

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

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

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل
Université Mohammed Seddik Ben Yahia- Jijel

Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie
Département de Biologie
Moléculaire et Cellulaire



كلية علوم الطبيعة
والحيوية
قسم البيولوجيا
الخلوية والجزيئية

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du Diplôme : Master Académique en Biologie

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

Expression et rôles des galectines dans le cancer pancréatique

Membres de jury

Dr ABBES Arbia, Présidente

Dr MEDOURI Asma, Examinatrice

Pr RECHRECHE Hocine, Encadreur

Présenté par

BOUTASSETA Meryem

BOUROUIED Amira

MECHETER Nadjet



Année Universitaire : 2021-2022

Numéro d'ordre :

Abréviations.....	
Introduction générale.....	1
Chapitre I : Pathologie du pancréas	
I.1. Pancréas	2
I.1.1. Anatomie	3
I.1.2. Physiologie.....	4
I.2. Pathologie du pancréas.....	5
I.2.1. Pancréatite aiguë	5
I.2.1.1. Etiologie.....	5
I.2.1.2. Diagnostic.....	6
I.2.1.3. Traitement de la pancréatite	7
I.2.2. Cancer du pancréas	8
I.2.2.1. Symptômes et facteurs de risques.....	8
I.2.2.2. Diagnostic moléculaire	8
I.2.2.3. Origine de cancer du pancréas.....	9
I.2.2.4. Mécanismes de carcinogenèse pancréatique	10
I.2.2.5. Notch-Kras dans le cancer du pancréas.....	11
I.2.2.6. Aberration de cycle cellulaire	12
Chapitre II : Généralités sur les Galectines	
II.1. Introduction.....	16
II.2. Structure et classification.....	16
II.3. Expression et distribution.....	18
II.4. Rôle physiologique.....	19
II.4.1. Rôle intracellulaire.....	19
II.4.2. Rôle extracellulaire.....	19
II.5. Gal et cancer	20
Chapitre III : Galectines et cancer du pancréas	
III.1. Introduction.....	
III.2. Gal 1 et cancer du pancréas.	22
III.3. Gal 3 et cancer du pancréas.	24
III.4. Gal4 et cancer du pancréas.	26
III.5. Gal 9 et cancer du pancréas.	27
Conclusion générale	29
Références	30

CAF : cancer-associated fibroblast

CRD : carbohydrate recognition domain

ERK: extracellular signal-regulated kinases

Gal : galectin (s)

PA : Acute pancreatitis

PDA : Pancreatic ductal adenocarcinoma

PSC : Perisinusoidal stellate cells

REMERCIEMENTS

Merci à Dieu, le tout puissant, de nous avoir guidé, conseillé et permis de réaliser ce modeste travail.

Nos remerciements et dédicaces vont aux êtres les plus chers au monde, nos parents, pour tous les efforts et sacrifices qu'ils ont consentis le long de nos parcours respectifs.

A notre Promoteur Pr RECHRECHE Hocine, nous tenons à lui exprimer toute notre reconnaissance, pour nous avoir fait bénéficier de son savoir, ainsi que pour sa patience avec nous, son aide et ses conseils précieux.

Nous remercions, par ailleurs, l'ensemble des membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail en acceptant de l'examiner et de l'enrichir par leurs propositions .

Nous tenons à exprimer nos sentiments de reconnaissance à toutes les personnes qui par leurs aides et leurs encouragements de près ou de loin, par leur collaboration, ou leur soutien moral et leur amitié, nous ont permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

Introduction générale

Le cancer du pancréas est un problème majeur de santé publique, dont le type le plus courant est l'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDA), qui est une maladie agressive au pronostic dévastateur (Siegel, 2019). La survenue et la progression du PDA impliquent plusieurs facteurs, y compris des altérations génétiques internes et des stimuli inflammatoires externes. La biologie est la réponse thérapeutique de la PDA, est en outre façonnée par diverses formes de mort cellulaire régulée, telles que l'apoptose, la nécroptose, la ferroptose et la pyroptose. La mort cellulaire provoquée par les traitements locaux ou systémiques inhibe la prolifération, l'invasion et les métastases tumorales. Cependant, la mort cellulaire où des lésions tissulaires non restreintes peuvent conduire à un microenvironnement immunosuppresseur lié à l'inflammation, favorisant la progression ou la récurrence de la tumeur (Xin et al., 2021). Le faible taux de survie du PDA est attribué à son agressivité élevée, à sa résistance chimiothérapeutique intrinsèque et au manque des voies oncogènes ciblées. La grande majorité des cas de PDA sont dus à des mutations activatrices de l'oncogène (Rat Sarcoma) KRAS, et à l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur TP, CDKN2A et SMAD4. Il a été rapporté que KRAS des mutations surviennent dans plus de 90 % des cas humains de PDA (Sumit et al., 2022).

Les Galectines (Gal) constituent une famille de protéines solubles qui se lient aux β -galactosides ayant diverses fonctions glycane-dépendantes, glycane-indépendantes à l'extérieur, et à l'intérieur de la cellule (Alexander, 2022). Les Gal contiennent un ou deux domaines de reconnaissance de carbohydrate (CRD), et haute affinité pour les β -galactosides (Timoshenko et al., 2015 ; Johannes et al., 2018). À ce jour, 16 membres de la famille des Gal ont été découvertes et classées en trois types : les Gal « prototypes » (dont Gal-1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 15,16), Gal « à répétition en tandem » (dont Gal-4, 6, 8, 9, 12), et Gal « de type chimère », Gal-3, et leurs profils d'expression sont très différents entre les types de cellules, les tissus et les espèces (Yuanwei et al., 2022). Les Gal sont connues pour être impliquées dans la régulation de multiples processus physiologiques et pathologiques, principalement en raison du réseau complexe d'interactions Gal dans les cellules, différents modes d'action et association avec divers principes fondamentaux fonctions cellulaires tel que la croissance cellulaire, la différenciation, l'apoptose, l'autophagie, phagocytose et interactions cellulaires (Popa et al., 2018). Les fonctions des Gal dépendent de leur localisation dans des compartiments cellulaires et des organites spécifiques (cytosol, cytosquelette, mitochondries, noyau, lysosomes et membrane plasmique) et trafic et sécrétion intracellulaires associés (Popa et al., 2018).

Le rapport présenté ici à pour objectif de faire une synthèse bibliographique sur la relation entre le cancer pancréatique et les Gal ces petites molécules multifonctionnelles qui présentent différentes activités cellulaires (la croissance, la différenciation et l'apoptose cellulaire). En effet, le

cancer est un état pathologique qui altère l'expression des Gal et ces altérations pourraient contribuer à des traits communs de ce dernier, tels que la résistance à l'apoptose, l'angiogenèse et les métastases tumorales (Hanahan et al., 2011).

Chapitre I

Pathologies du pancréas

I.1. Pancréas

I.1.1 Anatomie du pancréas

Le pancréas se trouve au-dessus de l'abdomen, entre l'intestin grêle et la rate, juste derrière l'estomac (Quentin, 2017). Il est souvent présenté avec trois parties, la tête du pancréas est située sous le foie et bordée par le duodénum, elle est traversée par la voie biliaire ou canal cholédoque dont elle participera à la digestion des graisses, le corps du pancréas s'étend obliquement vers la gauche et le haut le haut de l'abdomen en avant du rein gauche et de la glande surrénale, et pour finir la queue qui constitue l'extrémité gauche du pancréas, et située à proximité immédiate de la rate et de ses vaisseaux (Sauvanet, 2010). Cette glande possède des canaux tels: Le canal de Wirsung, qui constitue le conduit pancréatique principal. Il commence au niveau de la queue du pancréas, traverse toute la longueur de la glande et forme un coude pour se diriger vers le duodénum (Quentin, 2017). Le canal de Santorini, prend naissance au niveau du coude du canal de Wirsung, traverse la tête du pancréas pour rejoindre le duodénum (Quentin, 2017) (Fig. 1).

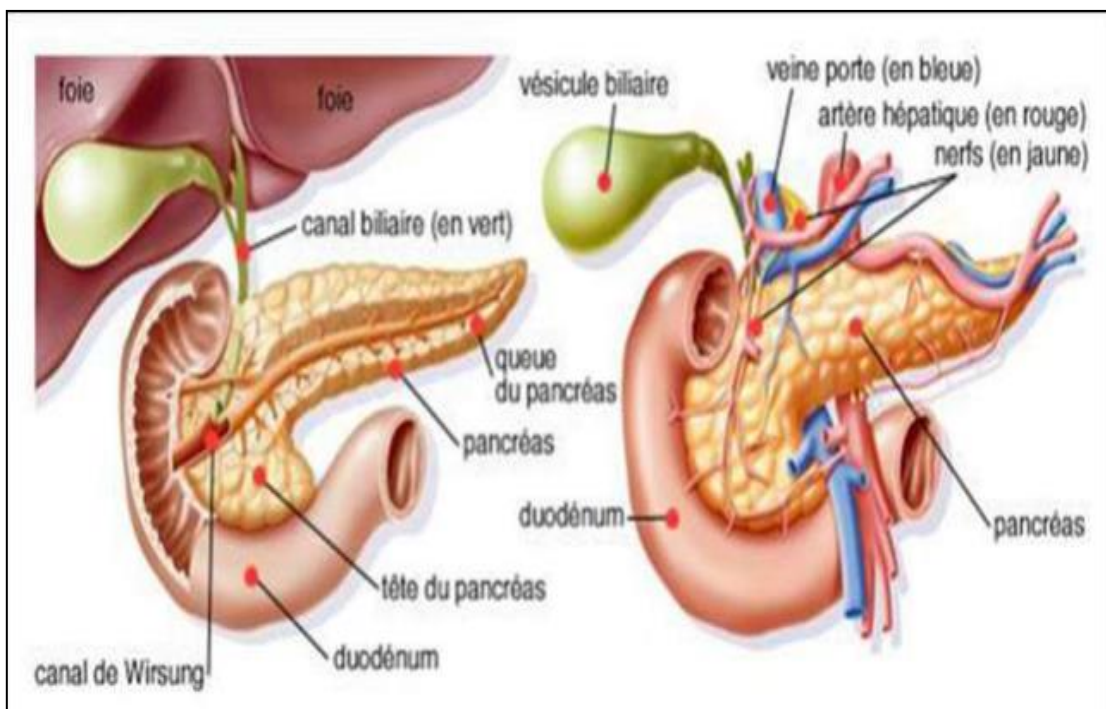


Fig. 1. Anatomie générale du pancréas (Arcagy, 2009).

I.1.2. Physiologie

Le pancréas est le centre qui contrôle la dépense énergétique et le métabolisme, composé de deux éléments morphologiquement, et fonctionnellement distincts: le pancréas exocrine (cellules acineuses et cellules canalaire) et du pancréas endocrine (îlots de Langerhans) (Monika, 2022). Les cellules acineuses exocrines produisent une gamme d'enzymes digestives, et compris la lipase, la protéase et l'amylase, sécrétées dans le pancréas conduit et s'écouler dans l'intestin grêle pour décomposer les graisses, les protéines et les glucides sont utilisés pour l'absorption (Alexis, 2021). Le suc pancréatique (un liquide secrète par le pancréas exocrine), permet la digestion de nombreux aliments a l'aide de sa composition riche en enzymes. Il contient également des lipases synthétisée sous forme active telle que : la triglycéride lipase, hydrolyse les triglycérides en monoglycérides et acides gras et la cholestérol hydrolase qui clive des esters de cholestérol en cholestérol et acides gras. Tandis que la phospholipase A2 nécessite une activation par la trypsine pour assure un clivage des phospholipides en lysophospholipides et acides gras (Alexis, 2021). La sécrétion protéique est très importante au niveau duodénal, l'anthéroline, transforme le trypsinogène en trypsine, ce dernier active ensuite toutes les autres enzymes pancréatiques, mais il y'a un peptide inhibiteur de la trypsine dans le suc pancréatique qui permet d'éviter l'activation des protéases au sein de la glande, et donc assure une protection du pancréas de ces enzymes protéolytiques (Alexis, 2021). De plus, la trypsine est une protéase très abondante qui clive des protéines au niveau du carboxyle des acides aminés basique comme l'arginine.

Les îlots endocriniens représentent moins de 5% la masse totale du pancréas. Chacun des cinq principaux types de cellules insulaires synthétise et secrète une hormone principale: insuline (cellules β), glucagon (cellules α), somatostatine (cellules δ), polypeptide pancréatique (cellules PP), ghréline (cellules ϵ) (Robert, 2018). La proinsuline, l'amyline et le peptide C, l'insuline, et le glucagon sont libérés directement dans la circulation sanguine à travers un réseau vasculaire intra-îlot dense et ont des rôles essentiels dans la régulation de la glycémie (Monika, 2022). Les cellules endocrines S se trouvent dans la muqueuse duodénale, synthétisent une hormone qui est la sécrétine provoquée par les protons, cette hormone se trouve dans le sang et se fixe sur les récepteurs des cellules canalaire pancréatique provoquant la sécrétion hydroélectrolytique (Lacour et al., 2015). Aussi les cellules endocrines I de la muqueuse duodénale sécrètent l'hormone cholécystokinine (CCK) dans le sang, il se fixe sur les récepteurs des cellules acineuses du pancréas. L'activation du récepteur de la CCK stimule la production enzymatique pancréatique, de plus sa sécrétion peut être inhibée par la trypsine.

I.2. Pathologies du pancréas

I.2.1. Pancréatite aigue

Elle s'agit d'une inflammation du pancréas, et un dérèglement au niveau de la fonction exocrine du pancréas peut mener au déclenchement d'épisodes de pancréatite (Joubert, 2020). A terme, elle provoque la nécrose (totale ou partielle) de la glande pancréatique, ce processus affecte d'abord le tissu exocrine, responsable de la sécrétion enzymatique pancréatique. Puis il touche le tissu endocrine, responsable de la sécrétion d'hormones destinées à la glycorégulation (Joubert, 2020). Lorsque celle-ci se répète, on parle de pancréatite chronique, la pancréatite se traduit par un spectre de mortalité lié à la gravité de la maladie, elle est également appelée pancréatite œdémateuse ou pancréatite hémorragique, elle est aussi associée à des taux de mortalité allant de 10 à 30 % (Robert, 2018), ce phénomène peut provoquer dans le meilleurs cas une simple brûlure du pancréas, mais peut parfois se compliquer d'une nécrose du pancréas, voire atteindre les organes à proximité (Robert, 2018). L'augmentation du taux de PA a été principalement observée chez les femmes de moins de 35 ans et les hommes de 35 à 54 ans, les personnes souffrant de pancréatite doivent être hospitalisées parfois en réanimation, peut être durer plusieurs mois. Ce pronostic justifie à lui seul la proposition de cholécystectomie pour des calculs vésiculaires responsables de symptôme gênants ou de complication (cholécystite, pancréatite bénigne, migration lithiasique) (Ahmed et al, 2019).

I.2.1.1. Etiologie de la pancréatite aigue

Cette inflammation est causée par l'alcoolisme chez 80% des patients, un dysfonctionnement d'origine biliaire tel qu'un calcul qui part de la vésicule biliaire et se bloque dans le pancréas, une maladie auto-immune ou une maladie génétique peuvent aussi être en cause. Chez les enfants, certaines infections comme les oreillons peuvent provoquer des pancréatites réversibles et sans gravité. La pancréatite aiguë est rarement causée par un traumatisme extrêmement violent, tel qu'un accident de voiture (Marion, 2022), aussi une maladie des voies biliaires (la pancréatite biliaire) est la cause la plus fréquente de PA (Wang et al., 2009), elle est induite par l'obstruction des canaux par la migration des calculs biliaires, entraînant une impaction temporaire des calculs migrant au niveau de l'ampoule duodénale, et une stimulation non régulée des enzymes digestives sécrétées par le pancréas (Opie et al., 1967; Cohen, 1998). La pancréatite alcoolique est la deuxième cause la plus fréquente de PA (Yadav et al., 2012), L'association entre l'abus d'alcool et la pancréatite est mal comprise, les patients qui abusent de l'alcool développent de la pancréatite. De plus deux tiers des patients qui présentent une pancréatite alcoolique aiguë ont déjà développé une pancréatite chronique (Robles et al., 1997). Aussi, hypertriglycémie: la pancréatite induite par l'hypertriglycémie est

une cause rare de la PA (Nagayama et al., 2013), la pancréatite induite par l'hypertriglycéridémie est due à l'hydrolyse excessive de lipoprotéines riches en triglycérides libérant un taux élevé d'acides gras libres qui présentent des dommages sur l'endothélium vasculaire et les cellules acineuses du pancréas (Spanier et al., 2011). Une grande variété de médicaments a été signalée comme causes possibles de la PA, telle que la 6-mercaptopurine, les sulfamides, les diurétiques, la didanosine, la pentamidine, la tétracycline, l'azathioprine, les œstrogènes, et les stéroïdes (Alexis., 2021). Les mécanismes proposés de la PA induite par les médicaments comprennent les réactions immunologiques, l'effet toxique direct, le métabolite toxique et la thrombose (Silbernagl et despopoulos., 2008). Ainsi, les infections virales sont la principale étiologie de la PA ; les infections qui ont été signalées comme causant la PA comprennent, le virus de l'hépatite B, le cytomégalovirus, le virus de l'herpès simplex (Parenti et al., 1996; Economou et al., 2000). Enfin, traumatisme peut provoquer une PA, mais l'incidence des lésions pancréatiques comprend 0,2 % à 12 % de tous les traumatismes abdominaux. La majorité des traumatismes pancréatiques est liée à un traumatisme direct avec seulement une minorité associée à un traumatisme contondant (Ahmed et al., 2019).

