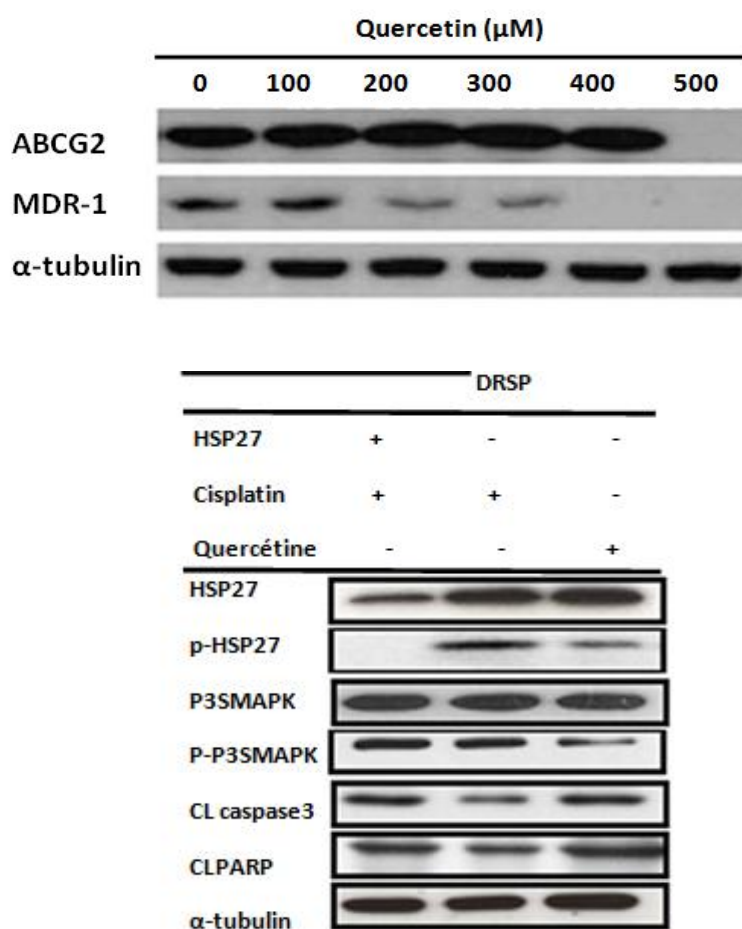


Figure 24. Effet inhibiteur de la Quercétine (Que) sur l'expression protéique des gènes ABCG2, MDR-1 et P-Hsp27 et amélioration de l'apoptose dans les DRSP (Chen et al., 2012).

Une autre recherche a révélée l'efficacité d'un système d'administration de médicaments liposomaux (Dox/Que BPL) composée d'un médicament antitumoral Dox et de la Que contre la résistance à la Dox. Il a été constaté que Dox/Que BPL a montré la meilleure cytotoxicité de toutes les formulations testées contre les lignées cellulaires MCF-7/Dox *via* l'inhibition de l'efflux de la Pgp, la sous-expression de la Pgp et l'augmentation de la concentration en Dox, conduisant à un effet thérapeutique meilleur (Zhang et al., 2016).

Des études de l'activité antitumorale *in vivo* indiquaient que la Dox/Que BPL pouvait atteindre une activité antitumorale plus élevée que d'autres préparations de référence pour les tumeurs solides MCF-7/Adr des souris nues. Des tests histologiques ont indiqué que cette préparation pourrait diminuer la toxicité cardio-vasculaire résultante d'une dose élevée de Dox et induire l'apoptose dans les tumeurs solides (Fig.25). Egalement réduire l'expression de la Pgp *in vivo* par immunofluorescence (Fig.26). Cette formulation liposomale est un support approprié pour la co-administration de produits chimiothérapeutiques médicaments pour surmonter la MDR (Fig. 27) (Zhang et al., 2016).

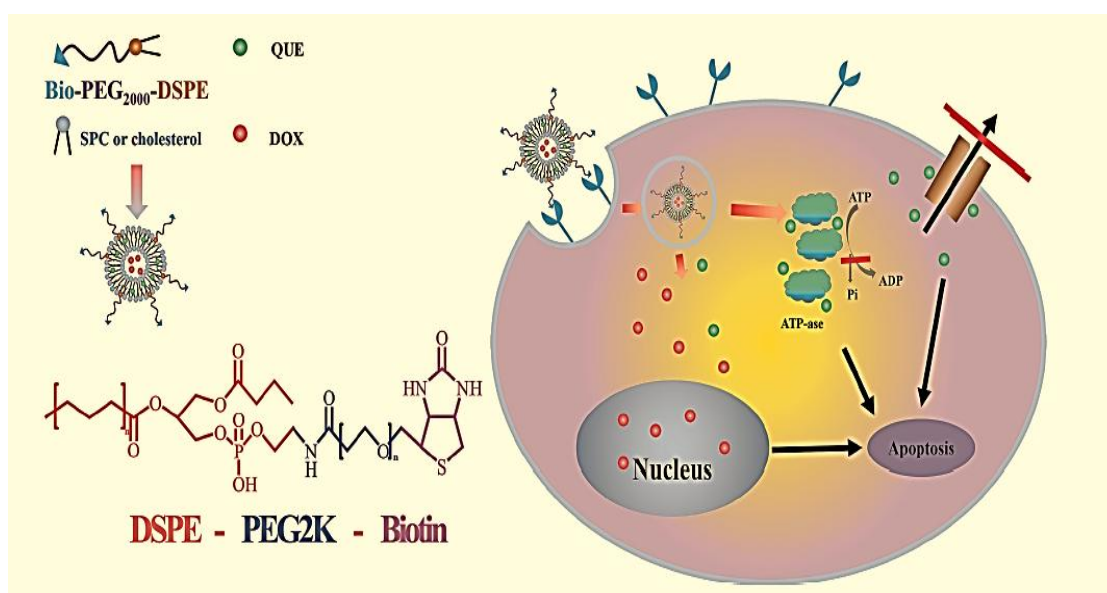


Figure 25. Illustration schématique de l'approche pour surmonter la MDR par les liposomes Dox/Que BPL (Zhang et al., 2016).

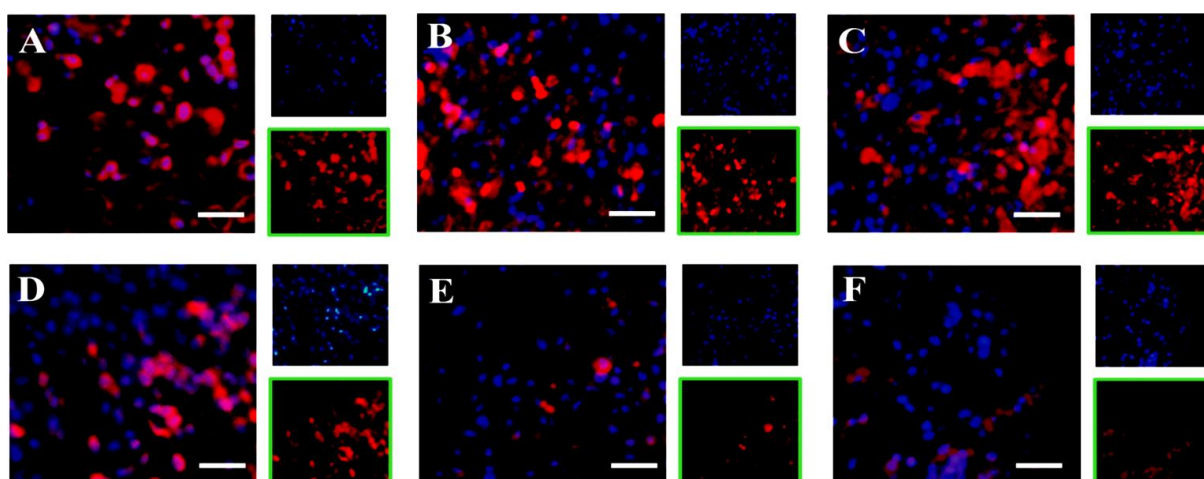


Figure 26. Evaluation du niveau d'expression de la Pgp *in vivo* des différents groupes traités par la doxorubicine (Dox) avec la quercétine (Que): (A) témoin ; (B) Dox ; (C) Dox L ; (D) Dox/Que L ; (E) Dox/Que PL ; (F) Dox/Que BPL. La fluorescence bleue indique le noyau et la fluorescence rouge indique la Pgp (Zhang et al., 2016).

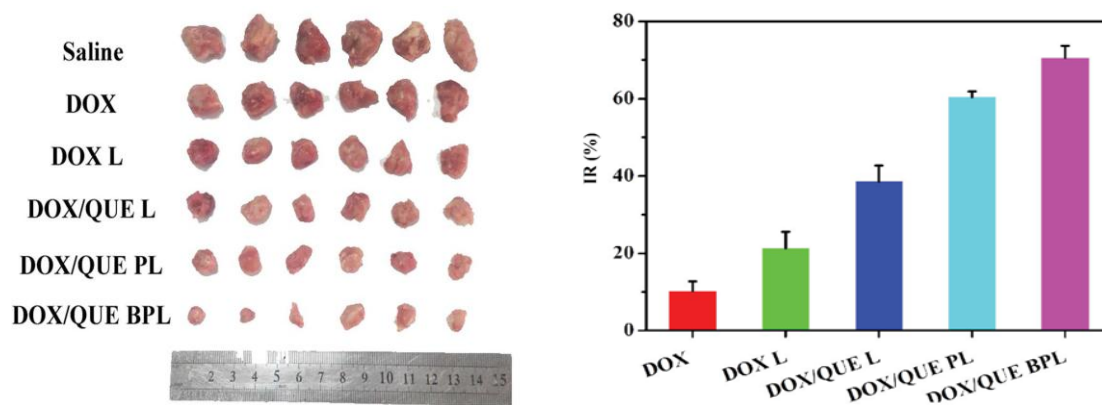


Figure 27. Le taux d'inhibition et le volume tumoral chez des souris nues portant des cellules MCF-7/Adr (Zhang et al., 2016).