I.2.1.2. Diagnostic de la pancréatite aigue

Les symptômes et les caractéristiques cliniques qui aident à diagnostiquer la PA chez le patient : douleurs abdominales épigastriques, nausées, vomissements, rayonnements dans le dos (Ahmed et coll., 2019). Les patients se plaignent généralement de douleurs au bas de l'abdomen et au milieu du dos, éventuellement accompagnées de vomissements, de vertiges et d'une transpiration accrue. Si elle n'est pas traitée, cette maladie du pancréas peut causer la formation de faux kystes dans le tissu glandulaire. Une fois infectées, elles provoquent des abcès. Dans les cas graves, il peut y avoir un empoisonnement du sang, une insuffisance rénale, des difficultés respiratoires, éventuellement, le patient peut éprouver un choc (Monika et al., 2021).

Le diagnostic de la PA se fait lorsque deux des trois caractéristiques suivantes sont présentes. Premièrement, au niveau clinique, la PA est caractérisée par des douleurs abdominales soudaines, constantes et intenses localisées au niveau de l'épigastre et irradiant dans le dos (Lankisch et al., 2001). Ces douleurs sont accompagnées ou non par des nausées, des vomissements, de la tachycardie ou de la fièvre (Archibald., 1919; Spanier et al., 2008). Deuxièmement, au niveau biochimique, une PA est suspectée lorsque les enzymes pancréatiques sériques sont trois fois supérieures à la normale. Pour le diagnostic de la PA (Lankisch et al., 2001), il est connu que la quantification des taux de lipase sériques offre une sensibilité et une spécificité plus élevées que celle de l'amylase puisque sa cinétique est plus lente et sa décroissance, est plus tardive (Acosta et al, 1967; Spanier, 2008). Finalement, l'évaluation du pancréas par l'imagerie médicale permet également d'appuyer le diagnostic de la PA (tomodensitométrie axiale, échographie abdominale ou imagerie par résonance

magnétique (IRM) (Lankisch et al., 2001). Une augmentation du volume du pancréas ou encore une infiltration de la graisse péripancréatique sont des signes qui peuvent évoquer la présence d'une PA (Robles-Diaz et al., 1997).

I.2.1.3. Traitement de la pancréatite aigüe

Le traitement d'une pancréatite aigüe nécessite habituellement une hospitalisation de quelques jours afin de contrôler l'inflammation. Ensuite, la cause sous-jacente à la pancréatite peut être traitée. Premièrement, le jeûne est recommandé pour mettre le pancréas au repos (arrêt de l'alimentation, aspiration gastrique) si nécessaire, le patient est nourri par voie intraveineuse. Lorsque l'inflammation du pancréas est contrôlée, dans ce cas réintroduire les aliments nécessaires, d'abord sous forme de diète liquide. Des fluides intraveineux sont administrés pour éviter la déshydratation. Deuxièmement, la douleur peut être traitée à l'aide d'anti-inflammatoires si elle est d'intensité légère à modérée ou, dans des cas plus sévères à l'aide de médicaments opioïdes (morphine). Troisièmement, les antibiotiques peuvent être prescrits afin de prévenir ou traiter l'infection du pancréas ou des tissus avoisinants. Quatrièmement chirurgie de la vésicule biliaire (cholécystectomie): si la pancréatite est provoquée par des calculs biliaires, la vésicule biliaire peut être retirée pour prévenir les récurrences. Cinquièmement la chirurgie endoscopique des voies biliaires: lorsque le conduit biliaire est obstrué ou élargi, on peut procéder à une cholangio-pancréatographie rétrograde (ERCP) pour drainer le conduit. Un long tube muni d'une caméra (appelé endoscope) est inséré par la bouche jusque dans l'œsophage, l'estomac et l'intestin, afin d'observer la présence de calculs ou de toute anomalie, la chirurgie permettra de libérer le conduit ou de retirer une partie du pancréas (Jacques, 2021).

Enfin, le traitement d'une pancréatite chronique sert à soulager la douleur, améliorer la fonction pancréatique, et éviter les complications. Traitement pour la dépendance à l'alcool, si l'alcool est en cause, il est recommandé d'arrêter d'en consommer ou de suivre programme pour aider à réduire la consommation d'alcool. Changement de diète, habituellement suivre une diète réduite en gras en combinaison avec la consommation d'enzymes pancréatiques (sous forme de comprimés), afin d'améliorer l'absorption des nutriments. Chirurgie du pancréas par laparoscopie peut parfois être nécessaire pour drainer le fluide du pancréas ou pour retirer les tissus atteints (Jacques, 2021).

I.2.2. Cancer du pancréas

I.2.2.1. Symptômes et facteurs de risques

Les symptômes du cancer du pancréas apparaissent souvent dans une phase déjà avancée de la maladie, et le diagnostic de cancer du pancréas sera donc souvent tardif car il peut évoluer longtemps avant de provoquer des symptômes tels que : la jaunisse, les démangeaisons, une perte d'appétit, une fatigue, et de la fièvre (Vinciane., 2019). Selon une étude de l'université Johns Hopkins à Baltimore aux Etats-Unis reposant sur un modèle mathématique, les causes du cancer du pancréas proviendraient à 77% d'erreurs de copie de l'ADN lors de la division cellulaire, et à 18% de facteurs environnementaux comme le tabagisme et à 5% de l'hérédité (gènes à la naissance). Pour chaque personne, la probabilité de contracter ce cancer peut être affectée par certains facteurs de risque, et parmi les facteurs qui favorisent le cancer du pancréas soit des facteurs modifiables tels que ; tabagisme, alcool, obésité, ou/ et des facteurs de risques non modifiables comme l'âge, le sexe, le groupe sanguin, diabète, ainsi que des syndromes liés au ce cancer causé par la mutation de quelques gènes sont les suivants, BRCA2, BRCA1, KRAS, PRSS1 (Wungki et al., 2021).

I.2.2.2. Diagnostic moléculaire

Il a été démontré que les gènes KRAS et le développement d'inhibiteurs de KRAS sont importants dans le développement de PDA. Le blocage du site de liaison KRAS GTP empêche directement la signalisation KRAS. Cependant, les thérapies efficaces qui ciblent directement le KRAS muté restent indisponibles. Ainsi, la recherche s'est concentrée sur le ciblage indirect du KRAS. Après la traduction, le KRAS farnésylé est translocalisé vers la membrane et les protéines activatrices de Ras y sont localisées. Il est ensuite activé par des facteurs d'échange de nucléotides guanine (Ras-GEF). Les inhibiteurs de la farnésyltransférase (FTI) sont importants dans la modification post-traductionnelle de l'activation de KRAS. Certains FTI, dont le lonafarnib et le tipifarnib, ont été testés cliniquement, bien que les résultats ne soient pas encore satisfaisants dans le traitement des tumeurs induites par le KRAS (Appels et al., 2005), cet échec peut être dû aux trois types différents de protéines Ras.

La majorité des résultats positifs des FTI dans les études précliniques se sont concentrés sur les tumeurs dépendantes de la GTPase HRas (HRAS) (Kohl et al., 1995). Comparé au HRAS, le KRAS peut être géra-nylgéranyle en inhibant la farnésyltransférase (Whyte et al., 1997). A travers la modification post-traductionnelle alternée de la farnésylation, KRAS peut être localisé à la membrane et ainsi être activé. Cela a conduit au développement de stratégies thérapeutiques potentielles pour empêcher le KRAS d'atteindre la membrane. La deltarasine est un inhibiteur qui se lie à la poche de liaison au farnésyle de la phosphodiesterase (PDE) (Zimmermann et al., 2013),

Après la farnésylation, le KRAS interagit avec la PDE et est transloqué vers la membrane (Chandra et al., 2011). Le salirasib est un autre inhibiteur qui limite l'activité de KRAS dans la membrane. Contrairement à la PDE, le salirasib élimine la protéine farnésylée de la membrane, bloquant ainsi l'activité de KRAS (Weisz et al., 1999). Le salirasib a montré un potentiel en tant qu'inhibiteur de KRAS dans des essais précliniques et cliniques contre le PDA (Laheru et al., 2012). Lorsque KRAS ne peut pas être empêché d'atteindre la membrane, d'autres stratégies thérapeutiques sont nécessaires pour empêcher l'activation de KRAS sur la membrane. Patgiri et ses collaborateurs (2011), ont conçu un mime d'hélice α à petite molécule, utilisant le substitut de la liaison hydrogène, pour bloquer l'échange de GDP contre GTP, et ainsi inhiber l'interaction entre KRAS et son Ras-GEF SOS. L'acétylation post-traductionnelle de KRAS modifie la capacité de SOS à échanger du GDP contre du GTP, cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider le rôle de l'acétylation dans l'activité de KRAS mutant.

Les voies de signalisation RAF/MEK/ERK et PI3K/AKT font l'objet d'un nombre croissant de recherches, et de nombreux inhibiteurs ciblant ces voies de signalisation sont déjà testés dans des essais cliniques. Dans les modèles GEM pilotés par KRASG12D, l'inhibition de la signalisation PI3K s'est avérée efficace pour inhiber la croissance *in vivo* (Eser et al., 2013). L'inhibition de MEK1/2 a démontré la suppression de la croissance cellulaire dans les lignées cellulaires de PDA humain et murin transplantés orthotopiquement. Des études précliniques sur le cancer du poumon non à petites cellules ont également démontré des résultats positifs pour cette thérapie potentielle (Engelman et al., 2009).

I.2.2.3. Origine de cancer du pancréas

À l'heure actuelle, la recherche de la cellule d'origine du PDA se concentre sur les trois types de cellules du pancréas exocrine: les cellules acineuses, canalaire, et centro-acineuses (CAC) (Ekholm et al., 1962), l'intérêt pour les CAC est contrairement à la plupart des autres cellules pancréatiques adultes, les CAC expriment le gène cible Notch *Hes1* (Miyamoto et al., 2003 ; Stanger et al., 2006) les lésions génétiques qui favorisent la formation de tumeurs dans un type de cellule peuvent être inefficaces dans un autre, mettant en évidence d'éventuels mécanismes endogènes de résistance tumorale. Plusieurs études ont démontré que les cellules acineuses pouvaient être transformées *in vivo* par une variété d'oncogènes (Quaife et al., 1987 ; Sandgren et al., 1991), des expériences faites par la création d'un allèle conditionnellement activable du gène *Kras endogène*. Lorsque *Kras* est activé via l'expression de la recombinaise Cre (enzyme permettant d'effectuer des recombinaisons spécifiques) dans les cellules progénitrices pancréatiques, les souris développent des lésions PanIN similaires à celles des humains qui, avec l'âge avancé et/ou la perte de gènes

suppresseurs de tumeurs, évoluer vers un carcinome invasif (Hruban et al., 2006 ; Hingorani et al., 2003 ; Aguirre et al., 2003), et que leurs tumeurs peuvent provenir de cellules acineuses. L'activation de *Kras* spécifiquement dans les précurseurs de cellules acineuses, à l'aide d'un transgène *Nestin Cre*, produit des lésions PanIN indiscernables (Carriere et al., 2007), aussi l'activation de *Kras* dans les cellules immatures acineuses et centroacineuses entraîne également PanIN et PDA (Guerra et al., 2007), il est récemment démontré que le KRAS oncogène régule les changements métaboliques dans les cellules cancéreuses du pancréas en augmentant l'expression des enzymes glycolytiques, notamment l'hexokinase 1 et 2, le transporteur de glucose 1, la phosphofructokinase 1 et la lactate déshydrogénase A, KRAS prend également en charge la synthèse de la biomasse, des protéines et des acides nucléiques, et la synthèse des acides gras nécessaires à la prolifération des cellules cancéreuses pancréatiques via la stimulation de l'absorption du glucose, et la canalisation des intermédiaires du glucose dans la biosynthèse de l'hexosamine, et la voie du pentose phosphate (Ying et al., 2012), ainsi il peut être possible de concevoir des agents thérapeutiques pour cibler le KRAS, ou ses effecteurs, qui modifient le métabolisme du cancer du pancréas, et altèrent la capacité des cellules cancéreuses à maintenir des niveaux élevés de glycolyse (Neesse et al., 2011).

Schonleben et ses collègues (2006), ont montré qu'un régulateur négatif de la signalisation de la phosphoinositide-3-kinase (PI3K), et bien que des mutations dans cette voie n'aient pas été décrites dans les PanIN humains ou les PDA. Les lésions IPMN hébergent des mutations activatrices dans le gène PI3K-alpha (PIK3CA). L'ensemble de ces études suggère que l'activation de *Kras* pourrait entraîner la formation de PanIN à partir de cellules acineuses, tandis que les cellules canalaire donnent lieu à une lésion alternative, IPMN, via l'activation de la voie 3 kinase.

I.2.2.4. Mécanismes de la carcinogénèse pancréatique

Plusieurs études génomiques à grande échelle, ont trouvées que les modifications des lésions néoplasie pancréatique intra-épithéliale, peuvent être classées comme précoce ; les mutations de l'oncogène KRAS (KirstenRAS), et le raccourcissement des télomères complexes nucléoprotéiques situés à chaque extrémité des chromosomes. (Almoguera et al., 1988 ; Kumari et al., 2009 ; Hashimoto et al., 2008). La question reste posée de l'identification des facteurs qui sont à l'origine de la mutation KRAS. Plus généralement, les raisons de la fréquence et de la rapidité d'évolutions des PanINs vers le cancer invasif restent largement spéculatives (Feldmann et al., 2007). Intermédiaire ; la régulation positive de cycline D1, perte de l'expression de P16, et la surexpression de la mucin1 qui offre la survie des cellules cancéreuses. Tardif, des altérations des gènes suppresseurs de tumeurs, notamment *TP53*, *DPC4* qui contribue à la diminution de l'inhibition de croissance et la prolifération incontrôlée, des anomalies Ki67, inactivation de *BRCA2*, et l'expression de la mésothéline qui est un antigène de la différenciation tumorale, pourrait permettre

de suspecter une évolution spécialement rapide (fig. 2) (Hruban et al., 2000 ; Feldmann et al., 2007).