Une étude discutait l'effet de la quercétine orale sur la biodisponibilité et la pharmacocinétique de doxorubicine administrée par voie orale et intraveineuse chez le rat Sprague-Dawley. Les effets de la quercétine sur les activités de la Pgp et du CYP3A4 ont également été évalués. La quercétine inhibait l'activité enzymatique CYP3A4 de manière dose-dépendante avec une concentration d'inhibition à 50 % (CI50) de 1,97 μ M. Les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine ont été déterminés après administration orale (50 mg/kg) ou intraveineuse (10 mg/kg) de doxorubicine à des rats en présence et en l'absence de quercétine (0, 6.3 ou 15 mg/kg) (Tab. 4) (Choi et al., 2011).

La quercétine a augmenté de manière significative la concentration plasmatique maximale (Cmax) de la doxorubicine. Par conséquent, la biodisponibilité relative de la doxorubicine orale a été augmentée par la quercétine de 1,32 à 2,36 fois. En revanche, cette biodisponibilité accrue de la doxorubicine orale pourrait être attribuée à l'augmentation de l'absorption de la doxorubicine dans le tractus gastro-intestinal via l'inhibition induite par la quercétine de l'activité de Pgp avec une réduction du métabolisme de premier passage de la doxorubicine en raison de l'inhibition induite par la quercétine du CYP3A dans l'intestin grêle et/ou hépatique (Fig.28) (Choi et al., 2011).

Tableau 4. Paramètres pharmacocinétiques après administration de la doxorubicine (50 mg/kg) en présence ou absence (contrôle) de quercétine (0,6, 3 et 15 mg/k) (Choi et al., 2011).

Parameters	Doxorubicin (Control)	Doxorubicin + Quercetin		
		0.6 mg/kg	3 mg/kg	15 mg/kg
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	186 ± 44.6	244 ± 63.2*	344 ± 98.6**	439 ± 107.3**
C _{max} (ng/mL)	20.2 ± 5.13	27.3 ± 6.42*	38.0 ± 9.28*	45.6 ± 11.16**
T _{max} (h)	0.25	0.25	0.25	0.25
V _{ss} (L/min)	6.54 ± 1.45	5.06 ± 1.13	2.88 ± 0.64*	2.23 ± 0.52*
t _{1/2} (h)	13.5 ± 3.32	13.7 ± 3.41	13.8 ± 3.51	13.9 ± 3.82
AB (%)	3.04 ± 0.74	4.01 ± 0.94*	5.58 ± 1.32**	7.12 ± 1.71**
RB (%)	100	132	185	236

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ différence significative par rapport au témoin. AUC : aire sous la courbe concentration plasmatique-temps ; C_{max} : concentration maximale ; T_{max} : temps pour atteindre le pic de concentration ; V_{ss} : volume de distribution à l'état d'équilibre ; t_{1/2} : la demi-vie terminale ; AB (%) : biodisponibilité absolue ; RB (%) : biodisponibilité relative.

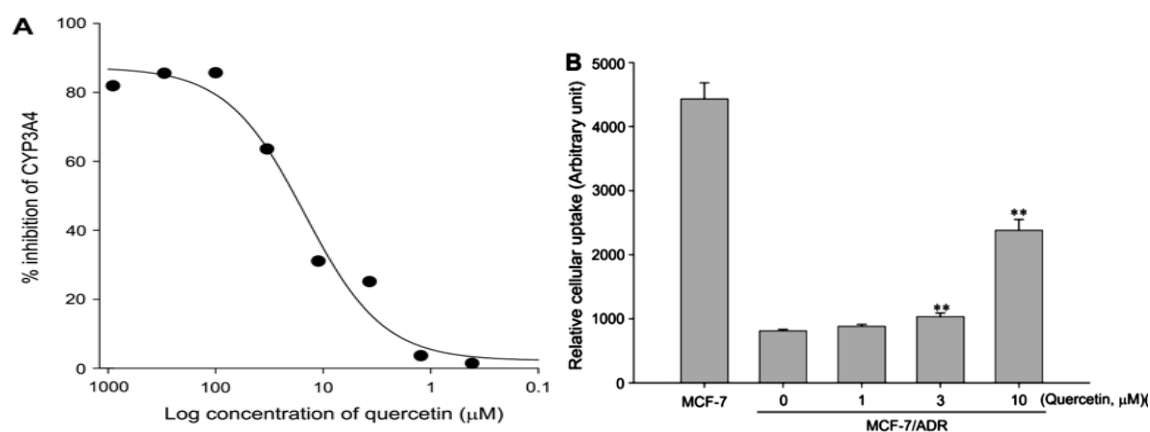


Figure 28. Effet inhibiteur de la quercétine sur les activités du CYP3A4 (A) et de la Pgp (B) (Choi et al., 2011).

Il a été démontré que la quercétine pouvait inverser la résistance au docétaxel dans le cancer de la prostate (LNCaP/R, PC-3/R) *via* la sous-expression de la pgp, l'inhibition du récepteur aux androgènes et de la voie PI3K/Aktin *in vitro* et *in vivo* (Lu et al., 2020).

Le tableau 5 ci-dessous rassemble d'autres anciennes études montrant le potentiel anti-mdr de la quercétine *in vivo* et *in vitro*.

Tableau 5. Anciennes études montrant le potentiel anti-mdr de la quercétine in vivo et in vitro.

Modèle expérimental	Composés dont accumulation cellulaire, la sensibilité ou la biodisponibilité est augmentée	Paramètre	Références
<i>In vitro</i>			
Cell HCT-15	Adriamycin	Pgp	Critchfield et al., 1994
Cell résistantes au MCF-7 ADR	Rhodamine 123	Pgp	Scambia et al., 1994
Cell KB-C2	Daunomycin	Pgp	Kitagawa et al., 2005
Cell MCF-7/Adr	Daunomycin, Rodamine123	Pgp	Chung et al., 2005 ; De Vincenzo et al., 2000
Cell KB-V1	Vinblastine, Paclitaxel	Pgp	Limtrakul et al., 2005
Cell MCF-7, cell MDA-MB 231	Topotecan	Pgp	Akbas et al., 2005
Cell HeLa	Cisplatine	Pgp	Jakubowicz et al., 2005
Cell HK-2, cell Caco-2/VCR	Rhodamine 123	Pgp	Chieli et al., 2009
Cell Caco-2	Cimetidine	Pgp	Taur et Rodriguez-Proteau 2008;
Cell MCF-7 MX100 , cell NCI-H460 MX20	Mitoxantrone	BCRP	Zhang et al., 2004
MCF/MR, K562/BCRP	Mitoxantrone, Bodipy-fl-prazosin	BCRP	Cooray et al., 2004 ; Morris et al., 2006
Cell Panc-1	Daunomycin, Vinblastine	MRP1	Nguyen et al., 2003
Glutathion S-transférase P1-1 (GST P1-1) transfecté Cell MCF7 de cancer du sein humain pMTG5	2,4-dinitrophenyl-S-glutathione (DNP-SG)	MRP1	Van Zanden et al., 2005
Cell Caco-2	N-acetyl 5-aminosalicylic acid (5-AcASA)	MRP	Yoshimura et al., 2009
<i>In vivo</i>			
Rat de Sprague–Dawley	Tamoxifène	Pgp	Shin et al., 2006
Rats	Etoposide	Pgp	Li and Choi., 2009
Rabbits	Diltiazem	Pgp	Bansal et al., 2008
Rat Sprague–Dawley	Paclitaxel	Pgp	Choi et al., 2004
Male Yorkshire pigs	Digoxin	Pgp	Wang et al., 2004
Healthy volunteers	Fexofenadine	Pgp	Kim et al., 2009

3. Mécanismes de réversion de la MDR par la quercétine

3.1. Interaction entre la quercétine et la Pgp

La Pgp, une glycoprotéine codée par le gène MDR1 humain, est l'une des pompe d'efflux des médicaments la mieux caractérisée. La quercétine peut inhiber l'activité ou diminuer l'expression de la Pgp. Des études antérieures ont démontré que la quercétine interagit avec la Pgp et inhibe efficacement son activité ce qui augmentait à son tour l'accumulation intracellulaire du médicament anticancéreux (Li et al., 2018). De plus, la quercétine est capable de diminuer l'expression de la Pgp de manière dose-dépendante (Limtrakul et al., 2005). La Que peut agir *via* l'inhibition de la HSF (facteur de choc thermique), l'inhibition de la voie de signalisation bêta-caténine (Lim et al., 2008) ou l'inhibition de la translocation nucléaire de YB-1 (Li et al., 2018 ; Zhang et al., 2019).

3.2. La quercétine peut interagir avec le site de liaison de l'ATP ou le site de liaison du substrat

Il est connu qu'une protéine de transport ABC biologiquement active contient deux domaines transmembranaires (TMD) et deux domaines de liaison nucléotidique (NBD). Les TMD sont les sites de liaison au substrat et/ou les voies de translocation du substrat à travers la membrane jusqu'aux substrats d'efflux, tandis que les NBD sont situés à l'intérieur du cytoplasme, participant à la liaison de l'ATP et à l'hydrolyse et agissant comme des « moteurs ». La Pgp possède plusieurs sites de liaison et peut se lier ou libérer des substrats dans plusieurs voies. L'inhibition du TMD ou du NBD peut entraîner une altération de la fonction Pgp (Chen et al., 2010 ; Zhang et al., 2019).