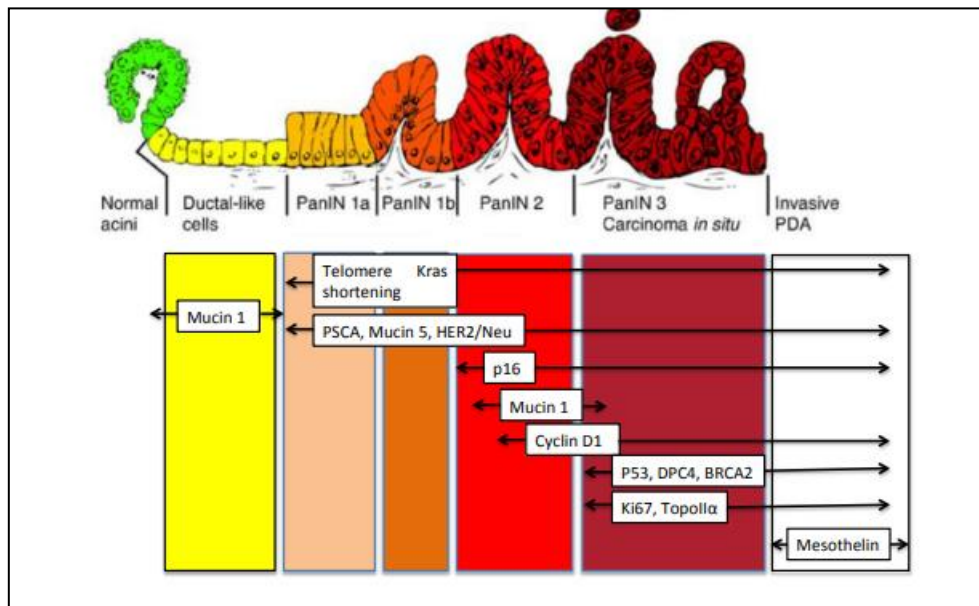


Fig. 2. Progression de cancer du pancréas (Feldmann et al., 2007)

I.2.2.5. Notch et Kras dans le cancer du pancréas

Le PDA se développe avec des changements cellulaires, morphologiques et architecturaux progressifs de l'épithélium canalaire normal aux lésions préneoplasiques, puis aux PanIN et au PDA. Des recherches ont montré que des mutations activatrices dans le proto-oncogène *KRAS*, ainsi des mutations qui provoquent la perte de *CDKN2A* et de *TP53* sont trouvées dans presque tous les cas de PDA, l'activation de *KRAS* peut représenter une lésion génétique initiatrice (PanIN), fournit la base d'un modèle de progression PanIN-PDA (Maitra et al., 2008). L'inhibition de l'autophagie dans les modèles de souris a bloqué la tumorigénicité de *KRAS* dans un contexte de *TP53* du type sauvage, mais a entraîné la transformation de PanIN en PDA invasif en présence d'une mutation oncogène de *KRAS* et d'une délétion de *TP53* (Rosenfeldt et al., 2013). *KRAS* a un rôle supplémentaire dans l'absorption et la dégradation des composants extracellulaires des cellules cancéreuses, appelée macropinocytose. La régulation à la hausse de la macropinocytose par *KRAS* contribue aux besoins métaboliques des lignées cellulaires PDA, cependant, l'inhibition de la macropinocytose entraîne un ralentissement de la croissance cellulaire transformée par *KRAS* (Kamphorst et al., 2013 ; Commisso et al., 2013).

L'activation de la voie Notch qui coopère avec Kras induite la formation de PanIN, lorsque Kras a été activé seul, la formation focale de PanIN s'est produite, tandis que l'activation de Notch seule a empêché la différenciation des îlots et des acineuses sans induire de dysplasie. De plus les néoplasmes mucineux pupillaires intracanaux IMPN, représentent une lésion précurseur alternative au PDA. Qui peut provenir de cellules centro-acineuses ou canalaux après activation de la voie PI-3-kinase (PI3K). Fait intéressant, alors que la plupart des IPMN ont des mutations activatrices de KRAS, similaire aux PanIN et PDA35, ainsi que l'expression du gène cible Hes1 de Notch est fortement élevée dans les tumeurs du type IPMN des knock- outs *Pten* spécifiques au pancréas, qui semblent provenir directement des conduits (Stanger et al., 2005). Les cellules centro-acineuses, semblent être la source d'adénocarcinomes invasifs qui se forment chez la souris avec une délétion spécifique du pancréas du gène suppresseur de tumeur *Pten* (Stanger et al., 2005 ; Maitra et al., 2008) (Fig.3).

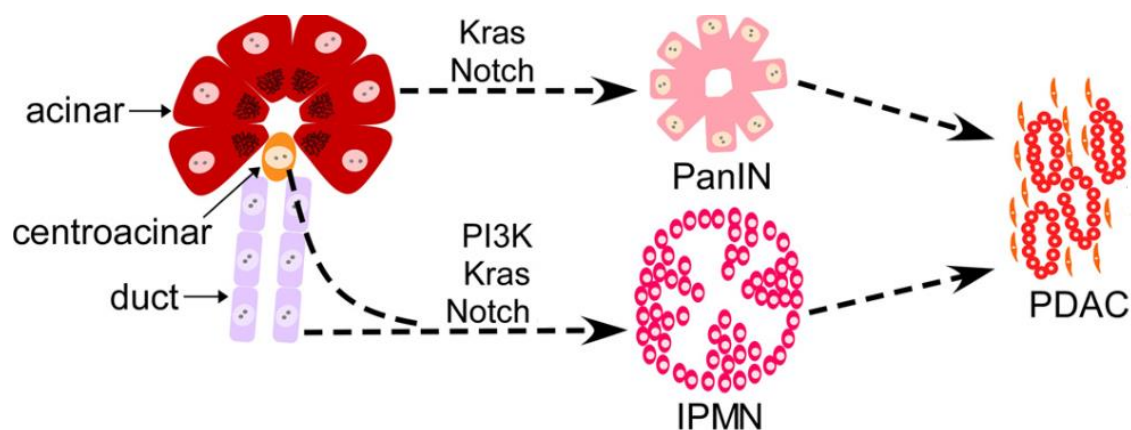


Fig. 3. Types de cellules et signaux dans la formation de tumeurs pancréatiques (Jean-Paul et Charles, 2010).

I.2.2.6. Aberration du Cycle cellulaire dans le cancer du pancréas

La régulation du cycle cellulaire est altérée dans presque tous les cancers du pancréas (Jones et al., 2008). Ainsi, les protéines impliquées dans les points de contrôle du cycle cellulaire doivent être modifiées ; des acteurs importants du G1-S les points de contrôle sont la cycline D-CDK4/6, et la cycline E-CDK2 complexes, qui phosphorylent les protéines du rétinoblastome, engageant ainsi la cellule à progresser dans la réplication de l'ADN, et la mitose. La cycline A s'associe à CDK2 est impliqués aux points de contrôle G1-S, et G2-M du cycle cellulaire, les protéines Ink4 fonctionnent pour s'opposer à l'action des complexes cdk4/6-cycline D, en inhibant cdk4/6. Beaucoup d'entre eux peuvent avoir un dysfonctionnement dans les cellules cancéreuses du pancréas (Cristóbal et al., 2008). La cycline E a été impliquée dans des fonctions qui peuvent contribuer au développement du cancer tel que l'initiation de l'ADN réplication, instabilité génomique et amplification du centrosome.

Dans le cancer du pancréas, il a un rôle clé dans les premiers stades de cette maladie mortelle (Skalicky et al., 2006). De plus, en tant que déterminant critique pour l'entrée de cellules en phase S et l'interaction cycline E-cdk2, certains auteurs ont postulé que l'amélioration progressive de l'activité proliférative dans le pancréas intra-épithélial, des lésions néoplasiques peuvent être associées à la surexpression des cyclines en phase S, telles que la cycline E (Cristóbal et al., 2008). Aussi, les cyclines D1 et D3 se sont révélées fréquemment surexprimées dans le cancer du pancréas, et cette surexpression s'est avérée associée à un mauvais pronostic. Cet effet est coordonné avec pertes de Smad4 et p16, et accumulation de p53 (Biankin et al., 2002 ; Chen et al., 2008). Dans ce type de tumeur, la voie de signalisation Wnt est perturbée, et p21 et p27 contribuent à ce fait en bloquant l'hyperphosphorylation de la protéine Rb, expliquant les spécificités prolifératives de ces tumeurs (Tiemann et al., 2007), de nombreux auteurs n'ont pas réussi à documenter la surexpression ou l'amplification de la cycline D1 dans le cancer du pancréas ainsi que l'accumulation progressive dans les étapes successives de la carcinogenèse pancréatique. Quoi qu'il en soit, les données suggèrent que si l'expression de la cycline D1 pourrait jouer un rôle important dans la biologie du cancer du pancréas, son rôle au cours des premiers stades de la progression néoplasique peut être moins significatif. Comme p16 est inactivé dans presque tous les cancers du pancréas, une surexpression simultanée de la cycline D1 peut être redondante et donc inutile (Cristóbal et al., 2008). La surexpression de la cycline D3 a été mise en évidence au début cancer du pancréas allant de 30 à 90 %. Sa pertinence est associée à sa capacité à inactiver le répresseur E2F4-5, qui améliore le potentiel prolifératif de l'activation de E2F1-3 médiée par l'inactivation de p16. De plus, Le promoteur de cycline D3 est régulé par le facteur de transcription E2F1, qui est activé par inactivation p16 (Cristóbal et al., 2008) (Fig. 4).

Ink4-p16, également connu sous le nom de CDKN2A, agit comme un régulateur négatif de la prolifération des cellules normales en interagissant fortement avec CDK4 et CDK6. Cela inhibe leur capacité d'interagir avec les cyclines D, et de phosphoryler la protéine de rétinoblastome, la coopération entre les lecteurs d'aberrations Smad4, p53, cycline D1, et p16 évolution des lésions pré-néoplasiques au cancer invasif du pancréas. À cet égard, de nombreuses familles portent une lignée germinale mutation sur p16, démontrant un rôle critique pour cette protéine dans la carcinogenèse pancréatique et provoquant le syndrome familial atypique de mélanome à grains multiples-carcinome du pancréas (Ghiorzo et al., 2004 ; Moskaluk et al., 1998). Ink4 est généralement inactivée dans le cancer du pancréas par mutation intragénique, délétion homozygote, cette inactivation exclut les mutations de pRb dans pratiquement tous les cancers du pancréas, bien que quelques altérations de séquence aient été décrites pour cette protéine. De plus, l'inactivation du gène p16 se produit de manière progressive avec des stades croissants de lésions néoplasiques intraépithéliales

pancréatiques (Cristóbal et al., 2008). En résumé, le cycle cellulaire est altéré dans le cancer du pancréas, principalement à la transition G1/S. Ici la voie suppressive de tumeur Rb/p16 est annulée soit par inactivation des protéines supprimeuses de tumeurs p16INK4a/CDKN2 ou par altération ou surexpression des oncoprotéines cycline D1 ou cycline-dépendante kinase 4 (Cristóbal et al., 2008) (Fig. 4).

P53 est un facteur de transcription, induit en réponse à des dommages génomiques, à l'hypoxie et d'autres. Cette protéine favorise l'apoptose ou l'arrêt du cycle cellulaire est un élément clé d'une voie qui contrôle ce processus cellulaire. Ainsi, il est évident que p53 doit contrôler l'expression de nombreux gènes impliqués dans les points de contrôle du cycle cellulaire. Le p21 est un effecteur en aval, qui inhibe la progression du cycle cellulaire à la frontière du G1/S, et à la fin du G2/M. Cet effet est secondaire à une régulation négative du complexe Cycline/CDK2. Un autre gène régulé par l'activité de p53 et la protéine 14-3-3 σ , qui maintient le point de contrôle G2 tardif. En outre, p53 régule les gènes impliqués dans les événements apoptotiques, tels que Bax et autres (Cristóbal et al., 2008). p53 est muté dans près de 80% des cancers du pancréas, il se produit principalement par la perte d'un seul allèle associée à une mutation intragénique du deuxième allèle (Redston et al., 1994). Les récentes données suggèrent que p53 muté régule le niveau d'expression d'Id2, un membre de famille d'inhibiteur de différenciation (Id), car le mutant p53 se lie au promoteur Id2 pour réprimer son expression alors que p53 de type sauvage ne le fait pas. Cet événement est critique pour les événements prolifératifs de cancer du pancréas (Yan et al., 2008). L'accumulation de p53 augmente dans transition des tumeurs pancréatiques non invasives aux tumeurs invasives ; il a été postulé dans le pancréas les modèles de cancer qui fréquentent l'inactivation de p53 dans les cellules cancéreuses humaines sont dus à l'activation du point de contrôle des dommages à l'ADN. Sans activation de la voie du point de contrôle des dommages à l'ADN, il n'y aurait pas de pression sélective pour le dysfonctionnement de p53 (Cristóbal et al., 2008). Autrement dit, les mutations p53 ne parviennent pas à activer les points de contrôle des dommages à l'ADN, et cette activation favorise un avantage de survie pour les cellules mutées p53. Cet avantage, en coopération avec l'instabilité génétique associée à p53 mal fonctionné, permet aux cellules d'accumuler de nouveaux dommages génomiques, et de progresser vers des formes invasives de cancer du pancréas (Miyasaka et al., 2007).

Enfin, les protéines 14-3-3 σ constituent une grande famille de protéines solubles acides, qui sont exprimées dans pratiquement tous les organismes, allant des mammifères à la levure. La protéine 14-3-3 σ est également appelé stratifine, elle est régulée positivement par un mécanisme dépendant de p53 suivant les dommages d'ADN, et la séquestration des complexes cyclines B1/CDC2 dans le cytoplasme, lors de l'arrêt G2 entrant dans le noyau des complexes mentionnés ci-

dessus pour provoquer une catastrophe mitotique (une manière différente de la mort cellulaire). Ainsi, il est considéré comme un gène suppresseur de tumeur. Contrairement à de nombreuses tumeurs, les niveaux de cette protéine sont augmentés dans le cancer pancréas (Logsdon et al., 2003). Cependant, des données expérimentales suggèrent que dans cancer du pancréas les niveaux des protéines 14-3-3 ne sont pas cruciaux pour le maintien de l'intégrité du point de contrôle G2 et ils ne semblent corrélés avec le résultat de l'induction de l'apoptose, peut-être en raison d'une mauvaise formation de complexe avec des protéines cibles. De plus, l'expression de 14-3-3 σ dans plusieurs lignées cellulaires de cancer du pancréas avec un phénotype p53 muté indique fortement que l'expression de 14-3-3 σ dans le pancréas le cancer est contrôlé par un mécanisme alternatif indépendant de p53 (Cristóbal et al., 2008). De plus, la cycline B1 est absente de ces complexes, malgré des quantités abondantes de 14-3-3 σ dans les cellules tumorales, ses partenaires nécessaires à l'exécution de cette voie, sont absents de la forme droite (Guweidhi et al., 2004). Bien que l'accumulation de 14-3-3 σ dans les cellules malignes soit une caractéristique du cancer du pancréas, leurs fonctionnements sont impossibles à exécuter en raison de les partenaires. Les mutations de p53 et la répression de p21 coopèrent pour modifier la transition du cycle cellulaire, ainsi que la signalisation apoptotique induite par des événements génotoxiques (Cristóbal et al., 2008).

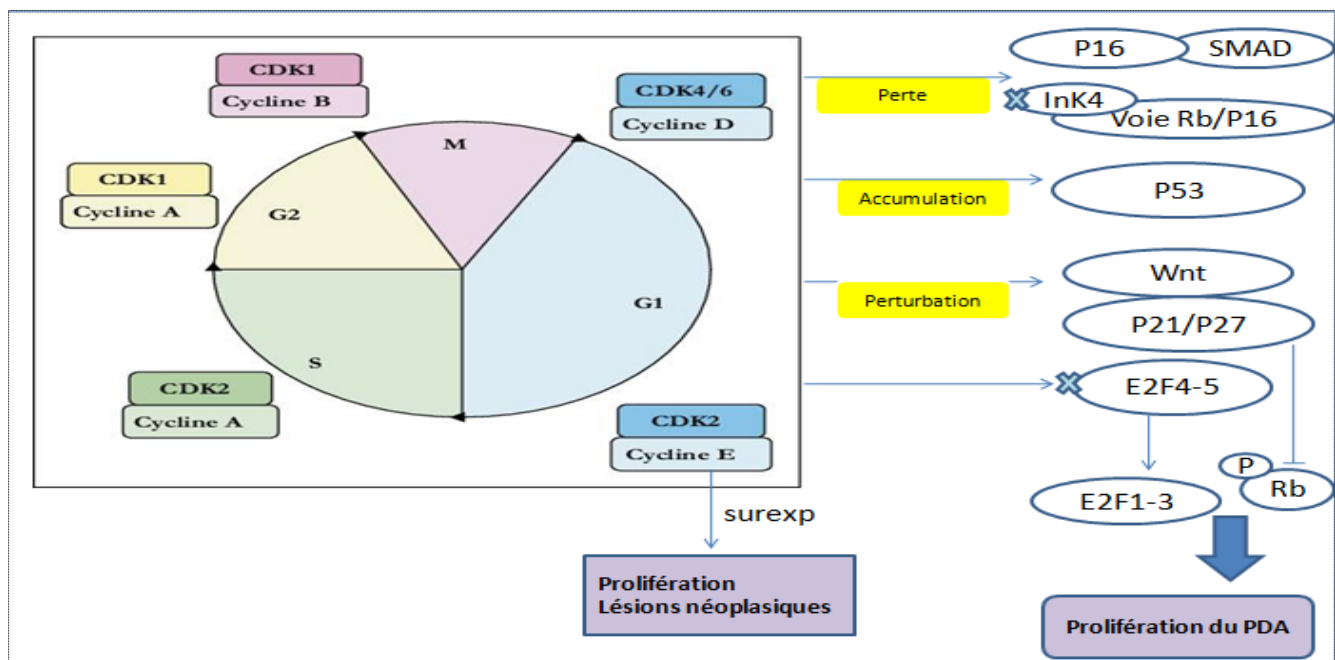


Fig.4. Aberration de cycle cellulaire (Robert, 2007)

Chapitre II

Généralités sur les galectines

II.1. Introduction

Les Gal appartiennent à la famille des lectines animales solubles non glycosylées. Elles se caractérisent par la présence d'au moins un domaine conservé impliqué dans la reconnaissance des sucres, le domaine de reconnaissance des glucides (CRD), et une affinité particulière pour les β -galactosides (Marilyne., 2016). Ces lectines de faible poids moléculaire sont localisées à la fois au niveau intra et extra-cellulaire. Elles présentent une redistribution dynamique et remarquable entre les différents compartiments cellulaires (Tamara et al., 2015).

II.2. Structure et classification

La liaison des Gal est médiée par un domaine de reconnaissance des glucides (CRD) composé d'environ 130 à 140 résidus qui se replie comme un sandwich à deux feuilles β antiparallèles (Carlos et al., 2019) de six (S1-S6) et cinq brins (F1-F5) (Yi-Chen et al., 2018) (Fig. 3.). Dans toutes les Gal, le site de liaison aux glucides, la cystathionine-beta-synthase (CBS) est situé dans une rainure du côté de la feuille S du sandwich et le motif central de reconnaissance du β -galactoside est médié par les feuilles S4, S5 et S6 (Fig. 5), (Carlos et al., 2019).

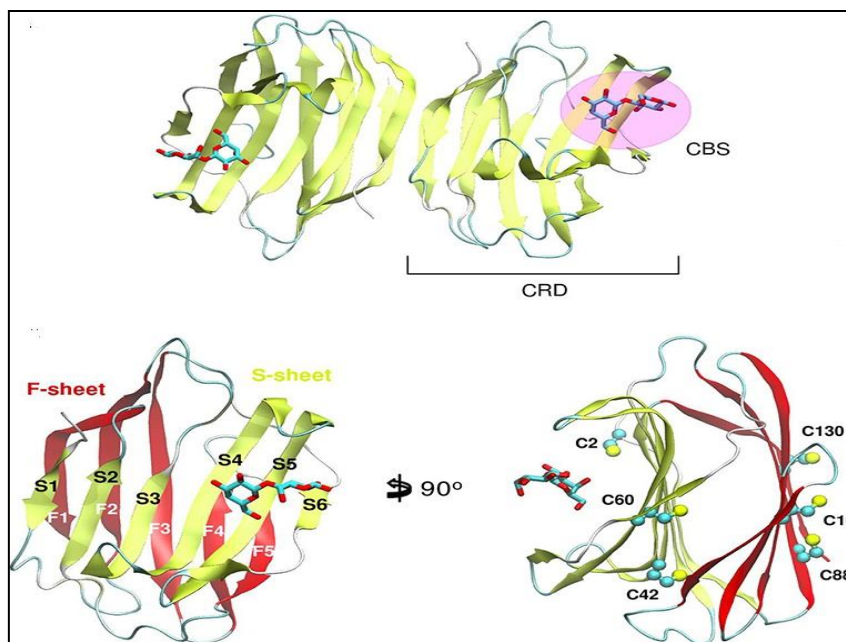


Fig. 5. Structure des galectines (Carlos et al., 2019).

Les Gal se lient donc à des molécules glycosylées contenant des N- ou O-glycans. Malgré l'homologie fortement conservée de la séquence du CRD, chaque Gal a des préférences pour certains sucres et bien qu'elles partagent un grand nombre de ligands, ces fines spécificités leur assurent des interactions distinctes (Marilyne, 2016).

De façon générale on les classees : Les Gal prototypes constituées un seul CRD et capable de forme un homodimère, exp: Gal-1, Gal-2, Gal-5, Gal-7, Gal-10, Gal-11, Gal-13, Gal-14, Gal-15 et Gal-16) (Fig. 6). Les Gal avec des répétitions en tandem possèdent deux CRD reliés par une chaînes peptidique, exp : Gal-4, Gal-6, Gal-8, Gal-9 et Gal-12, (Fig. 6). Les Gal dites chimériques ne possèdent qu'un CRD, et détient une elongation peptidique non-lectines en N-terminal qui lui permet de s'oligomériser et formes des pentamères, exp : Gal-3, (Fig. 6) (Marilyne, 2016; Noemí et al., 2020).

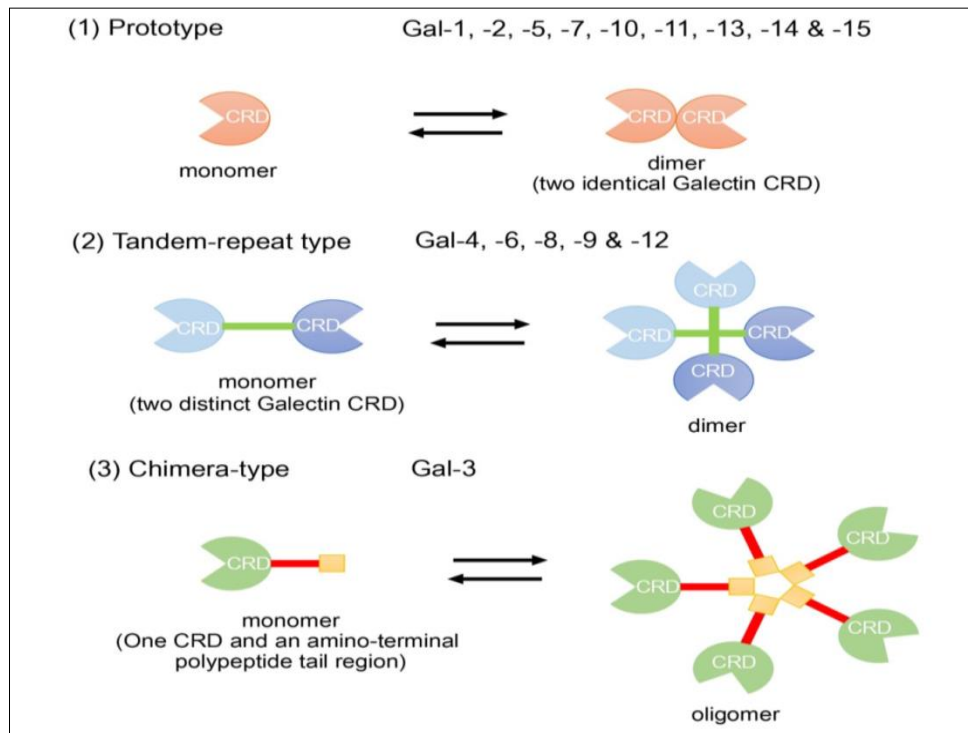


Fig. 6 . Schéma des membres de la famille des galectines (Akira Hara et al., 2020).

Pour discuter les interactions de liaison, le sillon de liaison est subdivisé en sous-sites A à E, le sous-site principal C étant hautement conservé parmi tous les membres de la Gal. Le sous-site C abrite le β -galactose, tandis que le sous-site D moins conservé accueille le résidu de sucre (par exemple, le glucose dans le lactose) à côté du β -galactose. En revanche, les sous-sites A, B et E sont plus variables et donc spécifiques pour les Gal individuelles. Ces sous-sites sont occupées par des sucres ou des groupes fonctionnels adjacents au β -galactose, (Fig. 7) (Yi-Chen et al., 2018).

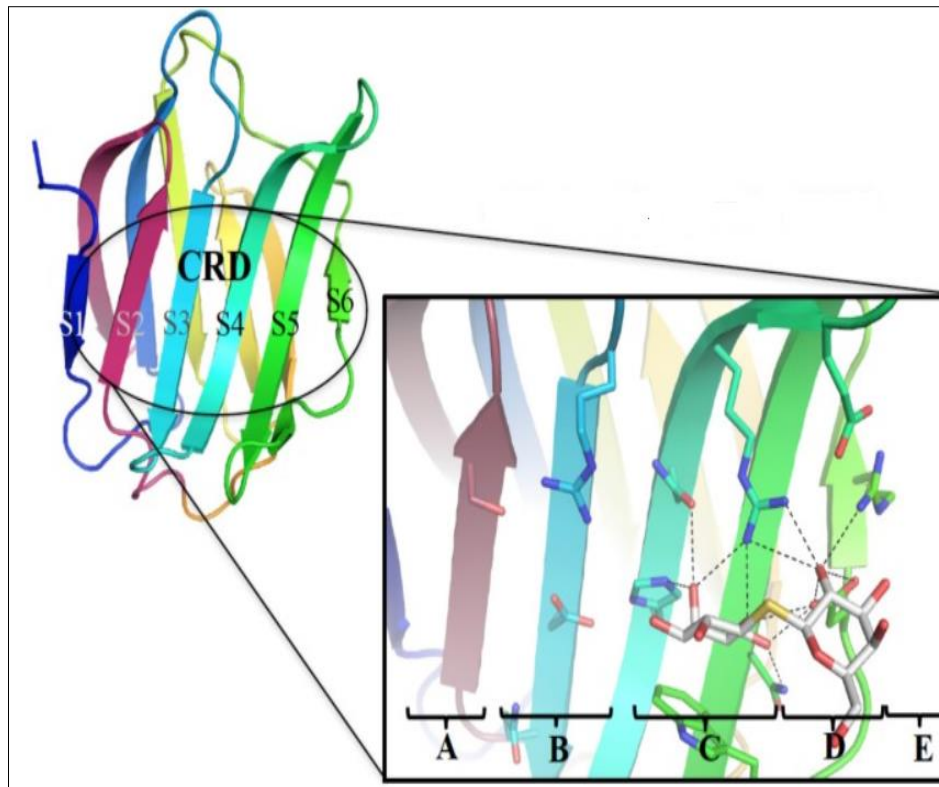


Fig. 7. Interaction de la sous-unité C et D du domaine CRD avec les thiodigalactosides (Yi-Chen Chanet al., 2018).

II.3. Expression et distribution

Les Gal sont omniprésentes dans le cytosol, le noyau, la membrane plasmique et les régions extracellulaires en se liant aux glycanes, qui contiennent du lactose ou de la N-acétyllactosamine (LacNAc), via des interactions de vander Waals (Chien et al., 2021). On peut citer des exemples telle que : Gal-1 est exprimé dans l'endothélium, le thymus, le système nerveux et le placenta, entre autres, Gal-2 est exprimé dans les cellules musculaires lisses et les macrophages et peut être sécrété dans le tractus gastro-intestinal, Gal3 est exprimé dans le cœur, les reins, les tissus vasculaires et les macrophages, Gal4 est principalement exprimé dans les cellules épithéliales du tractus intestinal, Gal-9 est exprimé dans les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse, le thymus et la rate, et Gal12, Gal9 sont exprimés dans le tissu adipeux (Tableau 1) (Noemí et al., 2020).

Tableau 1. Distribution tissulaire des Gal (Than et al., 2015).

Gal	Tissus
Gal1	Tissu adipeux, moelle osseuse, système nerveux centrale, glande endocrines, endothélium, organes lymphatiques, placenta, système respiratoire, peau....
Gal2	Sang, moelle osseuse, system digestif, system immunitaire, organe lymphatique, placenta, system urinaire.
Gal 3	Tissu adipeux, moelle osseuse, système nerveux centrale, glande endocrines, endothélium, system reproductif mâle et femelle, organes lymphatiques, placenta, peau , cellule immunitaire .
Gal 4	Systeme digestif, system reproductif male, peau.
Gal 7	Peau, Système digestif, system reproductif femelle, organes lymphatiques
Gal8	moelle osseuse, glande endocrines, organes lymphatiques, placenta, système urinaire, cellules immunitaires, cœur .
Gal9	Tissu adipeux, moelle osseuse, système digestif, organes lymphatiques, placenta, système respiratoire, peau .
Gal 10	moelle osseuse, cellules immunitaires, organe lymphatique,
Gal 12	Tissu adipeux, moelle osseuse, system reproductif mâle et femelle, cellules immunitaires.
Gal 13 ,14 , 16	Placenta.

II.4. Rôles physiologiques

II.4.1. Rôles intracellulaires

Les Gal ont plusieurs rôles physiologiques, la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose, par exemple; la Gal-3 augmente la prolifération de lymphocytes T activé et les protège contre l'apoptose induit via FAS, la Gal-12 est impliquée dans la régulation du cycle cellulaire (Joo et al., 2001 ; Yang, 2001). Les Gal-1 et 3 régulent la voie H-Ras et K-Ras, aussi via leurs interactions avec la protocadherine24 , interfèrent avec la localisation de la β -caténine pour la modulation de la voies de signalisation Wnt/ β -caténine. On ajoute la régulation de l'épissage nucléaire de pré-ARNm (Ose et al, 2012).

II.4.2. Rôles extracellulaires

Parmi ses rôles extracellulaires, les mieux connues sont l'adhésion et la motilité, la protection contre les infections, la régulation du système immunitaire et un rôle important dans l'homéostasie tissulaire. Exemples : la Gal-3 est impliquée dans la migration des cellules épithéliales de la corné , de l'intestin et de la peau (Panjwani, 2014). La Gal-7 serait nécessaire a la migration de cellules de la corné, de la peau, des reins et de l'utérus. De plus, la liaison des Gal aux intégrines présentes a la surfaces des cellules épithéliales induit une activation des voies de signalisation telle que la voie $\alpha 3\beta 1$ -intégrines-Rac1 (Saravanan et al., 2009). Les Gal peuvent servir

comme des récepteurs de reconnaissance en se lient à certaines protéines glycosylées associées aux virus, bactérie, parasites, exemples : la Gal-1 se lie à l'enveloppe du virus Niah. Dans d'autre cas ils sont utilisées afin d'infecter l'hôte, les Gal 13, 14, 16, et 17 qu'induisent l'apoptose des cellules T activées. Les Gal-1 et 13 assurent l'angiogenèse via l'augmentation de la production des facteurs angiogéniques (Marilyne, 2016).

II.5. Galectines et cancer

Les Gal ont souvent été associées à la modulation de la progression tumorale. Ils ont des différentes fonctions pro ou anti-tumorales, parfois le même membre de la famille affiche des fonctions inverses selon le type de cancer (Ali, 2014). Dans la lignée cellulaire 293T (Wartenberg, 2018), Gal-1 favorise la progression tumorale, la transformation cellulaire, la prolifération, l'apoptose, de plus il stabilise H-Ras et K-RAS a la membrane cellulaire interne, il active la voie de signalisation ERK (extracellulaire signal-regulated kinases), et la voie PI3K (phosphoinositide 3-kinase) (Paz et al., 2001 ; Elad et al., 2004), il induit l'apoptose des lymphocytes T de type TH1 par la ségrégation des récepteurs CD45, CD3, CD43, CD7, avec une augmentation des IL-4, IL-5 et IL-10, plus d'une diminution de INF γ (Rappl *et al.*, 2002). Gal3 favorise la progression tumorale, la transformation cellulaire, la prolifération et l'apoptose, dans le cancer de prostate le Gal 3 joue un rôle pro et anti-tumoral selon sa localisation (Fig. 8). Dans le noyau il est associé à une sensibilisation à l'apoptose par contre dans le cytoplasme induit la résistance chimiothérapie (Grosset et al, 2014 ; Akahani et al., 1997). De plus Gal-7 peut interagir avec les cellules β lymphomes (Bcl-2) qui leur confère des fonctions anti-apoptotique dans le cancer de sein (Villeneuve et al., 2011 ; Califice et al., 2004). Des études utilisant la Gal-7 indépendante de son CRD non fonctionnel ont démontré que sa fonction anti-apoptotique qui favorise la dégradation de P53 par le protéasome est indépendante de son CRD et que sa localisation n'est pas essentielle à sa fonction (Grosset et al., 2014 ; Akahani et al., 1997). Selon Noemi et ses collègues, Gal-4 est réduite dans les tumeurs colorectales (Rechreche et al., 1997), hépatocellulaire et pancréatique (Maftouh et al., 2014), il joue un rôle suppresseur de tumeur, et comme promoteur de tumeur dans le cancer du poumon (Noemí et al., 2020).