La quercétine peut moduler la Pgp en interagissant directement avec le site de liaison à l'ATP ou le site de liaison au substrat. Une interaction directe de la quercétine avec les NBD du transporteur conduit à l'inhibition : de la fixation de l'ATP et de l'activité ATPase, et par conséquent inhibition de l'efflux de médicament anticancéreux. De plus, la quercétine est un substrat de la Pgp (Wang et al., 2004). Certaines études ont montré que la quercétine peut interagir de manière compétitive ou non compétitive avec d'autres substrats pour les sites de liaison au substrat entraînant l'inhibition de la fonction de la Pgp (Chen et al., 2010 ; Li et al., 2018 ; Teodora et al., 2020).

3.3. Interaction entre la quercétine et la MRP1

Le transporteur MRP1 agit comme une pompe d'efflux des médicaments, le glutathion S-conjugué (pompe GS-X) et le glutathion réduit (GSH) participe à cet efflux. On pense que le GSH induit un changement de conformation de MRP1 qui favorise la liaison des substrats. L'épuisement du GSH altère la fonction de MRP1 et conduit à la réversion du MDR. Il est constaté que la quercétine pouvait diminuer les concentrations intracellulaires de glutathion et réduire leur synthèse qui inhibe l'activité du transporteur (Chen et al., 2010 ; Iriti et al., 2017). Les mécanismes potentiels de la quercétine pour inhiber l'efflux médié par MRP1 comprend: (1) la diminution des concentrations intracellulaires de glutathion qui est nécessaire pour l'efflux de MRP1, (2) agissant comme substrats provoquant ainsi une inhibition compétitive vers d'autres substrats, (3) la liaison directe ou indirecte avec MRP1 au niveau des sites de liaison à l'ATP, (4) la modulation de l'expression MRP (Chen et al., 2018 ; Ye et al., 2019).

3.4. Interaction entre la quercétine et la BCRP

La BCRP est bien reconnue pour être surexprimé dans une lignée cellulaire de cancer du sein MCF7 hautement résistante à la doxorubicine (MCF-7). La quercétine peut interagir directement avec BCRP pour moduler sa fonction de transport, entraînant une augmentation de la concentration intracellulaire du médicament anticancéreux. Il a été observé que la quercétine était capable d'inhiber la voie de signalisation de la bêta-caténine, entraînant une diminution de l'expression de BCRP au niveau de la barrière hémato-encéphalique (Kaur et al., 2020).

L'effet inhibiteur potentiel de la quercétine sur l'activité de la BCRP a été étudié par (Song et al., 2020). La présence de quercétine a significativement augmenté l'accumulation cellulaire et la cytotoxicité associée de la mitoxantrone, substrat de la BCRP, dans les cellules humaines du cancer du col de l'utérus (cellules HeLa) de manière concentration dépendante. L'efflux trans-cellulaire de la prazosine, un substrat stéréotypé de la BCRP, était également significativement réduit en présence de la quercétine dans les cellules humaines surexprimant la BCRP. La quercétine agit comme un inhibiteur *in vivo* ainsi qu'*in vitro* de la BCRP (Caetano-Pinto et al., 2017 ; Ye et al., 2019). Peu d'études se sont focalisées sur le rôle de la Que contre résistance médiée par MRP1 et BCRP.

Conclusion
et
Perspectives

La résistance multidrogue aux médicaments anticancéreux représente, avec la toxicité des molécules utilisées, le plus grand défi apporté à la chimiothérapie des cancers. Cette recherche bibliographique consacré à l'effet de la quercétine sur la réversion de la MDR et ses principaux mécanismes d'actions, nous permis de conclure que :

- La Que peut surmonter la MDR dans différents types de cancer (sein, sang, poumon, prostate, colorectal) par inhibition des pompes à efflux (Pgp, MRP1, BCRP).
- La quercétine est un agent multi-cible d'une faible toxicité : elle interagit avec la Pgp et inhibe efficacement son activité *via* : (1) interaction avec le site de liaison de l'ATP ou (2) le site de liaison du substrat, ou par (3) réduction de son expression génique, ce qui augmentait l'accumulation intracellulaire du médicament anticancéreux.
- La quercétine peut inhiber l'efflux médié par la MRP1 à travers: (1) la diminution des concentrations intracellulaires de glutathion qui est nécessaire pour l'efflux de MRP1, (2) agissant comme substrats provoquant ainsi une inhibition compétitive vers d'autres substrats, (3) la liaison directe ou indirecte avec MRP1 au niveau des sites de liaison à l'ATP, (4) la modulation de l'expression de MRP.
- La quercétine peut interagir directement avec BCRP pour moduler sa fonction de transport, entraînant une augmentation de la concentration intracellulaire des médicaments anticancéreux. Elle était capable d'inhiber la voie de signalisation de la bêta-caténine, entraînant une diminution de l'expression de BCRP.
- La Que peut agir par augmentation de l'apoptose et diminution de la prolifération des cellules cancéreuses, augmentation de l'accumulation intracellulaire d'agents chimiothérapeutiques, inactivation de la réparation des dommages à l'ADN, diminution de l'expression des protéines anti-apoptotique et modulation d'importantes voies de signalisation impliquées dans la cancérogenèse (PI3/Akt, Wnt-catenin, GSK-3, NF-kB, mTOR, Nrf2, ERK, JNK, etc.).

L'ensemble des résultats discutés dans ce mémoiresont certainement prometteurs pour les développements futurs et laissent un grand espoir pour l'avenir que la quercétine peut offrir dans le traitement du cancer. Cependant, il est également intéressant de mener des études plus approfondies *in vitro* et *in vivo* pour déterminer les doses sûres auxquelles la quercétine peut non seulement inhiber les cellules tumorales mais aussi reverser la MDR et protéger les cellules saines. Compte tenu de l'apport alimentaire élevé de la quercétine ainsi que de sa consommation en tant que complément alimentaire, une mise en garde concernant ses interactions aliment-médicament doit être envisagée.

Références

Bibliographiques

-A-

Abdallah, H. M., Al-Abd, A. M., El-Dine, R. S., & El-Halawany, A. M. (2015). P-glycoprotein inhibitors of natural origin as potential tumor chemo-sensitizers: A review. *Journal of advanced research*, 6(1), 45-62.

Ahmed, S., Khan, H., Aschner, M., Mirzae, H., KüpeliAkkol, E., & Capasso, R. (2020). Anticancer potential of furanocoumarins: Mechanistic and therapeutic aspects. *International journal of molecular sciences*, 21(16), 5622.

Akbas, S. H., Timur, M., & Ozben, T. (2005). The effect of quercetin on topotecan cytotoxicity in MCF-7 and MDA-MB 231 human breast cancer cells. *Journal of Surgical Research*, 125(1), 49-55.

Alame, G. (2009). *Étude de la réversion du phénotype de Multi Drug Resistance (MDR) par de nouveaux dérivés stéroïdiens, in vitro sur des lignées cellulaires humaines et murines résistantes et in vivo par xénogreffes* (Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I).

Angst, E., Park, J. L., Moro, A., Lu, Q. Y., Lu, X., Li, G., ... & Hines, O. J. (2013). The flavonoid quercetin inhibits pancreatic cancer growth in vitro and in vivo. *Pancreas*, 42(2), 223.

Avendaño, C., & Menéndez, J. C. (2015). Chapter 14 Drugs That Modulate Resistance to Antitumor Agents. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs, 2nd ed.*; Avendaño, C., Menéndez, J.C., Eds, 655-700.

Ayme-Dietrich, E., & Verstuyft, C. (2011). Transporteurs impliqués dans l'absorption digestive des médicaments et interactions médicamenteuses. *La Lettre du pharmacologue (Boulogne)*, 25(4), 138-143.

-B-

Bachmetov, L., Gal-Tanamy, M., Shapira, A., Vorobeychik, M., Giterman-Galam, T., Sathiyamoorthy, P., ... & Zemel, R. (2012). Suppression of hepatitis C virus by the flavonoid quercetin mediated by inhibition of NS3 protease activity. *Journal of viral hepatitis*, 19(2), e81-e88.

Bakos, É., & Homolya, L. (2007). Portrait of multifaceted transporter, the multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1/ABCC1). *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 453(5), 621-641.

Bansal, T., Awasthi, A., Jaggi, M., Khar, R. K., & Talegaonkar, S. (2008). Pre-clinical evidence for altered absorption and biliary excretion of irinotecan (CPT-11) in combination with quercetin: possible contribution of P-glycoprotein. *Life sciences*, 83(7-8), 250-259.

Bastaminejad, S., & Bakhtiyari, S. (2021). Quercetin and its Relative Therapeutic Potential Against COVID-19: A Retrospective Review and Prospective Overview. *Current molecular medicine*.

Batiha, G. E. S., Beshbishy, A. M., Guswanto, A., Nugraha, A., Munkhjargal, T., M Abdel-Daim, M., ... & Igarashi, I. (2020)a. Phytochemical characterization and chemotherapeutic potential of Cinnamomum verum extracts on the multiplication of protozoan parasites in vitro and in vivo. *Molecules*, 25(4), 996.

Batiha, G. E. S., Beshbishy, A. M., Ikram, M., Mulla, Z. S., El-Hack, M. E. A., Taha, A. E., ... & Elewa, Y. H. A. (2020)b. The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: quercetin. *Foods*, 9(3), 374.

Beck, W. T., Danks, M. K., Wolverson, J. S., Granzen, B., Chen, M., Schmidt, C. A., ...&Suttle, D. P. (1993). Altered DNA topoisomerase II in multidrug resistance. *Cytotechnology*, 11(2), 115-119.