Aussi, la Gal-9 se lie avec Tim3, a un rôle pro- apoptotique sur les lymphocytes de types TH1 et les lymphocytes T CD8 (Rabinovich et al., 2016), il est exprimé dans plusieurs tumeurs solides, telles que le mélanome (Kageshita et al., 2002), le cancer de sein (Irie et al., 2005), et les carcinomes hépatocellulaires (Sideras et al., 2017).



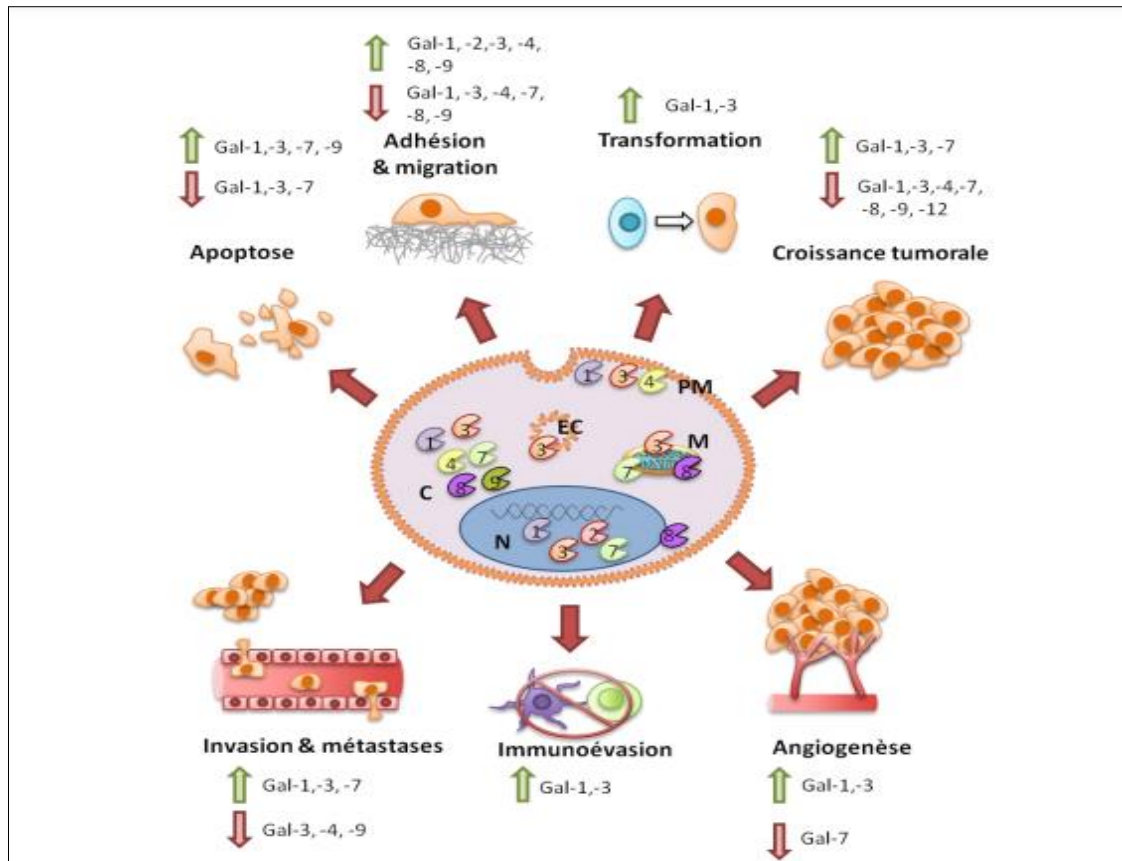


Fig. 8. Les rôles pro et anti-tumorales des galectines (Vladoiu et al., 2014).

Chapitre III
Galectines et cancer du pancréas

III.1. Introduction

L'expression de Gal-1 et Gal-3 est altérée dans certaines tumeurs contribuant à la prolifération, à la différenciation, et aux métastases des cellules tumorales (Liu et al., 2005; Camby et al., 2006; Johannes et al., 2018; Martínez-Bosch et al., 2019). Aussi, Gal-3 joue un rôle important dans les métastases du cancer du pancréas, grâce à l'activation des voies Ras, ERK, AKT améliorant ainsi la migration, et la survie des cellules (Yang et al., 1996).

III.2. Gal 1 et cancer du pancréas

L'expression de Gal-1 est absente au tissu pancréatique sain, mais cette expression augmentée dans les tumeurs pancréatiques (Berberat et al., 2001; Tang et al., 2012). Son expression par les cellules étoilées pancréatiques activées (PSC), dans le PDA humain est restreinte au stroma tumoral (Tang et al., 2014, Martínez-Boschet al., 2014). Elles perdent leurs gouttelettes de graisse, et augmentent leurs niveaux d' α -SMA (l' α -smooth muscle actin), une actine impliquée dans la fibrogenèse, et de Gal-1 (Fitzner et al., 2005; Xue et al., 2011). Le microenvironnement de la tumeur pancréatique contient d'abondantes protéines de la matrice extracellulaire, des cellules endothéliales, des cellules immunitaires, et des fibroblastes associés au cancer (CAF). De plus les PSC représentent la plupart des CAF dans les tumeurs pancréatiques, et sont caractérisées par l'expression de α -SMA, et la sécrétion de nombreux facteurs favorisant la progression tumorale (Bachem et al., 2005 ; Djurec et al., 2018).

L'activation des PSC médiée par Gal-1 a été liée à différentes voies de signalisation, telles que ERK, qui est phosphorylé après exposition à Gal1 (Fitzner et al., 2005 ; Masamune et al., 2006), et TGF β 1/Smad (Tang et al., 2018), la sécrétion de Gal-1 induit des effets paracrines dans les cellules tumorales épithéliales, telles que la croissance des cellules tumorales pancréatiques, et l'invasivité accrue du cancer du pancréas, lié à une diminution des niveaux de E-cadhérine (Tang et al., 2017 ; Tang et al., 2018). Gal-1 sécrétée par PSC, peut contribuer à une fuite immunitaire de la tumeur pancréatique, des études montrent que la Co-culture de PSC avec des lymphocytes T, induit l'apoptose CD3 +, CD4 + et CD8 + via la caspase-9, et la caspase-3 (Tang et al., 2012), donc on peut dire que Gal-1 régule hiérarchiquement différents événements impliqués dans la biologie de la PDA, notamment la prolifération des cellules tumorales, l'invasion, l'inflammation et les métastases aussi (Rahib et al., 2014). La délétion génétique de Gal-1 dans un modèle murin de PDA piloté par Kras (*Ela-Kras G12V^{p53} -/-*) entraîne une augmentation significative de la survie, grâce à des mécanismes impliquant une diminution de l'activation du stroma (les composants stromaux représentent jusqu'à 90% du volume tumoral pancréatique, et sont cooptés par les cellules tumorales pour favoriser la progression tumorale) (Olive et al., 2009 ; Froeling et al., 2011).

De plus, cette lectine altère la viabilité des lymphocytes T, et supprime la synthèse des cytokines pro-inflammatoires dérivées des lymphocytes T (Toscano et al., 2007; Tang et al., 2015), qui permet de provoquer une vascularisation atténuée, et une infiltration accrue des lymphocytes T entraînant une diminution des taux de métastases plus que l'inhibition de Gal-1, une protéine est surexprimée par les fibroblastes stromaux, peut entraver la progression de la tumeur PDA en empêchant une diapason efficace entre tumeur et stroma. La PDA avec sa composition stromale, qui est une barrière fibreuse, considérée comme l'une des principales raisons de la résistance du PDA aux thérapies (Neesse et al 2011 ; Provenzano et al., 2013).

L'ablation génétique de Gal-1 augmente la survie des animaux, limite la croissance tumorale, induit une diminution de l'activation du stroma, de l'angiogenèse ainsi qu'une augmentation de l'infiltration des cellules immunitaires (Fig. 9). De plus, Gal-1 est impliquée non seulement dans l'initiation de la tumeur pancréatique mais aussi à des stades tardifs de la progression tumorale, comme le montre la réduction des métastases hépatiques après la suppression génétique de Gal-1 (Carlos et al., 2018).

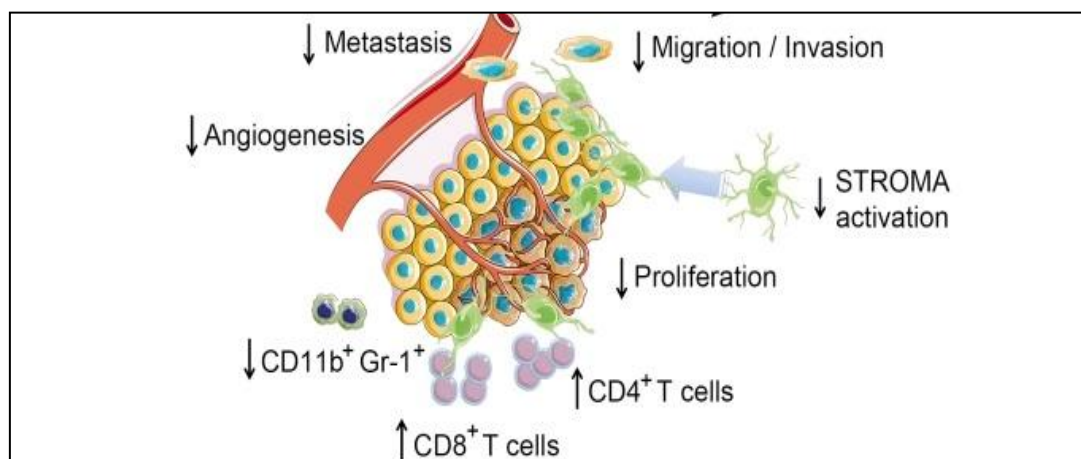


Fig. 9. Effet de l'altération de gal-1 sur la tumeur du pancréas (Carlos et al., 2018).

La Gal-1 peut également favoriser l'angiogenèse dans le PDA, par un mécanisme indirect médié par la régulation à la hausse de l'IL-1 α , qui pourrait induire la sécrétion de cytokines pro-angiogéniques (Lewis et al., 2006), ou par la régulation à la baisse de la transferrine. (TFRC), qui peut favoriser l'hypoxie, et augmenter l'angiogenèse tumorale (Jones et al., 2006).

Les inhibiteurs de Gal-1 bloqueraient simultanément la tumeur, et le compartiment du stroma inhibant la prolifération des cellules tumorales, la vascularisation, et l'activation des fibroblastes, tout en rétablissant la surveillance immunitaire. Ainsi, l'inhibition de Gal-1 ou de ses ligands glycosylés à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques pourrait avoir un fort impact sur la progression de la PDA, et contribuer à améliorer l'efficacité des modalités immunothérapeutiques. Alors, Gal-1 est une cible multifonctionnelle (Croci et al., 2012 ; Croci et al., 2014).

III.2. Gal 3 et cancer du pancréas

L'expression de Gal-3 est également augmentée dans la pancréatite chronique, quoique dans une moindre mesure que dans la PDA (Jiang et al., 2014 ; Wang et al., 2000). Elle est principalement exprimé dans les cellules tumorales épithéliales, où il est principalement cytoplasmique avec des niveaux faiblement détectables dans les noyaux et occasionnellement dans le stroma cellules (Xie et al., 2012 ; Zhao et al., 2018).

Semblable à Gal-1, Gal-3 joue un rôle important dans la stimulation de la prolifération des cellules pancréatiques. De plus, Gal-3 recombinant (rGal3) ajouté au PSC ainsi que Gal-3 sécrétée par les cellules tumorales pancréatiques induites la prolifération des CSP (Zhao et al., 2018 ; Jiang et al., 2008). Cette Gal-3 favorise l'activation de la CSP, ce qui produit les α -SMA et les protéines de la MEC, comme le collagène1A1, le collagène 4A1 et la fibronectine (Zhao et al., 2018). La Gal-3 se lie aux récepteurs de surface des lymphocytes T glycosylés, induit l'anergie des lymphocytes T CD8 en éloignant le récepteur des lymphocytes T (TCR) de la molécule CD8, et altère l'activité des cellules NK en inhibant l'interaction du récepteur activateur natural-killer du groupe 2, membre D (NKG2D) exprimé sur NK les cellules et la protéine liée à la chaîne (MIC) A du CMH de classe I fortement O -glycosylée dérivée de la tumeur (Elad-Sfadia et al., 2004 ; Demotte et al., 2008 ; Tsuboi et al., 2008). En particulier, après l'inhibition de Gal3 dans les cellules PANC-1, il y a une réduction de Akt, une phosphorylation de glycogène synthase kinase-3 bêta (GSK-3 β), et une régulation négative ultérieure de l'expression de la β -caténine, ce qui entraîne une diminution de la migration et de l'invasion cellulaire (Kobayashi et al., 2011). De plus, Gal-3 se lie et active l'EGFR dans les cellules tumorales du pancréas, déclenchant la signalisation en aval MEK/ERK, BMP/Smad/Id-3 et intégrine/FAK/JNK voies (Zhang et al., 2017).

En conséquence, l'inhibiteur de RN1 bloque la liaison de Gal-3 à l'EGFR, ce qui abolissant l'activation de l'EGFR, diminuant la phosphorylation de ERK et MEK, et régulant à la baisse Runx1 niveaux, un facteur de transcription de Gal-3. De plus, l'inhibition de MEK et Runx1 altère la

croissance des cellules tumorales pancréatiques, suggérant que la signalisation ERK/Runx1 est impliquée dans l'effet anti-tumoral de cet inhibiteur de Gal-3. Fait intéressant, l'induction médiée par Gal-3 de la sécrétion d'IL8 dans les CSP est supprimée par un inhibiteur de NF- κ B, indiquant que Gal-3 stimule la sécrétion d'IL8 par les CSP à travers le Voie de signalisation NF- κ B (Zhao et al., 2018). Dans la cellule tumorale, la Gal-3 régule les voies de signalisation telles que Ras/Raf/MEK/ERK et Notch, modulant la survie, la prolifération, et la migration des cellules. En outre, NF κ B et HIF régulent positivement l'expression de la Gal-3 contribuant à sa fonction dans le microenvironnement tumoral. De plus, Gal-3 extracellulaire favorise la migration des cellules tumorales par interaction avec des médiateurs, tels que les intégrines et la cavéoline, conduisant à la stabilisation du FAK. On ajoute, ce qui concerne l'angiogenèse, Gal-3 pleine longueur peut former des oligomères et se lier à la surface des cellules endothéliales, empêchant l'internalisation du VEGFR et de l'intégrine. De plus, Gal-3 induit la libération de VEGF par les plaquettes. Par ailleurs, Gal-3 favorise la chimiotaxie des monocytes/macrophages vers le microenvironnement tumoral potentialisant l'angiogenèse induite par les macrophages. ECM, matrice extracellulaire (Fig. 10) (Luciana et al., 2016).

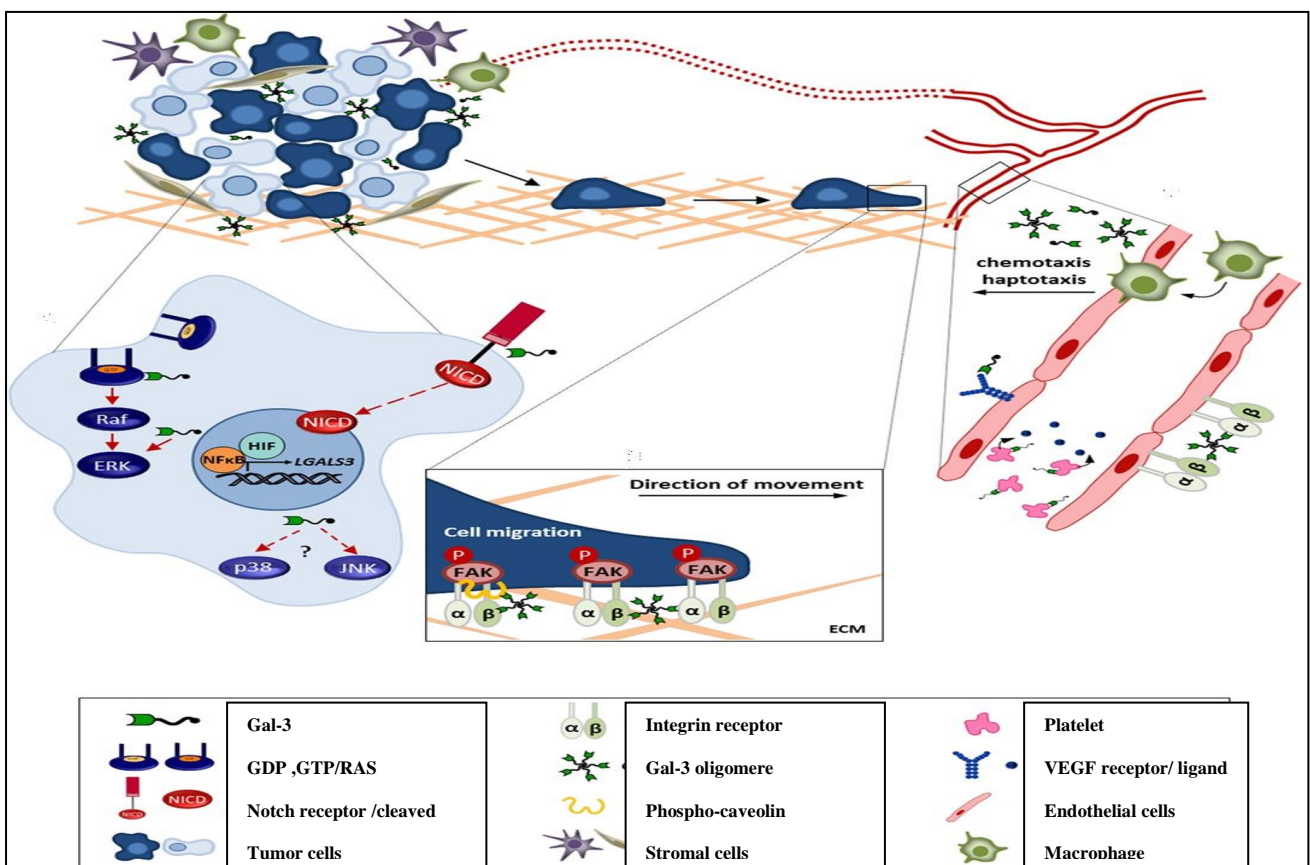


Fig. 10. Fonctions intra et extra-cellulaires de la Gal-3 dans des processus tels que la survie cellulaire, la migration et l'angiogenèse (Luciana et al., 2016).

III.4. Gal4 et cancer du pancréas

Gal-4 est surexprimé dans le PDA (Kuhlmann et al., 2017). contrairement à Gal-1 et Gal-3, Gal-4 pourrait jouer un rôle suppresseur de tumeur dans la PDA, la surexpression de la Gal-4 dans le PDA est corrélée à un meilleur pronostic, car il assure une réduction de la migration, de l'invasion, et des métastases des cellules tumorales, suggérant ainsi son rôle de suppresseur de tumeur dans le cancer du pancréas (Maftouh et al., 2014). L'expression de Gal-4 est un nouveau biomarqueur de la récurrence précoce, et de la mortalité après résection chirurgicale pour cancer du pancréas. c'est une protéine régulée négativement chez les survivants à court terme du cancer du pancréas (Dingyuan et al., 2019).

Le rôle de Gal-4 dans l'inhibition du comportement invasif/métastatique des cultures primaires de cellules PDA, *in vitro* et *in vivo*, ainsi que dans des biopsies (Dingyuan et al., 2019). L'expression forcée de Gal-4 a réduit la migration, et l'invasion cellulaire. Dans une expérience sur un modèle expérimental sur l'embryon de poisson zèbre, les résultats montrent que l'expression de Gal-4 inhibe la migration et la métastase des lignées cellulaires du cancer du pancréas à la fois *in vivo*, et la surexpression de Gal-4 dans les cellules PaTu-T retarde considérablement la métastase de ces cellules. De plus, la diminution de l'expression de Gal-4 dans les cellules PaTu-S par l'ARNsi augmente les propriétés métastatiques de PaTu-S, qui représente avec PaTu-T un ensemble de lignées cellulaires défini du cancer du pancréas (Konantz et al., 2012). Le mécanisme par lequel Gal-4 inhibe les propriétés migratoires des cellules n'est toujours pas clair, l'observation selon laquelle la régulation négative de Gal-4 dans les cellules PaTu-S, a entraîné une amélioration des propriétés migratoires des cellules peut s'expliquer par la perte de Gal-4 en tant que molécule d'adhésion externe qui stabilise les contacts cellule-cellule (Paclik et al., 2008 ; Chiu et al., 1992 ; Chiu et al., 1994). Gal-4 a été détecté au niveau de la membrane cytoplasmique, en particulier au niveau des sites de contact cellule-cellule, indiquant un rôle dans l'adhésion cellule-cellule (Huflejt et al., 1997). La régulation à la baisse de l'expression de Gal-4 peut diminuer l'adhérence des cellules tumorales les unes aux autres, et peut ainsi faciliter la fuite des cellules cancéreuses du site tumoral. Alternativement, ou en plus, la présence de la Gal-4 cytosolique peut améliorer la survie des cellules tumorales (Huflejt et al., 2014). Gal-4 est pu détecter dans le cytosol des cellules PaTu-T/Gal-4 mais selon Delacour et ses collègues il n'ont observé pratiquement aucune liaison Gal-4 à leur surface, l'inhibition des métastases observée dans PaTu-T/Gal-4 est principalement due à un rôle cytosolique de Gal-4 (Delacour et al., 2005 ; Stechly et al., 2009 ; Satelli et al., 2011). Gal-4 interfère avec la signalisation Wnt/ β -caténine dans les cultures primaires de PDA. La disponibilité de la β -caténine avec la protéine de liaison CREB (CBP) active les gènes cibles de signalisation *Wnt*, en se liant aux facteurs de transcription de la famille du facteur de cellule T (TCF) et de la protéine de

liaison à l'enhancer lymphoïde (LEF) (*Satelli et al., 2011*). En présence de Gal-4, il peut se lier et stabiliser le complexe Axine-1-APC - GSK-3 β - GSK3- GBP, qui est responsable a la dégradation de β -cat dans la cellule, cela conduit finalement a de faible quantité de complexe CBP-caténine a l'intérieur du noyau, ce qui entraîne une réduction des gènes Wnt, notamment la survivine et la cycline D (Fig. 11) (*Mina, 2014*).

Un rôle de Gal-4 dans l'inhibition de la voie de signalisation Wnt, inhibant ainsi les propriétés migratoires des cellules, l'inhibition de la signalisation Wnt/ β -caténine par de nouveaux agents anticancéreux pourrait avoir un impact thérapeutique sur la suppression des PDA entraînés par cette voie (*Mina, 2014*). Gal-4 joue un rôle suppresseur de tumeur dans la PDA, les niveaux élevés de Gal-4 étaient significativement corrélés avec une réduction des métastases ganglionnaires chez les patients PDA.

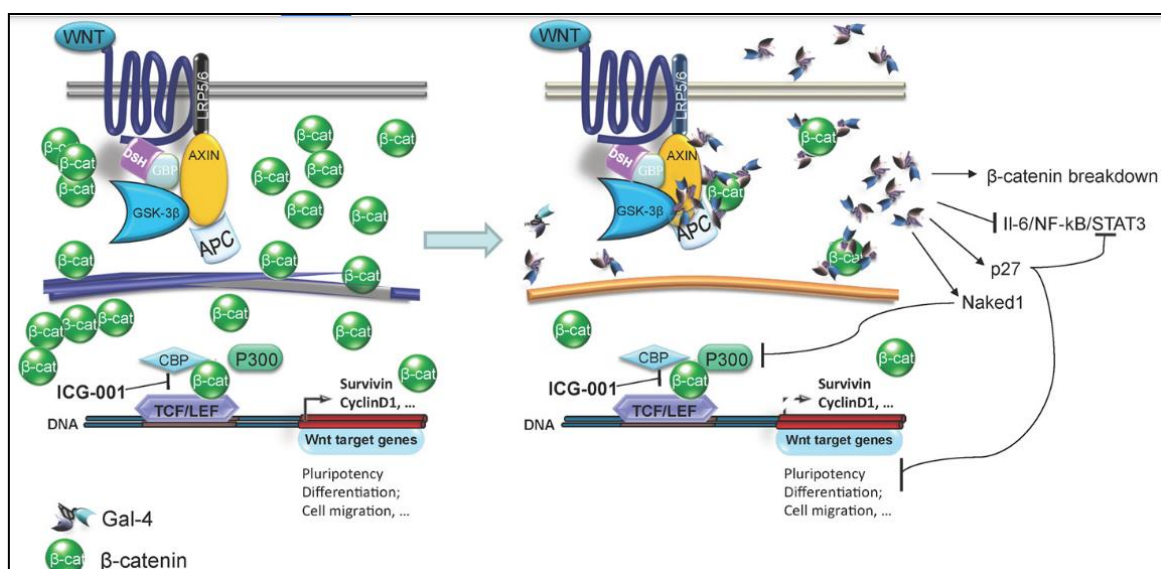


Fig. 11. Effets de Gal-4 sur la signalisation canonique Wnt (*Mina, 2014*).

III.5. Gal-9 et cancer du pancréas

Gal-9 joue un rôle dans l'agrégation, l'adhésion cellulaire, et dans l'apoptose des cellules tumorales, il peut renforcer l'immunité antitumorale par la maturation initiale des cellules dendritiques indépendante de la CRD, et l'induction ultérieure de l'immunité antitumorale médiée par Th1 (*Dai et al., 2005*). De plus, les traitements recombinant Gal-9 aident augmentant le nombre de lymphocytes T cytotoxiques CD8 (CTL), et même augmentant le nombre de cellules tueuses naturelles (NK), et de macrophages. La dectine-1(un partenaire de liaison de Gal-9 présent dans les macrophages) se lie à la Gal-9, entraînant des phénotypes immunogènes ou toléroènes des cellules

T

CD4 + et CD8 + qui favorisent la progression tumorale dans le cancer du pancréas (Tavares et al., 2018 ; Daley et al., 2017). Les données résultantes pour Ryoichi et ses collègues que le Gal-9 augmente les niveaux de CCK18 dans les lignées cellulaires humaines du cancer du pancréas. la présente étude a montré que, l'utilisation d'un réseau apoptotique conduit a une expression accrue du cytochrome c, dans les lignées cellulaires du cancer du pancréas traité avec Gal-9. La libération de cytochrome c à partir de mitochondries endommagées est un événement précoce dans la voie intrinsèque de l'apoptose, et contribue à l'activation de la caspase-9. (Tavares et al., 2018 ; Daley et al., 2017).

Les données actuelles suggèrent que Gal-9, peut induire l'apoptose dans les lignées cellulaires du cancer du pancréas, par des voies à la fois dépendantes et indépendantes de la caspase. Aussi, la cytométrie en flux a démontré que Gal-9 n'affectait pas les cellules cancéreuses pancréatiques au niveau G0-à- Transition G1. Ainsi, l'effet antitumoral de Gal-9 peut ne pas être associé à la réduction de diverses protéines liées au cycle cellulaire (Ryoichi et al., 2017), les anticorps Gal-9 bloquent puissamment les interactions de Gal-9 avec des ligands connus tels que CD206 et Dectin-1. Ces anticorps inhibent également l'apoptose médiée par Gal-9 des cellules Jurkat (lignée immortalisée de lymphocytes T). Les souris portant des tumeurs pancréatiques orthotopiques traitées avec des anticorps Gal-9 ont induit une réduction significative de la taille de la tumeur par rapport aux témoins pertinents (Linxiao., et al 2019).

On peut utiliser les Gal-9 comme marqueur pronostic, car les taux sériques de Gal-9 ont pu discriminer la PDA des maladies pancréatiques bénignes, et des individus en bonne santé. Les patients PDA présentant des métastases au moment du diagnostic peuvent être stratifiés en tant que survivants à long terme (> 12 mois) ou à court terme (< 12 mois) en fonction de leurs taux sériques de Gal-9. Par conséquent, la Gal-9 est un nouveau biomarqueur prometteur dans la PDA (Adrien., 2020).

Conclusion générale

Actuellement, la recherche de la cellule d'origine du PDA se concentre sur les trois types de cellules du pancréas exocrine : les cellules acineuses, canalaire et centro-acineuses. Plusieurs études ont démontré que les cellules acineuses pouvaient être transformées *in vivo* par une variété d'oncogènes, des expériences fait par la création d'un allèle conditionnellement activable du gène *Kras* endogène, lorsque *Kras* est activé via l'expression de la recombinaise Cre dans les cellules progénitrices pancréatiques, les souris développent des lésions PanIN similaires à celles des humains qui, avec l'âge avancé et/ou la perte de gènes suppresseurs de tumeurs , évoluer vers un carcinome invasif. Plusieurs études génomiques à grande échelle sur PDA ont trouvé que la mutation de l'oncogène KRAS (KirstenRAS) qui se trouvent dans plus de 90 % des PDA humains, se produit dans les premières étapes de la progression tumorale, suivies d'altérations des gènes suppresseurs de tumeurs, notamment *TP53*, *SMAD4* et *CDKN2A*. La régulation du cycle cellulaire est altérée dans presque tous les cancers du pancréas. Ainsi, les protéines impliquées dans les points de contrôle du cycle cellulaire doit être modifié.

Le diagnostic est souvent fait à un stade avancé car le cancer du pancréas se révèle tardivement et envahit souvent les vaisseaux adjacents, le dépistage du cancer du pancréas s'adresse uniquement aux individus à haut risque et repose principalement sur l'échoendoscopie et l'IRM. Il concerne les patients ayant une pancréatite héréditaire par mutation de *PRSSI*, une mutation constitutionnelle délétère d'un gène de prédisposition du cancer du pancréas, ou des antécédents familiaux de cancer du pancréas sans mutation identifiée.

Les Gal participent à la croissance et à la différenciation cellulaire, à l'adhésion cellulaire, à la transduction du signal cellulaire, à l'apoptose cellulaire et à d'autres activités cellulaires. Ces dernières années, un grand nombre d'études ont décrit l'expression et la corrélation des Gal dans différentes tumeurs. Chaque membre de la famille joue un rôle vital dans la croissance, la progression, l'angiogenèse, l'adhésion et l'évasion immunitaire de la tumeur, les Gal 1, 3, 4, 9, ont un rôle important dans le cancer du pancréas.