Berthier, J. (2020). *Transport membranaire des médicaments utilisés en transplantation: étude du transporteur MRP4* (Doctoral dissertation, Université de Limoges).

Beshbishy, A. M., Batiha, G. E. S., Alkazmi, L., Nadwa, E., Rashwan, E., Abdeen, A., ...&Igarashi, I. (2020). Therapeutic effects of atranorin towards the proliferation of Babesia and Theileria parasites. *Pathogens*, 9(2), 127.

Boots, A. W., Haenen, G. R., &Bast, A. (2008). Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *European journal of pharmacology*, 585(2-3), 325-337.

Borska, S., Chmielewska, M., Wysocka, T., Drag-Zalesinska, M., Zabel, M., &Dziegiel, P. (2012). In vitro effect of quercetin on human gastric carcinoma: targeting cancer cells death and MDR. *Food and chemical toxicology*, 50(9), 3375-3383.

Borska, S., Sopol, M., Chmielewska, M., Zabel, M., &Dziegiel, P. (2010). Quercetin as a potential modulator of P-glycoprotein expression and function in cells of human pancreatic carcinoma line resistant to daunorubicin. *Molecules*, 15(2), 857-870.

Bouhaddouda, N. (2016). *Antioxidant and antimicrobial activities of two local soil plants: Origanum vulgare and Menthapulegium*. (Doctorate degree, UnivBadjiMokhtar, Annaba).

Bouwman, P., &Jonkers, J. (2012). The effects of deregulated DNA damage signalling on cancer chemotherapy response and resistance. *Nature Reviews Cancer*, 12(9), 587-598.

-C-

Caetano-Pinto, P., Jansen, J., Assaraf, Y. G., &Masereeuw, R. (2017). The importance of breast cancer resistance protein to the kidneys excretory function and chemotherapeutic resistance. *Drug Resistance Updates*, 30, 15-27.

Chen, C., Zhou, J., &Ji, C. (2010). Quercetin: a potential drug to reverse multidrug resistance. *Life sciences*, 87(11-12), 333-338.

Chen, K. C., Hsu, W. H., Ho, J. Y., Lin, C. W., Chu, C. Y., Kandaswami, C. C., ... & Cheng, C. H. (2018). Flavonoids Luteolin and Quercetin Inhibit RPS19 and contributes to metastasis of cancer cells through c-Myc reduction. *journal of food and drug analysis*, 26(3), 1180-1191.

Chen, S. F., Nieh, S., Jao, S. W., Liu, C. L., Wu, C. H., Chang, Y. C., ... & Lin, Y. S. (2012). Quercetin suppresses drug-resistant spheres via the p38 MAPK-Hsp27 apoptotic pathway in oral cancer cells. *PloS one*, 7(11), e49275.

Chen, Z., Huang, C., Ma, T., Jiang, L., Tang, L., Shi, T., ...& Shen, A. (2018). Reversal effect of quercetin on multidrug resistance via FZD7/ β -catenin pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Phytomedicine*, 43, 37-45.7

Chieli, E., Romiti, N., Rodeiro, I., &Garrido, G. (2009). In vitro effects of Mangiferaindica and polyphenols derived on ABCB1/P-glycoprotein activity. *Food and chemical toxicology*, 47(11), 2703-2710.

Choi, G. N., Kim, J. H., Kwak, J. H., Jeong, C. H., Jeong, H. R., Lee, U., &Heo, H. J. (2012). Effect of quercetin on learning and memory performance in ICR mice under neurotoxic trimethyltin exposure. *Food Chemistry*, 132(2), 1019-1024.

Choi, J. S., & Li, X. (2005). Enhanced diltiazem bioavailability after oral administration of diltiazem with quercetin to rabbits. *International journal of pharmaceutics*, 297(1-2), 1-8.

Choi, J. S., Jo, B. W., & Kim, Y. C. (2004). Enhanced paclitaxel bioavailability after oral administration of paclitaxel or prodrug to rats pretreated with quercetin. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 57(2), 313-318.

Choi, J. S., Piao, Y. J., & Kang, K. W. (2011). Effects of quercetin on the bioavailability of doxorubicin in rats: role of CYP3A4 and P-gp inhibition by quercetin. *Archives of pharmacal research*, 34(4), 607-613.

Chung, S. Y., Sung, M. K., Kim, N. H., Jang, J. O., Go, E. J., & Lee, H. J. (2005). Inhibition of P-glycoprotein by natural products in human breast cancer cells. *Archives of pharmacal research*, 28(7), 823-828.

Chung, S. Y., Sung, M. K., Kim, N. H., Jang, J. O., Go, E. J., & Lee, H. J. (2005). Inhibition of P-glycoprotein by natural products in human breast cancer cells. *Archives of pharmacal research*, 28(7), 823-828.

Coley, H. M. (2010). Overcoming multidrug resistance in cancer: clinical studies of p-glycoprotein inhibitors. In *Multi-drug resistance in cancer* (pp. 341-358). Humana Press.

Comalada, M., Ballester, I., Bailon, E., Sierra, S., Xaus, J., Galvez, J., ...&Zarzuelo, A. (2006). Inhibition of pro-inflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids: analysis of the structure-activity relationship. *Biochemical pharmacology*, 72(8), 1010-1021.

Cooray, H. C., Janvilisri, T., van Veen, H. W., Hladky, S. B., &Barrand, M. A. (2004). Interaction of the breast cancer resistance protein with plant polyphenols. *Biochemical and biophysical research communications*, 317(1), 269-275.

Costea, T., Vlad, O. C., Miclea, L. C., Ganea, C., Szöllősi, J., &Mocanu, M. M. (2020). Alleviation of multidrug resistance by flavonoid and non-flavonoid compounds in breast, lung, colorectal and prostate cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(2), 401.

Critchfield, J. W., Welsh, C. J., Phang, J. M., &Yeh, G. C. (1994). Modulation of adriamycin® accumulation and efflux by flavonoids in HCT-15 colon cells: activation of P-glycoprotein as a putative mechanism. *Biochemical pharmacology*, 48(7), 1437-1445.

-D-

Daglioglu, C. (2017). Enhancing tumor cell response to multidrug resistance with pH-sensitive quercetin and doxorubicin conjugated multifunctional nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 156, 175-185.

Daley, G. Q., Van Etten, R. A., & Baltimore, D. (1990). Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*, 247(4944), 824-830.

Dallavalle, S., Dobričić, V., Lazzarato, L., Gazzano, E., Machuqueiro, M., Pajeva, I., ... &Fruttero, R. (2020). Improvement of conventional anti-cancer drugs as new tools against multidrug resistant tumors. *Drug Resistance Updates*, 50, 100682.

D'Andrea, G. (2015). Quercetin: a flavonol with multifaceted therapeutic applications?. *Fitoterapia*, 106, 256-271.

Dassa, E., & Bouige, P. (2001). The ABC of ABCs: a phylogenetic and functional classification of ABC systems in living organisms. *Research in microbiology*, 152(3-4), 211-229.

Davis, J. M., Murphy, E. A., & Carmichael, M. D. (2009). Effects of the dietary flavonoid quercetin upon performance and health. *Current sports medicine reports*, 8(4), 206-213.

De Vincenzo, R., Ferlini, C., Distefano, M., Gaggini, C., Riva, A., Bombardelli, E., et ...& Scambia, G. (2000). In vitro evaluation of newly developed chalcone analogues in human cancer cells. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 46 (4), 305–312.

Dean, M., Rzhetsky, A., Allikmets, R. (2001). The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Resershe*, 11, 1156–1166.

Declèves, X., & Legrand, O. (2009). Transport des anticancéreux par les transporteurs ABC et implications en hématologie. *La Lettre du cancérologue (Boulogne)*, 18(2), 115-125.

Deeley, R. G., & Cole, S. P. (2006). Substrate recognition and transport by multidrug resistance protein 1 (ABCC1). *FEBS letters*, 580(4), 1103-1111.

Denny Joseph, K. (2015). Combined Oral Supplementation of Fish Oil and Quercetin Enhances Neuroprotection in a Chronic Rotenone Rat Model: Relevance to Parkinson's Disease. *Neurochemical Research*, 40(5).

Di Pierro, F., Iqtadar, S., Khan, A., Mumtaz, S. U., Chaudhry, M. M., Bertuccioli, A., ...& Khan, S. (2021). Potential Clinical Benefits of Quercetin in the Early Stage of COVID-19: Results of a Second, Pilot, Randomized, Controlled and Open-Label Clinical Trial. *International Journal of General Medicine*, 14, 2807.

Diniz, L. R. L., Souza, M. T. D. S., Duarte, A. B. S., & Sousa, D. P. D. (2020). Mechanistic aspects and therapeutic potential of quercetin against COVID-19-associated acute kidney injury. *Molecules*, 25(23), 5772.

Duarte, J., Pérez-Palencia, R., Vargas, F., Angeles Ocete, M., Pérez-Vizcaino, F., Zarzuelo, A., & Tamargo, J. (2001). Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. *British journal of pharmacology*, 133(1), 117-124.

Durazzo, A., Lucarini, M., Souto, E. B., Cicala, C., Caiazza, E., Izzo, A. A., ...& Santini, A. (2019). Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytotherapy Research*, 33(9), 2221-2243.

Egert, S., Bosy-Westphal, A., Seiberl, J., Kürbitz, C., Settler, U., Plachta-Danielzik, S., ...& Müller, M. J. (2009). Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *British Journal of Nutrition*, 102(7), 1065-1074.