Références Bibliographiques

- Acosta, J.M., Civantos, F., Nardi, G.L., & Castleman, B. (1967). Fibrosis of the papilla of Vater. *Surgery Gynecology and Obstetrics*, 124(4), 787-94.
- Adrien, M. (2020). Détection de l'adénocarcinome canalaire pancréatique avec des taux sériques de galectine-9, Seifert.
- Aguirre, A.J., Bardeesy, N., Sinha, M., Lopez, L., Tuveson, D.A., Horner, J., et al. (2003). Activated Kras and Ink4a/Arf deficiency cooperate to produce metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma, *Genes Dev*, 17, 3112–26.
- Ahmed, T.C., Mohammad, B., Praveen, G. (2019). Evaluation and management of acute pancreatitis, National library of medicine.
- Akahani, S., Nangia-Makker, Inohara, H., Kim, H.R., (1997). A RazGalectin-3: a novel antiapoptotic molecule with a functional BH1(NWGR) domain of Bcl-2 family, *Cancer Res*.
- Alexander, V.T., (2022). Cell Biology of Galectins: Novel Aspects and Emerging Challenges biomolecules, mdpi.
- Alexis D., Flavien, B. (2021). le pancreas, actualités pharmaceutique.
- Ali, H. E., Zainab A., Leonardo M., Rahman R., Scott D., Diane N., Marjorie J. (2014). Galectins in cancer : carcinogenesis. diagnostic and therapy, Highlighted reports in galectins.
- Almoguera, C., Shibata, D., Forrester, K., Martin, J., Arnheim, N., Perucho, M. (1988).Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes, *Cell*.
- Alpana K ., Radhika S., Rakesh K.V., Jai D.W. (2009). Positive regulation of human telomerase reverse transcriptase gene expression and telomerase activity by DNA methylation in pancreatic cancer, *Ann Surg Oncol*, 16 : 1051-9.
- Andrée, A. G., Marilyne L., Donald G., Maria, C. V., Louis, G., Nicolas, D., & Yves S.P. (2014). Cytosolic galectin-7 impairs p53 functions and induces chemoresistance in breast cancer cells, *BMC Cancer*. 14: p. 801.
- Andrew, M., Paul, K., Richard, C.T., Claire, J., Helen, G.C., Stephen, McC., Kelly, P., Turkington, R.C., Jones, C., Coleman, H.G., McCain, R.S. (2018). pancréatic cancer : a review of clinical diagnostic, épidemiology ,traitement and outcomes. *world journal of gastroenterology*.
- Appels, N.M., Beijnen, J.H., & Schellens, J.H. (2005). Development of farnesyl transferase inhibitors: A review, *Oncologist*.
- Archibald, E., Brow, Surg, M.G. (1919). The Experimental Production Of Pancreatitis In Animals As A Result Of Resistance Of Common Duct Sphincter, *Obstet*.
- Atsushi,M ., Masahiro,S., Jun,H., Kenichi,K., Kennichi,S., Tooru, S.(2006). Galectin-1 induces chemokine production and proliferation in pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*.

- Berberat, P.O, Friess, H., Wang, L., Zhu, Z., Bley, T., Frigeri, L., Zimmermann, A., Büchler, M.W. (2001). Comparative analysis of galectins in primary tumors and tumor metastasis in human pancreatic, cancer Journal.
- Califice, S. (2004). Dual activities of galectin-3 in human prostate cancer: tumor suppression of nuclear galectin-3 vs tumor promotion of cytoplasmic galectin-3, *Oncogene*.
- Camby, I., Le Mercier, M., Lefranc, F., Kiss, R. (2006). Galectin-1: A small protein with major functions, *Glycobiology*.
- Carlos, A.O., Neus, M.P., Pedro, E.G., Judith, V., Tomás, D.M., Mar, I., Mireia, M., Magdolna, D., Françoise, Joachim, P.H., Gabius, Martin, E.F., Rosa, F.H., Carmen, G., Gabriel, A.R., Pilar, N. (2018). Targeting galectin-1 inhibits pancreatic cancer progression by modulating tumor–stroma crosstalk, *PNAS*.
- Carlos, P., Juan, M.I., Blanco, C., Santiago, D.L., & Marcelo, A.M. (2019). The Structural Biology of Galectin-Ligand Recognition: Current Advances in Modeling Tools, Protein Engineering and Inhibitor Design, *frontiers*.
- Carriere, C., Seeley, E.S., Goetze, T., Longnecker, D.S., Korc, M. (2007). The Nestin progenitor lineage is the compartment of origin for pancreatic intraepithelial neoplasia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* ;104:4437–42.
- Chandra, A., Grecco, H.E., Pisupati, V., Perera, D., Cassidy, L., Skoulidis, F., Ismail, S.A., Hedberg, C., Hanzal-Bayer, M., Venkitaraman, A.R., et al (2011). The GDI-like solubilizing factor PDE δ sustains the spatial organization and signalling of Ras family proteins. *Nat Cell Biol*, 14:148–58.
- Chen, G., Wang, J., Liu, Z., Marko, K. (2008). Exon III splicing of fibroblast growth factor receptor 1 is modulated by growth factors and cyclin D1, *Pancreas*, 37:159–64.
- Chien, H.L, Yu, C.C., Ming, H.C., Yi, F.Y., Shu-Mei, Y., & Michael, H. (2021). Galectins in Cancer and the Microenvironment: Functional Roles, Therapeutic Developments and Perspectives , *Biomedicines*.
- Chiu, M.L., Jones, J.C., O’Keefe, E.J. (1992). Restricted tissue distribution of a 37-kD possible adherens junction protein. *J, Cell Biol*, 119: 1689–1700.
- Chiu, M.L., Parry, D.A., Feldman, S.R., Klapper, D.G., O’Keefe, E.J. (1994). An adherens junction protein is a member of the family of lactose-binding lectins, *J Biol Chem*, 269: 31770–6.
- Christelle, V., Laurent, B., Ludovic, C., Nadia, B., Carine, R., Bernard, M., et al. (2011). Mitochondrial proteomic approach reveals galectin-7 as a novel BCL-2 binding protein in human cells, *Mol Biol Cell*, 22(7): p. 999-1013.
- Cohen, M. (1998). Taille des calculs biliaires et risque de pancréatit, *Arch stagiaire med*.
- Commisso, C., Davidson, S.M., Soydaner-Azeloglu, R.G., Parker, S.J., Kamphorst, J.J., Hackett, S., Grabocka, E., Nofal, M., Drebin, J.A., Thompson, C.B., et al. (2013). Macropinocytosis of protein is an amino acid supply route in Ras-transformed cells, *Nature*.

- Croci, Mariana S., Natalia, R., Juan, P., Cerliani, Lucas, E., Cavallin, Howard, J., et al. (2012). Disrupting galectin-1 interactions with N-glycans suppresses hypoxia-driven angiogenesis and tumorigenesis in Kaposi's sarcoma, *J Exp Med*.
- Delacour, D., Gouyer, V., Zanetta, J.P., Drobecq, H., Leteurtre, E., et al. (2005). Galectin-4 and sulfatides in apical membrane trafficking in enterocyte-like cells, *J Cell Biol*.
- Dhiraj, Y., Michael, O.I., Georgios, I.P. (2012). Natural history following the first attack of acute pancreatitis.
- Diego, O., Croci, Juan, P., Cerliani, Tomas, Dalotto-Moreno, Santiago, P., Méndez-Huergo, Ivan, D., Mascanfroni, Sebastián, Dergan-Dylon. (2014). Glycosylation-dependent lectin-receptor interactions preserve angiogenesis in anti-VEGF refractory tumors, *Cell*.
- Dingyuan, H., Qimin, Z., Agata, S., Katarzyna, S., & Roland, A. (2019). Galectin 4 is a biomarker for early recurrence and death after surgical resection for pancreatic ductal adenocarcinoma, *pubmed*.
- Donnele, D., Vishnu, R., Navyatha, M., Neha, A., Atsuo, O., Daniel, W., (2017). Dectin 1 activation on macrophages by galectin 9 promotes pancreatic carcinoma and peritumoral immune tolerance, *Nat Med*.
- Economou, M., Mohammad, B., & Praveen, G. (2000). Cases Of Acute Pancreatitis, *Ann Gastroenterol*.
- Ekholm, R., Zelander, T., Edlund, Y. (1962) The ultrastructural organization of the rat exocrine pancreas. II. Centroacinar cells, intercalary and intralobular ducts. *J, Ultrastruct*.
- Elad-Sfadia, G., Haklai, R., Balan, E., Kloog, Y. (2004). Galectin-3 augments K-Ras activation and triggers a Ras signal that attenuates ERK but not phosphoinositide 3-kinase activity, *J Biol Chem*.
- Engelman, J.A. (2009). Targeting PI3K signalling in cancer: Opportunities, challenges and limitations, *Nat Rev Cancer*. 9:550–62.
- Eser, S., Reiff, N., Messer, M., Seidler, B., Gottschalk, K., Dobler, M., Hieber, M., Arbeiter, A., Klein, S., Kong, B., et al. (2013). Selective requirement of PI3K/PDK1 signaling for Kras oncogene-driven pancreatic cell plasticity and cancer, *Cancer Cell*. 23:406–20.
- Feldmann, G., Beaty, R., Hruban, R.H. et al. (2007). Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 14 : 224-32.
- Fiken, E.M., Froeling, Christine, F., Claude, C., Richard, D., Charles, E., Mein, D.A. et al. (2011). Retinoic acid-induced pancreatic stellate cell quiescence reduces paracrine Wnt- β -catenin signaling to slow tumor progression, *Gastroenterology*.
- Fitzner, B., Walzel, H., Sparmann, G., Emmrich, J., Liebe, S., Jaster, R. (2005) .Galectin-1 is an inducer of pancreatic stellate cell activation, *Cell Signal*.
- Guerra, C., Schuhmacher, A.J., Canamero, M., Grippo, P.J., Verdaguer, L., Perez-Gallego, L., et al. (2007). Chronic pancreatitis is essential for induction of pancreatic ductal adenocarcinoma by K-Ras oncogenes in adult mice, *Cancer Cell*. ;11:291–302.

- Guo-Jun, W., Chun-Fang, G., Dong, W., Cun, W., & Si-Qin, Ding. (2009). Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis, *World J Gastroenterol*.
- Guweidhi, A., Kleeff, J., Giese, N. (2004) Enhanced expression of 14-3-3sigma in pancreatic cancer and its role in cell cycle regulation and apoptosis, *Carcinogenesis* 25:1575–85
- Hanahan, D., & Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of cancer the next generation, *Cell* 144(5):646- 74.
- Hashimoto, Y., Yoshiaki, M., Kenichiro, U., Yasuo, H., Takeshi, S., Hiroki, O., Emi, F., Fumio, S., Taijiro, S., Eiso, H.(2008). Telomere shortening and telomerase expression during multistage carcinogenesis of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas, *J Gastrointest Surg* ; 12 : 17-28.
- Hingorani, R., Emanuel, F., Anirban, Maitra., V., Rajapakse, C.K., et al.(2003). Preinvasive and invasive ductal pancreatic cancer and its early detection in the mouse, *Cancer Cell* .;4:437–450.
- Hruban, R.H., Adsay, N.V., Albores-Saavedra, J., Anver, M.R., Biankin, A.V., Boivin, G.P., et al. (2006). Pathology of genetically engineered mouse models of pancreatic exocrine cancer: consensus report and recommendations, *Cancer Res* .;66:95–106.
- Hruban, R.H., Wilentz, R.E., Kern, S.E. (2000). Genetic progression in the pancreatic ducts, *Am J Pathol*.
- Huflejt, M.E., Jordan, E.T., Gitt, M.A., Barondes, S.H., Leffler, H. (1997). different localization of galectin-3 and galectin-4 in human colon adenocarcinoma T84 cells. Galectin-4 is localized at sites of cell adhesion, *J Biol Chem* ,.
- Huflejt, M.E., Leffler, H. (2014). Galectin-4 in normal tissues and cancer, *Glycoconjugate journal*.
- Irie, A., Yamauchi, A., Kihara, K., Liu, M., Shirato, D., et al. (2005). Galectin-9 as a prognostic factor with antimetastatic potential in breast cancer, *American association for cancer research journal*.
- Jacques, A. (2021). qu'est- ce que c'est la pancreatite, *passport sante*.
- Jiang, K., Lawson, D., Cohen, C., Siddiqui, M.T. (2014). Galectin-3 and PTEN expression in pancreatic ductal adenocarcinoma, pancreatic neuroendocrine neoplasms and gastrointestinal tumors on fine-needle aspiration cytology, *Acta Cytol*.
- Johannes, L., Leffler, H.(2018). Galectins at a glance. *J, Cell Sci*. 131, jcs208884. [CrossRef]
- Jones, D.T., Trowbridge, I.S., Harris, A.L. (2006). Effects of transferrin receptor blockade on cancer cell proliferation and hypoxia-inducible factor function and their differential regulation by ascorbate, *Cancer Research*.
- Jones, S., Xiaosong, Z., Williams, P., Jimmy, C., Rebecca, J., Philipp, A., al. (2008). Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses, *Science* DOI10.1126/Science. 1164368.

- Joo H.G, Goedegebuure, P.S., Sadanaga, N., Nagoshi, M., Bernstorff, W., Eberlein, T. (2001). Expression and function of galectin-3, a beta-galactoside-binding protein in activated T lymphocytes, *J Leukoc Biol.*, 69(4): p. 555-64.
- Joubert, H. (2020). pancreatite aigue. Société savante des maladies et cancer de l'appareille.
- Kageshita, Kashio T., Yamauchi, Y., Seki, Y., Abedin, M., Nishi, M.J., Shoji, N., Nakamura, H., Hirashima, T.M. (2002). Possible role of galectin-9 in cell aggregation and apoptosis of human melanoma cell lines and its clinical significance, *Int. J. cancer*, 99, 809–816.
- Kamphorst, J.J., Cross, J.R., Fan, J., Stanchina, E., Mathew, R., White, E.P., Thompson, C.B., Rabinowitz, J.D. (2013). Hypoxic and Ras-transformed cells support growth by scavenging unsaturated fatty acids from lysophospholipids, *Proc Natl Acad Sci USA*. 110:8882–8887.
- Kobayashi, T., Shimura, T., Yajima, T., Kubo, N., Araki, K., Tsutsumi, S., Suzuki, H., Kuwano, H., Raz, A. (2011). Transient gene silencing of galectin-3 suppresses pancreatic cancer cell migration and invasion through degradation of β -catenin, *Int. J. Cancer*.
- Kohl, N.E., Omer, C.A., Conner, M.W., Anthony, N.J., Davide, J.P., deSolms, S.J., Giuliani, E.A., et al. (1995). Inhibition of farnesyltransferase induces regression of mammary and salivary carcinomas in ras transgenic mice, *Nat Med*. 1:792–797.
- Kuhlmann, L., Nadler, W.M, Kerner, A., Hanke, S.A., Noll, E.M., Eisen, C., et al.(2017). Identification and validation of novel subtype-specific protein biomarkers in pancreatic ductal adenocarcinoma, *Pancreas*.
- Lacour, B., Belon, J.P. (2015). physiologie du système digestif In ,physiologie .lessy –les-Moulineaux : Elsevier Masson P.225-58.
- Laheru, D., Shah, P., Rajeshkumar, N.V., McAllister, F., Taylor, G., Goldsweig, H., Le DT, Donehower, R., Jimeno, A., Linden, S., et al.(2012). (Integrated preclinical and clinical development of S-trans, trans-Farnesylthiosalicylic Acid (FTS, Salirasib) in pancreatic cancer, *Invest New Drugs*. 30:2391–9.
- Lankisch P., Christine, A., Dirk, L., Patrick, M., & Albert, B.L. (2001). Acute pancreatitis: does gender matter?, *Digestive Diseases and Sciences*.
- Lewis, A.M., Varghese, S., Xu, H., Alexander, H.R. (2006). Interleukin-1 and cancer progression: The emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment, *J Transl Med*.

- Linxiao, C. (2019). L'immunothérapie première de sa catégorie ciblant la galectine-9 favorise l'activation des lymphocytes T et la réponse anti-tumorale contre le cancer du pancréas et d'autres tumeurs solides, cancer research.
- Liu, F.T, Rabinovich, G.A. (2005). Galectins as modulators of tumour progression, Nat. Rev. Cancer.
- Logsdon, C.D., Diane, M., Charles, B., Thiruvengadam, A., Joel, K.G., Thomas, J., David, E., Rork, K., Sami, r H. (2003). Molecular profiling of pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis identifies multiple genes differentially regulated in pancreatic cancer, Cancer Res 63:2649–57.
- Lola, R., Benjamin, D., Rhonda, A., Allison, B., Julie, M., Lynn, M. (2014). cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States, Cancer Res.
- Luciana, N., Ana, C., & Roger, C. (2016). La galectine-3 détermine les stratégies d'adaptation des cellules tumorales dans des microenvironnements tumoraux stressés, *frontiers in oncology*.
- Maftouh. M, Belo, A.I., Avan, A., Funel, N., Peters, G.J., Giovannetti, E., Van, D.I. (2014). Galectin-4 expression is associated with reduced lymph node metastasis and modulation of Wnt/ β -catenin signalling in pancreatic adenocarcinoma, *Oncotarget*.
- Magdolna, D., Osvaldo, G., Albert, L., Kevin, T., Elisa, E., Lavinia, C. (2018). Saa3 is a key mediator of the protumorigenic properties of cancer-associated fibroblasts in pancreatic tumors, *Proc Natl Acad Sci USA*.
- Maitra, A., Hruban,, R.H. (2008). Pancreatic cancer, *Annu Rev Pathol.* ;3:157–88.
- Marilyne, Labrie., (2016). Expression et fonction des galectines dans le cancer, M.Sc.
- Marion, G. (2016). pancreatite :aigue,chronique,causes,traitement,guerison ; *Le journal des femmes santé*.
- Marko, k., Tochiyuki, i., Martha, E., kimi, f., et al. (2002) Cyclin D regulates FGFR-1 isoforms IIIc and IIIb (isoform IIIc enhances and FGFR1-IIIb inhibits pancreatic cancer cell growth.
- Marta, A., Germán, A., Juan, M., Diego, O., Jorge, C., Joseph, D., et al. (2007). Differential glycosylation of TH1, TH2 and TH-17 effector cells selectively regulates susceptibility to cell death, *Nat Immunol*.
- Martina, K ; Tugce, B., Udo, F., Graham, D., Maya, C., Jason, N. (2012). Claudia Lengerke Zebrafish xenografts as a tool for in vivo studies on human cancer.
- Martínez-Bosch, N., Maite, G., Fernández-Barrena, Mireia, M., Elena, O., Jessica, M., et al.(2014). Galectin-1 drives pancreatic carcinogenesis through stroma remodeling and hedgehog signaling activation. *Cancer Res*.