-F-

Fan, D., Zhou, X., Zhao, C., Chen, H., Zhao, Y., & Gong, X. (2011). Anti-inflammatory, antiviral and quantitative study of quercetin-3-O-β-D-glucuronide in Polygonumperfoliatum L. *Fitoterapia*, 82(6), 805-810.

-G-

Gottesman, M. M. (2002). Mechanisms of cancer drug resistance. *Annual review of medicine*, 53(1), 615-627.

Greenwald, H. S., Friedman, E. B., & Osman, I. (2012). Superficial spreading and nodular melanoma are distinct biological entities: a challenge to the linear progression model. *Melanoma research*, 22(1), 1.

-H-

Hamed, A. R., Abdel-Azim, N. S., Shams, K. A., & Hammouda, F. M. (2019). Targeting multidrug resistance in cancer by natural chemosensitizers. *Bulletin of the National Research Centre*, 43(1), 1-14.

Han, H. K., Han, C. Y., Cheon, E. P., Lee, J., & Kang, K. W. (2007). Role of hypoxia-inducible factor- α in hepatitis-B-virus X protein-mediated MDR1 activation. *Biochemical and biophysical research communications*, 357(2), 567-573.

Harwood, M., Danielewska-Nikiel, B., Borzelleca, J. F., Flamm, G. W., Williams, G. M., & Lines, T. C. (2007). A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties. *Food and chemical toxicology*, 45(11), 2179-2205.

Hashemi, A. M., Kahnamousi, S. S., Aghajani, H., Frozania, K., Pournasrollah, A., Sadegh, R., ...& Razmpa, E. (2018). Quercetin decreases Th17 production by down-regulation of MAPK-TLR4 signaling pathway on T cells in dental pulpitis. *Journal of Dentistry*, 19(4), 259.

Hashemzaei, M., Delarami Far, A., Yari, A., Heravi, R. E., Tabrizian, K., Taghdisi, S. M., ...& Rezaee, R. (2017). Anticancer and apoptosis-inducing effects of quercetin in vitro and in vivo. *Oncology reports*, 38(2), 819-828.

Hazlehurst, L. A., Landowski, T. H., & Dalton, W. S. (2003). Role of the tumor microenvironment in mediating de novo resistance to drugs and physiological mediators of cell death. *Oncogene*, 22(47), 7396-7402.

Helmbach, H., Rossmann, E., Kern, M. A., & Schadendorf, D. (2001). Drug-resistance in human melanoma. *International journal of cancer*, 93(5), 617-622.

Hirose, M. (2002). Biology and modulation of multidrug resistance (MDR) in hematological malignancies. *Int J Hematol*, 76(2), 206-211.

Holohan, C., Van Schaeybroeck, S., Longley, D. B., & Johnston, P. G. (2013). Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer*, 13(10), 714-726.

-I-

Iriti, M., Kubina, R., Cochis, A., Sorrentino, R., Varoni, E. M., Kabala-Dzik, A., ...& Wojtyczka, R. D. (2017). Rutin, a quercetin glycoside, restores chemosensitivity in human breast cancer cells. *Phytotherapy Research*, 31(10), 1529-1538.

Iriti, M., Kubina, R., Cochis, A., Sorrentino, R., Varoni, E. M., Kabala-Dzik, A., ...& Wojtyczka, R. D. (2017). Rutin, a quercetin glycoside, restores chemosensitivity in human breast cancer cells. *Phytotherapy Research*, 31(10), 1529-1538.

-J-

Jeng, L. B., Kumar Velmurugan, B., Chen, M. C., Hsu, H. H., Ho, T. J., Day, C. H., ...& Huang, C. Y. (2018). Fisetin mediated apoptotic cell death in parental and Oxaliplatin/irinotecan resistant colorectal cancer cells in vitro and in vivo. *Journal of cellular physiology*, 233(9), 7134-7142.

Johari, J., Kianmehr, A., Mustafa, M. R., Abubakar, S., & Zandi, K. (2012). Antiviral activity of baicalein and quercetin against the Japanese encephalitis virus. *International journal of molecular sciences*, 13(12), 16785-16795.

Joseph, B., Jeschke, G., Goetz, B. A., Locher, K. P., & Bordignon, E. (2011). Transmembrane gate movements in the type II ATP-binding cassette (ABC) importer BtuCD-F during nucleotide cycle. *Journal of Biological Chemistry*, 286(47), 41008-41017.

Jung, C. H., Cho, I., Ahn, J., Jeon, T. I., & Ha, T. Y. (2013). Quercetin reduces high-fat diet-induced fat accumulation in the liver by regulating lipid metabolism genes. *Phytotherapy Research*, 27(1), 139-143.

-K-

Karthikeyan, S., & Laxmanappa Hoti, S. (2015). Development of fourth generation ABC inhibitors from natural products: a novel approach to overcome cancer multidrug resistance. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 15(5), 605-615.

Kasiri, N., Rahmati, M., Ahmadi, L., Eskandari, N., & Motedayyen, H. (2020). Therapeutic potential of quercetin on human breast cancer in different dimensions. *Inflammopharmacology*, 28(1), 39-62.

Katayama, K., Masuyama, K., Yoshioka, S., Hasegawa, H., Mitsunashi, J., & Sugimoto, Y. (2007). Flavonoids inhibit breast cancer resistance protein-mediated drug resistance: transporter specificity and structure-activity relationship. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 60(6), 789-797.

Kaur, M. T., Bhandari, D. D., & Kaur, T. (2020). A review on BCRP inhibitors: An upcoming strategy for cancer treatment. *Annals of Tropical Medicine and Health*, 23, 231-550.

Kaur, S., Singla, N., Dhawan, D.K., (2019). Neuro-protective potential of quercetin during chlopyrifos induced neurotoxicity in rats. *Drug Chemical Toxicology* 42, 220-230.

Kelly, G. S. (2011). Quercetin. *Alternative medicine review*, 16(2), 172-195.

Khurshed, R., Singh, S. K., Wadhwa, S., Gulati, M., & Awasthi, A. (2020). Enhancing the potential preclinical and clinical benefits of quercetin through novel drug delivery systems. *Drug discovery today*, 25(1), 209-222.

Kim, K. A., Park, P. W., & Park, J. Y. (2009). Short-term effect of quercetin on the pharmacokinetics of fexofenadine, a substrate of P-glycoprotein, in healthy volunteers. *European journal of clinical pharmacology*, 65(6), 609-614.

Kim, S.H., Yeo, A.S., Lim, Y. S., Kang, C. D., Kim, C. M., & Chung, B. S. (1998). Suppression of multidrug resistance via inhibition of heat shock factor by quercetin in MDR cells. *Experimental & molecular medicine*, 30(2), 87-92.

Kitagawa, S., Nabekura, T., Takahashi, T., Nakamura, Y., Sakamoto, H., Tano, H., ... & Tsukahara, G. (2005). Structure-activity relationships of the inhibitory effects of flavonoids on P-glycoprotein-mediated transport in KB-C2 cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28(12), 2274-2278.

Klinkhammer, W., Müller, H., Globisch, C., Pajeva, I. K., & Wiese, M. (2009). Synthesis and biological evaluation of a small molecule library of 3rd generation multidrug resistance modulators. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(6), 2524-2535.

-L-

- Lage, H. (2009).** Therapeutic potential of RNA interference in drug-resistant cancers.
- Lakhanpal, P., & Rai, D. K. (2007).** Quercetin: a versatile flavonoid. *Internet Journal of Medical Update*, 2(2), 22-37.
- Larit, F., Elokely, K. M., Nael, M. A., Benyahia, S., León, F., Cutler, S. J., & Ghoneim, M. M. (2021).** Proposed Mechanism for the Antitrypanosomal Activity of Quercetin and Myricetin Isolated from *Hypericum perforatum* Lam.: Phytochemistry, In Vitro Testing and Modeling Studies. *Molecules*, 26(4), 1009.
- Lauzon, C. (2008).** *Study of the mechanisms of toxicity induced by adriamycin and sensitization of cancer cells by heat shock* (Doctoral dissertation, Université du Québec à Montréal).
- Lehane, A. M., & Saliba, K. J. (2008).** Common dietary flavonoids inhibit the growth of the intraerythrocytic malaria parasite. *BMC research notes*, 1(1), 1-5.
- Lekić, N., Canová, N. K., Hořinek, A., & Farghali, H. (2013).** The involvement of hemeoxygenase 1 but not nitric oxide synthase 2 in a hepatoprotective action of quercetin in lipopolysaccharide-induced hepatotoxicity of D-galactosamine sensitized rats. *Fitoterapia*, 87, 20-26.
- Leonessa, F., & Clarke, R. (2003).** ATP binding cassette transporters and drug resistance in breast cancer. *Endocrine-related cancer*, 10(1), 43-73.
- Lesjak, M., Beara, I., Simin, N., Pintać, D., Majkić, T., Bekvalac, K., ... & Mimica-Dukić, N. (2018).** Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. *Journal of Functional Foods*, 40, 68-75.
- Leslie, E. M., Deeley, R. G., & Cole, S. P. (2005).** Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicology and applied pharmacology*, 204(3), 216-237.
- Li, C., Zhang, W. J., Choi, J., & Frei, B. (2016).** Quercetin affects glutathione levels and redox ratio in human aortic endothelial cells not through oxidation but formation and cellular export of quercetin-glutathione conjugates and upregulation of glutamate-cysteine ligase. *Redox biology*, 9, 220-228.
- Li, S., Zhao, Q., Wang, B., Yuan, S., Wang, X., & Li, K. (2018).** Quercetin reversed MDR in breast cancer cells through down-regulating P-gp expression and eliminating cancer stem cells mediated by YB-1 nuclear translocation. *Phytotherapy research*, 32(8), 1530-1536.
- Li, X., & Choi, J. S. (2009).** Effects of quercetin on the pharmacokinetics of etoposide after oral or intravenous administration of etoposide in rats. *Anticancer research*, 29(4), 1411-1415.
- Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M. T., Wang, S., ... & Yin, Y. (2016).** Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients* 8: 167.
- Lim, J. C., Kania, K. D., Wijesuriya, H., Chawla, S., Sethi, J. K., Pulaski, L., ... & Barrand, M. A. (2008).** Activation of β -catenin signalling by GSK-3 inhibition increases p-glycoprotein expression in brain endothelial cells. *Journal of neurochemistry*, 106(4), 1855-1865.
- Limtrakul, P., Khantamat, O., & Pintha, K. (2005).** Inhibition of P-glycoprotein function and expression by kaempferol and quercetin. *Journal of chemotherapy*, 17(1), 86-95.

Loo, T. W., & Clarke, D. M. (1999).The transmembrane domains of the human multidrug resistance P-glycoprotein are sufficient to mediate drug binding and trafficking to the cell surface. *Journal of Biological Chemistry*, 274(35), 24759-24765.

Lu, X., Yang, F., Chen, D., Zhao, Q., Chen, D., Ping, H., & Xing, N. (2020).Quercetin reverses docetaxel resistance in prostate cancer via androgen receptor and PI3K/Akt signaling pathways. *International journal of biological sciences*, 16(7), 1121.

Lund, K. C., & Pantuso, T. (2014). Combination effects of quercetin, resveratrol and curcumin on in vitro intestinal absorption. *Journal of Restorative Medicine*, 3(1), 112-120.

-M-

Manouchehri, J. M., Kalafatis, M., & Lindner, D. (2016). Evaluation of the efficacy of TRAIL plus quercetin as a potential breast carcinoma therapeutic.

Markman, J. L., Rekechenetskiy, A., Holler, E., & Ljubimova, J. Y. (2013).Nanomedicine therapeutic approaches to overcome cancer drug resistance. *Advanced drug delivery reviews*, 65(13-14), 1866-1879.

Maruszewska, A., & Tarasiuk, J. (2021).Quercetin triggers induction of apoptotic and lysosomal death of sensitive and multidrug resistant leukaemia HL60 cells. *Nutrition and cancer*, 73(3), 484-501.

Maruthamuthu, V., Henry, L. J. K., Ramar, M. K., Kandasamy R. (2020).Myxopyrumserratum ameliorates airway inflammation in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages and OVA-induced murine model of allergic asthma. *Journal of Ethnopharmacologie*.

Marzolini, C., Paus, E., Buclin, T., & Kim, R. B. (2004).Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 75(1), 13-33.

Miyazaki, M., Kohno, K., Uchiumi, T., Tanimura, H., Matsuo, K. I., Nasu, M., & Kuwano, M. (1992). Activation of human multidrug resistance-1 gene promoter in response to heat shock stress. *Biochemical and biophysical research communications*, 187(2), 677-684.

Modok, S., Mellor, H. R., & Callaghan, R. (2006).Modulation of multidrug resistance efflux pump activity to overcome chemoresistance in cancer. *Current opinion in pharmacology*, 6(4), 350-354.

Mohana, S., Ganesan, M., Agilan, B., Karthikeyan, R., Srithar, G., Mary, R. B., ...& Ambudkar, S. V. (2016). Screening dietary flavonoids for the reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in cancer. *Molecular BioSystems*, 12(8), 2458-2470.

Moodi, Z., Bagherzade, G., & Peters, J. (2021). Quercetin as a Precursor for the Synthesis of Novel Nanoscale Cu (II) Complex as a Catalyst for Alcohol Oxidation with High Antibacterial Activity. *Bioinorganic chemistry and applications*, 2021.

Murphy, L. D., Herzog, C. E., Rudick, J. B., Fojo, A. T., & Bates, S. E. (1990).Use of the polymerase chain reaction in the quantitation of mdr-1 gene expression. *Biochemistry*, 29(45), 10351-10356.

-N-

Nawrath, H. E. R. M. A. N. N., & Raschack, M. A. N. F. R. E. D. (1987). Effects of (-)-desmethoxyverapamil on heart and vascular smooth muscle. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 242(3), 1090-1097.

Nguyen, H., Zhang, S., & Morris, M. E. (2003). Effect of flavonoids on MRP1-mediated transport in Panc-1 cells. *Journal of pharmaceutical sciences*, 92(2), 250-257.

Nie, J et al .(2016). Efficacy of traditional Chinese medicine in treating cancer. *Biomed Rep* 4(1):3–14.

Nishimuro, H., Ohnishi, H., Sato, M., Ohnishi-Kameyama, M., Matsunaga, I., Naito, S., ...& Kobori, M. (2015). Estimated daily intake and seasonal food sources of quercetin in Japan. *Nutrients*, 7(4), 2345-2358.

-O-

Oldham, M. L., & Chen, J. (2011). Snapshots of the maltose transporter during ATP hydrolysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(37), 15152-15156.

Oliveira, A. S. F., Baptista, A. M., & Soares, C. M. (2011). Inter-domain communication mechanisms in an ABC importer: a molecular dynamics study of the MalFGK2E complex. *PLoS computational biology*, 7(8), e1002128.

Oliveira, V. M., Carraro, E., Auler, M. E., & Khalil, N. M. (2016). Quercetin and rutin as potential agents antifungal against *Cryptococcus* spp. *Brazilian Journal of Biology*, 76, 1029-1034.

Oswald, C., Holland, I. B., & Schmitt, L. (2006). The motor domains of ABC transporters. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 372(6), 385-399.

-P-

Pérez-Pastén, R., Martínez-Galero, E., & Chamorro-Cevallos, G. (2010). Quercetin and naringenin reduce abnormal development of mouse embryos produced by hydroxyurea. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62(8), 1003-1009.

Pirker, R., Keilhauer, G., Raschack, M., Lechner, C., & Ludwig, H. (1990). Reversal of multi-drug resistance in human KB cell lines by structural analogs of verapamil. *International journal of cancer*, 45(5), 916-919.

-Q-

Qin, X. R., Zhang, M. J., Gao, X. N., Lin, Y., Li, M. A., & Si-Yi, H. E. (2009). Study on the antibacterial activity of quercetin. *Chemistry & Bioengineering*, 26(4), 55-57.

Qu, S., Dai, C., Shen, Z., Tang, Q., Wang, H., Zhai, B., ...& Hao, Z. (2019). Mechanism of synergy between tetracycline and quercetin against antibiotic resistant *Escherichia coli*. *Frontiers in microbiology*, 10, 2536.

Quintieri, L., Fantin, M., & Vizier, C. (2007). Identification of molecular determinants of tumor sensitivity and resistance to anticancer drugs. *Microarray Technology and Cancer Gene Profiling*, 95-104.

-R-

Rauf, A., Imran, M., Khan, I. A., ur-Rehman, M., Gilani, S. A., Mehmood, Z., & Mubarak, M. S. (2018). Anticancer potential of quercetin: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*, 32(11), 2109-2130.

Rees, D. C., Johnson, E., & Lewinson, O. (2009). ABC transporters: the power to change. *Nature reviews Molecular cell biology*, 10(3), 218-227.

References

Rich, G. T., Buchweitz, M., Winterbone, M. S., Kroon, P. A., & Wilde, P. J. (2017). Towards an understanding of the low bioavailability of quercetin: a study of its interaction with intestinal lipids. *Nutrients*, 9(2), 111.

Robert, J. (2011). Reversion of MultiDrug Resistance by inhibition of the P glycoprotein. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, 25 (4), 157-161.

Robert, J., & Jarry, C. (2003). Multidrug resistance reversal agents. *Journal of medicinal chemistry*, 46(23), 4805-4817.

Robey, R. W., Pluchino, K. M., Hall, M. D., Fojo, A. T., Bates, S. E., & Gottesman, M. M. (2018). Revisiting the role of ABC transporters in multidrug-resistant cancer. *Nature Reviews Cancer*, 18(7), 452-464.

Rocchi, E., Khodjakov, A., Volk, E. L., Yang, C. H., Litman, T., Bates, S. E., & Schneider, E. (2000). The product of the ABC half-transporter gene ABCG2 (BCRP/MXR/ABCP) is expressed in the plasma membrane. *Biochemical and biophysical research communications*, 271(1), 42-46.

Rünger, T. M., Emmert, S., Schadendorf, D., Diem, C., Epe, B., & Hellfritsch, D. (2000). Alterations of DNA repair in melanoma cell lines resistant to cisplatin, fotemustine, or etoposide. *Journal of investigative dermatology*, 114(1), 34-39.

Russo, M., Moccia, S., Spagnuolo, C., Tedesco, I., & Russo, G. L. (2020). Roles of flavonoids against coronavirus infection. *Chemico-biological interactions*, 109211.

Russo, M., Spagnuolo, C., Tedesco, I., Bilotto, S., & Russo, G. L. (2012). The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: facts and fancies. *Biochemical pharmacology*, 83(1), 6-15.

-S-

Sabogal-Guáqueta, A. M., Munoz-Manco, J. I., Ramírez-Pineda, J. R., Lamprea-Rodriguez, M., Osorio, E., & Cardona-Gómez, G. P. (2015). The flavonoid quercetin ameliorates Alzheimer's disease pathology and protects cognitive and emotional function in aged triple transgenic Alzheimer's disease model mice. *Neuropharmacology*, 93, 134-145.

Salim, M. G. (2018). *Neurotoxicity of two pesticides (Acetamipride and Deltamethrin) and the prevention of this toxicity by quercetin in rats* (Doctoral dissertation, University of Tébessa).

Salvamani, S., Gunasekaran, B., Shaharuddin, N. A., Ahmad, S. A., & Shukor, M. Y. (2014). Antiatherosclerotic effects of plant flavonoids. *BioMed research international*, 2014.

Scambia, G., Ranelletti, F. O., Panici, P. B., De Vincenzo, R., Bonanno, G., Ferrandina, G., ...& Mancuso, S. (1994). Quercetin potentiates the effect of adriamycin in a multidrug-resistant

- MCF-7 human breast-cancer cell line: P-glycoprotein as a possible target. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 34(6), 459-464.
- Scambia, G., Ranelletti, F. O., Panici, P. B., Piantelli, M., Bonanno, G., De Vincenzo, R., ...& Mancuso, S. (1991).** Quercetin inhibits the growth of a multidrug-resistant estrogen-receptor-negative MCF-7 human breast-cancer cell line expressing type II estrogen-binding sites. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 28(4), 255-258.
- Segura-Pacheco, B., Perez-Cardenas, E., Taja-Chayeb, L., Chavez-Blanco, A., Revilla-Vazquez, A., Benitez-Bribiesca, L., & Duenas-González, A. (2006).** Global DNA hypermethylation-associated cancer chemotherapy resistance and its reversion with the demethylating agent hydralazine. *Journal of translational medicine*, 4(1), 1-13.
- Shapiro, A. B., & Ling, V. (1997).** Effect of quercetin on Hoechst 33342 transport by purified and reconstituted P-glycoprotein. *Biochemical pharmacology*, 53(4), 587-596.
- Sharmila, G., Athirai, T., Kiruthiga, B., Senthilkumar, K., Elumalai, P., Arunkumar, R., & Arunakaran, J. (2014).** Chemopreventive effect of quercetin in MNU and testosterone induced prostate cancer of Sprague-Dawley rats. *Nutrition and cancer*, 66(1), 38-46.
- Sharom, F. J. (2008).** ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance.
- Sharom, F. J. (2014).** Complex interplay between the P-glycoprotein multidrug efflux pump and the membrane: its role in modulating protein function. *Frontiers in oncology*, 4, 41.
- Sheehan, D., Meade, G., FOLEY, V. M., & DOWD, C. A. (2001).** Structure, function and evolution of glutathione transferases: implications for classification of non-mammalian members of an ancient enzyme superfamily. *Biochemical journal*, 360(1), 1-16.
- Shen, J., Zhang, W., Wu, J., & Zhu, Y. (2008).** The synergistic reversal effect of multidrug resistance by quercetin and hyperthermia in doxorubicin-resistant human myelogenous leukemia cells. *International journal of hyperthermia*, 24(2), 151-159.
- Shin, S. C., Choi, J. S., & Li, X. (2006).** Enhanced bioavailability of tamoxifen after oral administration of tamoxifen with quercetin in rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 313(1-2), 144-149.
- Sikic, B. I., (2015).** Chapter 47 - Natural and acquired resistance to cancer therapies A2. In: John M, Gray JW et al (eds) The molecular basis of cancer (fourth edition). Elsevier Inc, Philadelphia, pp 651-660:e4.
- Simioni, C., Zauli, G., Martelli, A. M., Vitale, M., Sacchetti, G., Gonelli, A., & Neri, L. M. (2018).** Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget*, 9(24), 17181.
- Singh, A., Patel, S. K., Kumar, P., Das, K. C., Verma, D., Sharma, R., ...& Garg, N. (2020).** Quercetin acts as a P-gp modulator via impeding signal transduction from nucleotide-binding domain to transmembrane domain. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-9.
- Singla, R. K., Dubey, A. K., Garg, A., Sharma, R. K., Fiorino, M., Ameen, S. M., ...& Al-Hiary, M. (2019).** Natural polyphenols: Chemical classification, definition of classes, subcategories, and structures. *Journal of AOAC International* 102 (5):1397
- Soengas, M. S., & Lowe, S. W. (2003).** Apoptosis and melanoma chemoresistance. *Oncogene*, 22(20), 3138-3151.

Solazzo, M., Fantappiè, O., Lasagna, N., Sassoli, C., Nosi, D., & Mazzanti, R. (2006). P-gp localization in mitochondria and its functional characterization in multiple drug-resistant cell lines. *Experimental cell research*, 312(20), 4070-4078.

Sun, X., Li, Y., Xu, L., Shi, X., Xu, M., Tao, X., & Yang, G. (2020). Heparin coated meta-organic framework co-delivering doxorubicin and quercetin for effective chemotherapy of lung carcinoma. *Journal of International Medical Research*, 48(2), 0300060519897185.

Szliszka, E., Helewski, K. J., Mizgala, E., & Krol, W. (2011). The dietary flavonol fisetin enhances the apoptosis-inducing potential of TRAIL in prostate cancer cells. *International Journal of Oncology*, 39(4), 771-779.

-T-

Tasdemir, D., Kaiser, M., Brun, R., Yardley, V., Schmidt, T. J., Tosun, F., & Rüedi, P. (2006). Antitrypanosomal and antileishmanial activities of flavonoids and their analogues: in vitro, in vivo, structure-activity relationship, and quantitative structure-activity relationship studies. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50(4), 1352-1364.

Taur, J. S., & Rodriguez-Proteau, R. (2008). Effects of dietary flavonoids on the transport of cimetidine via P-glycoprotein and cationic transporters in Caco-2 and LLC-PK1 cell models. *Xenobiotica*, 38(12), 1536-1550.

Terao, J., Kawai, Y., & Murota, K. (2008). Vegetable flavonoids and cardiovascular disease. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 17.

Tsuruo, T., Naito, M., Tomida, A., Fujita, N., Mashima, T., Sakamoto, H., & Haga, N. (2003). Molecular targeting therapy of cancer: drug resistance, apoptosis and survival signal. *Cancer science*, 94(1), 15-21.

Turner, K., Lindner, D., & Kalafatis, M. (2016). Sensitization of malignant melanomas to TRAIL-induced apoptosis by quercetin.

-U-

Ulusoy, H. G., & Sanlier, N. (2020). A minireview of quercetin: from its metabolism to possible mechanisms of its biological activities. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(19), 3290-3303.

-V-

Valent, P., Bonnet, D., De Maria, R., Lapidot, T., Copland, M., Melo, J. V., ... & Eaves, C. (2012). Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details. *Nature Reviews Cancer*, 12(11), 767-775.

van Zanden, J. J., van der Woude, H., Vaessen, J., Usta, M., Wortelboer, H. M., Cnubben, N. H., & Rietjens, I. M. (2007). The effect of quercetin phase II metabolism on its MRP1 and MRP2 inhibiting potential. *Biochemical pharmacology*, 74(2), 345-351.

Vanhees, K., de Bock, L., Godschalk, R. W., van Schooten, F. J., & van Waalwijk van Doorn-Khosrovani, S. B. (2011). Prenatal exposure to flavonoids: implication for cancer risk. *Toxicological sciences*, 120(1), 59-67.

-W-

Walker, J. E., Saraste, M., Runswick, M. J., & Gay, N. J. (1982). Distantly related sequences in the alpha-and beta-subunits of ATP synthase, myosin, kinases and other ATP-requiring enzymes and a common nucleotide binding fold. *The EMBO journal*, 1(8), 945-951.

Wang, S. Y., Duan, K. M., Li, Y., Mei, Y., Sheng, H., Liu, H., ...& Liu, Z. Q. (2013). Effect of quercetin on P-glycoprotein transport ability in Chinese healthy subjects. *European journal of clinical nutrition*, 67(4), 390-394.

Wang, S., Yao, J., Zhou, B., Yang, J., Chaudry, M. T., Wang, M., ...& Yin, W. (2018). Bacteriostatic effect of quercetin as an antibiotic alternative in vivo and its antibacterial mechanism in vitro. *Journal of Food Protection*, 81(1), 68-78.

Wang, W., Sun, C., Mao, L., Ma, P., Liu, F., Yang, J., & Gao, Y. (2016). The biological activities, chemical stability, metabolism and delivery systems of quercetin: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 56, 21-38.

Wang, Y. H., Chao, P. D. L., Hsiu, S. L., Wen, K. C., & Hou, Y. C. (2004). Lethal quercetin-digoxin interaction in pigs. *Life sciences*, 74(10), 1191-1197.

Wang, Y., Cao, J., & Zeng, S. (2004). Establishment of a P-glycoprotein substrate screening model and its preliminary application. *World journal of gastroenterology*, 10(9), 1365.

Wei, X., Meng, X., Yuan, Y., Shen, F., Li, C., & Yang, J. (2018). Quercetin exerts cardiovascular protective effects in LPS-induced dysfunction in vivo by regulating inflammatory cytokine expression, NF- κ B phosphorylation, and caspase activity. *Molecular and cellular biochemistry*, 446(1), 43-52.

Weiss, L. M., Ma, Y. F., Takvorian, P. M., Tanowitz, H. B., & Wittner, M. (1998). Bradyzoite development in *Toxoplasma gondii* and the hsp70 stress response. *Infection and immunity*, 66(7), 3295-3302.

Williams, R. J., Spencer, J. P., & Rice-Evans, C. (2004). Flavonoids: antioxidants or signalling molecules?. *Free radical biology and medicine*, 36(7), 838-849.

Wink, M., Ashour, M. L., El-Readi, M. Z. (2012). Secondary metabolites from plants inhibiting ABC transporters and reversing resistance of cancer cells and microbes to cytotoxic and antimicrobial agents. *Frontiers in microbiology*, 3, 130.

Wu, C. P., Calcagno, A. M., Hladky, S. B., Ambudkar, S. V., & Barrand, M. A. (2005). Modulatory effects of plant phenols on human multidrug-resistance proteins 1, 4 and 5 (ABCC1, 4 and 5). *The FEBS journal*, 272(18), 4725-4740.

Wu, C. P., Ohnuma, S., & V Ambudkar, S. (2011). Discovering natural product modulators to overcome multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Current pharmaceutical biotechnology*, 12(4), 609-620.

-X-

Xu, W. L., Shen, H. L., Ao, Z. F., Chen, B. A., Xia, W., Gao, F., & Zhang, Y. N. (2006). Combination of tetrandrine as a potential-reversing agent with daunorubicin, etoposide and cytarabine for the treatment of refractory and relapsed acute myelogenous leukemia. *Leukemia research*, 30(4), 407-413.

-Y-

YAlçIn, A. S., YIIMAz, A. M., AltunDAğ, E. M., &KOçtürK, S. (2017). Kurkumin, kuersetinveçaykateşinlerinin anti-kanseretikleri. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(1), 19-29.

Ye, Q., Liu, K., Shen, Q., Li, Q., Hao, J., Han, F., & Jiang, R. W. (2019). Reversal of multidrug resistance in cancer by multi-functional flavonoids. *Frontiers in oncology*, 9, 487.

Yoshimura, S., Kawano, K., Matsumura, R., Sugihara, N., & Furuno, K. (2009). Inhibitory Effect of Flavonoids on the Efflux of *N*-Acetyl 5-Aminosalicylic Acid Intracellularly Formed in Caco-2 Cells. *Journal of biomedicine and biotechnology*, 2009.

-Z-

Zager, R. A. (2001). P glycoprotein-mediated cholesterol cycling determines proximal tubular cell viability. *Kidney international*, 60(3), 944-956.

Zeng, Y., Nikitkova, A., Abdelsalam, H., Li, J., & Xiao, J. (2019). Activity of quercetin and kaemferol against *Streptococcus mutans* biofilm. *Archives of oral biology*, 98, 9-16.

Zhang, E., Liu, J., Shi, L., Guo, X., Liang, Z., Zuo, J., ...& Zhen, Y. (2019). 7-O-geranylquercetin contributes to reverse P-gp-mediated adriamycin resistance in breast cancer. *Life sciences*, 238, 116938.

Zhang, H., Jiang, H., Wang, X., & Chen, B. (2010). Reversion of multidrug resistance in tumor by biocompatible nanomaterials. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 10(8), 737-745.

Zhang, J., Luo, Y., Zhao, X., Li, X., Li, K., Chen, D., ...& Zhao, X. (2016). Co-delivery of doxorubicin and the traditional Chinese medicine quercetin using biotin-PEG 2000-DSPE modified liposomes for the treatment of multidrug resistant breast cancer. *RSC Advances*, 6(114), 113173-113184.

Zhang, S., Yang, X., & Morris, M. E. (2004). Flavonoids are inhibitors of breast cancer resistance protein (ABCG2)-mediated transport. *Molecular pharmacology*, 65(5), 1208-1216.

Zhang, X. A., Zhang, S., Yin, Q., & Zhang, J. (2015). Quercetin induces human colon cancer cells apoptosis by inhibiting the nuclear factor-kappa B Pathway. *Pharmacognosy magazine*, 11(42), 404.

Zheng, Y., Ma, L., & Sun, Q. (2021). Clinically-Relevant ABC Transporter for Anti-Cancer Drug Resistance. *Frontiers in pharmacology*, 12, 705.

Zhou, Y., Zhang, J., Wang, K., Han, W., Wang, X., Gao, M., ...& Yang, D. H. (2020). Quercetin overcomes colon cancer cells resistance to chemotherapy by inhibiting solute carrier family 1, member 5 transporter. *European Journal of Pharmacology*, 881, 173185.

Ziri, T. (2014). *Identification et caractérisation des orthologues du transporteur ABC humain ABCC10 chez Catharanthus roseus et Arabidopsis thaliana* (Doctoral dissertation, Tours).

Réalisé par : BOUAMIRA Lamya
DEROUICHE Marwa

Encadré par : Dr. KEBSA W.

Effet de la Quercétine sur la réversion de la *Multidrug resistance* (MDR) aux anticancéreux : Revue bibliographique.

Résumé - La multidrug résistance (MDR) est devenue le principal problème de la chimiothérapie anticancéreuse. L'un des mécanismes conventionnels de la MDR est la surexpression de transporteurs ABC (ATP Binding Cassette) tels que la Pgp (p-glycoprotéine), MRP (Multidrug resistance associated protein) et BCRP (Breast cancer associated protein). Ces transporteurs expulsent le médicament anticancéreux hors de la cellule ce qui diminue sa concentration intracellulaire et ainsi son effet cytotoxique. Pour surmonter la MDR, divers types d'inhibiteurs de ces transporteurs ont été testés dans des expériences *in vitro* et *in vivo*. Cependant, aucun d'entre eux n'a réussi en essais cliniques en raison de leurs effets secondaires élevés. Par conséquent, la recherche d'alternatives, telles que les inhibiteurs naturels a récemment attiré l'attention. Cette revue bibliographique traite l'effet de la Quercétine (Que) comme modulateurs de la MDR et ses mécanismes d'action. Les résultats montrent que la Que présente un effet modulateur de la MDR et chimio-sensibilisateur potentiel des cellules cancéreuses *in vitro* et *in vivo*. La Que réduit l'expression protéique des transporteurs ABC (Pgp, MRP et BCRP) et inhibe de manière dose-dépendante leurs activités soit en interagissant avec le site de liaison de l'ATP ou le site de liaison des substrats et par conséquent augmente l'accumulation intracellulaire et l'efficacité des médicaments anticancéreux. Des études ont rapporté également que les principaux métabolites de phase II de la quercétine étaient des inhibiteurs tout aussi puissants, voire meilleurs, de la Pgp et de la MRP humaines que la quercétine elle-même. Des essais cliniques sont plus que nécessaires pour confirmer ces résultats.

Mots clés: Quercétine, multidrug-résistance, Pgp, MRP, BCRP.

Abstract- Multi-drug resistance (MDR) has become the main problem in cancer chemo-therapy. One of the conventional mechanisms of MDR is the overexpression of ATP Binding Cassette (ABC) transporters such as the P-glycoprotein (Pgp / ABCB1) and multidrug resistance-related proteins (MRP / ABCC). These transporters expel the anticancer drug out of the cell which decreases its intracellular concentration and thus its cytotoxic effect. To overcome MDR, various types of inhibitors of these traocarriers have been tested *in vitro* and *in vivo* experiments. However, none of them have been successful in clinical trials due to their high side effects. As a result, the search for alternatives, such as natural inhibitors, has recently gained attention. This review discusses the effect of Quercetin (Que) as MDR modulators and its mechanisms of action. The results show that Que exhibits a modulating effect of MDR and a potential chemosensitizer of cancer cells *in vitro* and *in vivo*. Que reduces the protein expression of ABC transporters (Pgp, MRP and BCRP) and dose-dependently inhibits their activities either by interacting with the ATP binding site or the substrate binding site and therefore increases the 'intracellular accumulation and efficacy of anticancer drugs. Studies have also reported that the major phase II metabolites of quercetin are just as potent, if not better, inhibitors of human Pgp and MRP than quercetin itself. Clinical trials are more than necessary to confirm these results.

Key words: Quercetin, multidrug-resistance, Pgp, MRP, BCRP.

المخلص- تعتبر مقاومة الأدوية المتعددة (MDR) العائق الرئيسي في العلاج الكيميائي للسرطان. من بين الآليات الشائعة لهذه المقاومة الإفراط في التعبير عن نواقل ال ABC (ATP Binding Cassette) مثل الغليكوبروتيني P (Pgp)- والبروتينات المرتبطة بمقاومة الأدوية المتعددة (MRP) و البروتينات المرتبطة بسرطان الثدي. (BCRP). تقوم هذه النواقل بإخراج الأدوية المضادة للسرطان من الخلية مما يقلل من تركيزها داخل الخلايا وبالتالي التقليل من فعاليتها المضادة للسرطان. لتجاوز هذه المقاومة ، تم اختبار أنواع مختلفة من مثبطات هذه النواقل في التجارب المخبرية والحيوية. إلا أنها لم تنجح في التجارب السريرية بسبب تأثيراتها الجانبية الكثيرة. لهذا، فإن البحث عن بدائل طبيعية قد حظى بالاهتمام في الآونة الأخيرة. تهدف دراستنا هذه إلى دراسة تأثير الكيرستين (Que) كمعدل لمقاومة الأدوية المتعددة وآليات عمله. أظهرت النتائج أن الكيرستين له تأثير مثبط لمقاومة الأدوية المتعددة و يزيد من حساسية الخلايا السرطانية في المختبر و الجسم الحي. يقلل الكيرستين من التعبير البروتيني لنواقل ال (ABC , Pgp)MRPBCRP و يعتمد على الجرعة في تثبيط أنشطتها إما عن طريق التفاعل مع موقع ارتباط ATP أو موقع ارتباط مواد التفاعل وبالتالي يزيد من تراكم وفعالية الأدوية المضادة للسرطان داخل الخلايا. أظهرت الدراسات أيضا الدور المثبط القوي لنواقل هدم الكيرستين للنواقل Pgp و MRP البشري من الكيرستين نفسه. يعتبر إجراء التجارب السريرية ضروري جدا لتأكيد هذه النتائج.

الكلمات المفتاحية: الكيرستين، مقاومة الأدوية المتعددة، الغليكوبروتيني P (Pgp)-، البروتينات المرتبطة بمقاومة الأدوية المتعددة (MRP) ، البروتينات المرتبطة بسرطان الثدي (BCRP).