- Martínez-Bosch, N., Rodríguez-Vida, A., Juanpere, N., Lloreta, J., Rovira, A., Albanell, J., Bellmunt, J., Navarro, P. (2019). Galectins in prostate and bladder cancer: Tumorigenic roles and clinical opportunities. *Nat. Rev. Urol.*
- Max, G., Bachem, M.S., Marco, R., Marco, Siech., et al. (2005). Pancreatic carcinoma cells induce fibrosis by stimulating proliferation and matrix synthesis of stellate cells, *Gastroenterology*.
- Mina, M., Ana, I., Amir, A., Niccola, F., Godefridus, J., Elisa, G., Irma, V. (2014). L'expression de la galectine-4 est associée à une réduction des métastases ganglionnaires et à la modulation de la signalisation Wnt/ β -caténine dans l'adénocarcinome pancréatique, *oncotarget*.
- Miyamoto, Y., Maitra, A., Ghosh, B., Zechner, U., Argani, P., Iacobuzio-Donahue, C.A., et al. (2003). Notch mediates TGF α -induced changes in epithelial differentiation during pancreatic tumorigenesis. *Cancer Cell.* ;3:565–76.
- Miyasaka, Y., Eishi, N., Hiroshi, Y., Kei, F., Takahiro, I., Kenoki, O., et al. (2007). The role of the DNA damage checkpoint pathway in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas, *Clin Cancer Res* 13:4371–7.
- Monika, K., & Marian, C. (2022). Pancreas Its Functions, Disorders, and Physiological Impact on the Mammals' Organism, *frontiers*.
- Moskaluk C.A., Hruban. A., Lietman, T., Smyrk, L., Fusaro, R., Fusaro, J., Lynch, C., Yeo, C., Jackson, H., Lynch, S., Kern, E. (1998). Novel germline p16(INK4) allele (Asp145Cys) in a family with multiple pancreatic carcinomas, *Mutations in brief* no. 148. *Hum Mutat*.
- Nagayama, D., Shirai, K. (2013). Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis.
- Neesse, A., Michl, P., Frese, K.K., Feig, C., Cook, N., Jacobetz, M.A., Lolkema, M.P., Buchholz, M., Olive, K.P., Gress, T.M., Tuveson, D.A. (2011). Stromal biology and therapy in pancreatic cancer. *Gut.* 60:861–8.
- Noemí, M., Neus, M.h., Luis, E., Barranco, L., & Pilar, N. (2020). The Galectin Family as Molecular Targets: Hopes for Defeating Pancreatic Cancer, *Cells*.
- Olive, K., Michael A., Christian J., Arathi G., Dominick, M., Davina H., et al. (2009). Inhibition of hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science*.
- Opie, E.I., Meakins, J.C. (1967). Données concernant l'étiologie et la pathologie de la nécrose hémorragique du pancréas (pancréatite hémorragique aiguë), *Exp Med*.
- Ose, R.O., & Nagase, T. (2012). Galectin-1 and Galectin-3 Mediate Protocadherin-24-Dependent Membrane Localization of β -catenin in Colon Cancer Cell Line HCT116, *Curr Chem Genomics*, 6: p. 18-26.
- Paclik, D., Lohse, K., Wiedenmann, B., Dignass, A.U., Sturm, A. (2008). Galectin-2 and -4, but not Galectin-1, promote intestinal epithelial wound healing in vitro through a TGF- β -independent mechanism. *Inflammatory Bowel Diseases* 14: 1366–72.

- Panjwani, N. (2014). Role of galectins in re-epithelialization of wounds, *Med.*, 2(9): p. 89.
- Parenti, D.M., Steinberg, W., & Kang, P. (1996). Infectious causes of acute pancreatitis, *Pancreas*.
- Patgiri, A., Yadav, K.K., Arora, P.S. & Bar-Sagi, D. (2011). An orthosteric inhibitor of the Ras-Sos interaction. *Nat Chem Biol.* 7:585–7.
- Provenzano, P.P., Hingorani, S.R. (2013). Hyaluronan, fluid pressure, and stromal resistance in pancreas cancer, *Br J Cancer*.
- Quaife, C.J., Pinkert, C.A., Ornitz, D.M., Palmiter, R.D., Brinster, R.L. (1987). Pancreatic neoplasia induced by ras expression in acinar cells of transgenic mice, *Cell*;48:1023–34.
- Quentin, N. (2017). pancréas : anatomie ,fonctions et traitements, *Passeport Santé*.
- Rabinovich, G.A., & Toscano, M.A. (2009). Turning 'sweet' on immunity: galectin-glycan interactions in immune tolerance and inflammation, *Nat Rev Immunol*.
- Rappl, G., Abken, H., Muche, J.M., Sterry, W., Tilgen, W., André, S., Kaltner, H. (2002). CD4+CD7-leukemic T cells from patients with Sezary syndrome are protected from galectin-1-triggered T cell death, *Leukemia*.
- Rechreche, H., Mallo, G.V., Montalto, G., Dagorn, J.C., Iovanna, J.L. (1997). Cloning and expression of the mRNA of human galectin-4, an S-type lectin down-regulated in colorectal cancer, *Eur. J. Biochem*.
- Redston, M.S., Caldas, C., Seymour, A.B. et al. (1994). p53 mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homocopolymer tracts in DNA microdeletions. *Cancer Res* 54: 3025–33.
- Robert Jacques. (2007). What is a targeted therapy? The view of the biologist. *Bulletin du cancer.* 94(6):101-110.
- Robert, s, (2018). Sudden death due to acute pancreatitis, *Invited review*.
- Robles-Diaz, G., & Fred, S.k. (1997). Alcohol and Pancreatitis. *Bio Med*,;70:77-87.
- Rosenfeldt, M.T., O'Prey, J., Morton, J.P., Nixon, C., MacKay, G., Mrowinska, A., Rai TS, Zheng, L., Ridgway, R., et al. (2013). p53 status determines the role of autophagy in pancreatic tumour development, *Nature.* 504:296–300.
- Ryoichi, O., Shintaro, F., Hisakazu, I., Asahiro, M., Taiga, C., Miwako, W., Kayo, H., Kiyoyuki, K., Takayuki, F., Kiyohito, K., Hideki, K., Hideki, K., Hirohito, M., Toshiro, N., Mitsuomi, H., Keiichi, O., Yasuyuki, S. (2017). MicroRNA profiles during galectin-9-induced apoptosis of pancreatic cancer cells, *Oncology letters*.
- Sandgren, E.P., Quaife, C.J., Paulovich, A.G., Palmiter, R.D., Brinster, R.L. (1991). Pancreatic tumor pathogenesis reflects the causative genetic lesion, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 88:93–97.

- Saravanan, C., Fu-Tong, L., Ilene, K., Noorjahan, P. (2009). Galectin-3 promotes lamellipodia formation in epithelial cells by interacting with complex N-glycans on alpha3beta1 integrin, *J Cell Sci.* 122 Pt(20): p. 3684-93.
- Satelli, A., Rao, P.S., Thirumala, S., Rao, U.S. (2011). Galectin-4 functions as a tumor suppressor of human colorectal cancer, *International Journal of Cancer.*
- Sauvanet, A. (2010). Anatomie du pancréas. Dans: Imagerie de l'abdomen. Paris: Vilgrain V, Regent D.; p. 401-4.
- Schonleben, F., Qiu, W., Ciau, N.T., Ho, D.J., Li, X., Allendorf, J.D., et al. (2006). PIK3CA mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm/carcinoma of the pancreas, *Clin. Cancer Res.* x 12:3851-3855.
- Shu-Yan. D., Ryusuke. N., Aiko I., Hiromoto M., Yumiko K., Hiroko A., Shigeki K., Keiichi K., Minoru K., Shu-Lan Z., Toshiyuki H., Takanori N., Akira Y., and Mitsuomi H. (2005). Galectin-9 induces maturation of human monocyte-derived dendritic cells, *J Immunol.* 175:2974-81.
- Sideras, K., Biermann, K., Verheij, J., Takkenberg, B.R., Mancham, S., Hansen, B.E., Schutz, H.M., Man, R.A., Sprengers, D., Buschow, S.I., et al. (2017). PD-L1, Galectin-9 and CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes are associated with survival in hepatocellular carcinoma. *Oncoimmunology.*
- Silbernagl, S., despopoulos A., (2008). Digestion In : Atlas de poche de physiologie. Paris ;Flammarion.p.228-68.
- Skalicky D., Kench J., Segara D., et al. (2006). Cyclin E expression and outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:1941-47.
- Spanier B, M. G. W., Dijkgraaf, M. J., Bruno Clin. (2008). Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update, *Gastroenterol.*
- Spanier, B., Hans A. R. E., Tuynman, R. W. M., Van, d. H., Marcel, G. W., Dijkgraaf, M. J. Bruno. (2011). Acute pancreatitis and concomitant use of pancreatitis-associated drugs, *Am J Gastroenterol.* 106:2183-2188.
- Stanger BZ, D. Y. (2006). Dissecting the cellular origins of pancreatic cancer. *Cell Cycle.*;5:43-6.
- Stanger, B., Stiles, B., Lauwers, G., Bardeesy, N., Mendoza, M., Wang, Y., et al. (2005). Pten constrains centroacinar cell expansion and malignant transformation in the pancreas. *Cancer Cell.* 8:185-195.
- Stechly, L., Morelle, W., Dessen, A., André, S., Grard, G., et al. (2009). Galectin-4-regulated delivery of glycoproteins to the brush border membrane of enterocyte-like cells. *Traffic.*
- Sumit, K., Mark, J., Schoonderwoerd, J. S., Kroonen ., Ilona, J., Marjolein, S., Dina, R., et al. (2022). Targeting pancreatic cancer by TAK-981: a SUMOylation inhibitor that activates the immune system and blocks cancer cell cycle progression in a preclinical model.

- Tadokoro, T., Shintaro, F., Taiga, Ch., Kyoko, O., Eri, S., Yoshimi Y., Koji, F., et al. (2017). Induction of apoptosis by galectin-9 in liver metastatic cancer cells: in vitro study., *Int J Oncol*.
- Tamara, A., Frédérique, D., Françoise, P., Cyrille, G., et Mireille V. (2015). les galectines dans des lectines pas comme les autres. *Medicine\sciences*.
- Tang, D., Jun, G., Sen, W., Zhongxu, Y., Nianyuan, Y., Yang, Ch., Chuanqi, X., Xuotong, J., Bin Li., Wei, Y., Yi, M., Daorong, W., Kuirong, J. (2015). Apoptosis and anergy of T cell induced by pancreatic stellate cells-derived galectin-1 in pancreatic cancer. *Tumour Biol*.
- Tang, D., Wu, Q., Zhang, J., Zhang, H., Yuan, Z., Xu, J., Chong, Y., Huang, Y., Xiong, Q., Wang, S., et al. (2018). Galectin-1 expression in activated pancreatic satellite cells promotes fibrosis in chronic pancreatitis/pancreatic cancer via the TGF- β 1/Smad pathway. *Oncol*.
- Tang, D., Yuan, Z., Xue, X., Lu, Z., Zhang, Y., Wang, H., Chen, M., An, Y., Wei, J., Zhu, Y., et al. (2012). High expression of Galectin-1 in pancreatic stellate cells plays a role in the development and maintenance of an immunosuppressive microenvironment in pancreatic cancer. *Int. J. cancer*.
- Tang, D., Zhang, J., Yuan, Z., Gao, J., Wang, S., Ye, N., Li, P., Gao, S., Miao, Y., Wang, D., et al. (2014). Pancreatic satellite cells derived galectin-1 increase the progression and less survival of pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS ONE*.
- Tang, D., Zhang, J., Yuan, Z., Zhang, H., Chong, Y., Huang, Y. (2017). PSC-derived Galectin-1 inducing epithelial-mesenchymal transition of pancreatic ductal adenocarcinoma cells by activating theNF- κ B pathway. *Oncotarget*.
- Tavares, L., Antônio, F., Silva, F., Mario, R. M., Kamila, M. V., Maira, G. R. P., Moacyr, J. B. M. R. (2018). Patients with pancreatic ductal adenocarcinoma have high serum galectin-9 levels: a sweet molecule to keep an eye on. *Pancreas*.
- Tiemann, K., Heitling, U., Kosmahl, M., et al. (2007). Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas show an interruption of the Wnt-signaling pathway and express gene products of 11q. *Mod Pa - thol* 20:955–60
- Ghiorzo P, Pastorino L, Bonelli L et al (2004) INK4/ARF germline alterations in pancreatic cancer patients. *Ann Oncol* 15:70–8.
- Vinciane, R. (2019). Cancer du pancréas : symptômes, âge, espérance de vie, *Le journal des femmes santé* .
- Vladoiu, M. C. M., Labrie, et Y. St-Pierre. (2014) Intracellular galectins in cancer cells:potential new targets for therapy (Review), *Int J Oncol*., 44(4): p. 1001-14.
- Wang, L., Friess, H., Zhu, Z., Frigeri, L., Zimmermann, A., Korc, M., et al. (2000). Galectin-1 and galectin-3 in chronic pancreatitis. *Lab Investig. Integrated Genomic and Immunophenotypic Classification of Pancreatic Cancer Reveals Three Distinct Subtypes with Prognostic/Predictive Significance*.

- Wartenberg, M., Silvia, C., Inti, Z., Erik, V., Serenella, E., Luigi, T., et al. (2018). Integrated Genomic and Immunophenotypic Classification of Pancreatic Cancer Reveals Three Distinct Subtypes with Prognostic/Predictive Significance. *Pub med. Clin Cancer Res* .
- Weisz, B., Giehl, K., Gana, M., Egozi, Y., Ben-Baruch, G., Marciano, D., Gierschik, P. et Kloog, Y. A. (1999). new functional Ras antagonist inhibits human pancreatic tumor growth in nude mice. *Oncogene*. 18:2579–88.
- Wensheng, Y., Gang, L., Ariane, Sc., Xinbin, Chen. (2008). Suppression of inhibitor of differentiation 2, a targ of mutant p53, is required for gain-of-function mutations. *Cancer Res* 68:6789–96
- Whyte, D., Kirschmeier, P., Hockenberry, T., Nunez-Oliva, I., James, L., Catino, J., et al. (1997). K- and N-Ras are geranylgeranylated in cells treated with farnesyl protein transferase inhibitors. *J Biol Chem*. 272:14459–64.
- Xie, L., Ni, W. K., Chen, X. D., Xiao, M. B., Chen, B. Y., He, S., et al. (2012). The expressions and . clinical significances of tissue and serum galectin-3 in pancreatic carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*.
- Xue, X., Lu, Z., Tang, D., Yao, J., An, Y., Wu, J., et al. (2011). Galectin-1 secreted by activated stellate cells in pancreatic ductal adenocarcinoma stroma promotes proliferation and invasion of pancreatic cancer cells: An in vitro study on the microenvironment of pancreatic ductal adenocarcinoma.
- Yang, R. Y., Hsu, D. K., Liu, F.T. (1999). Expression of galectin-3 modulates T-cell growth. *Pub ,ed*.
- Yi-Chen, Ch., Hsien-Ya., Zhijay, T., Yen-Hsi, K. , Shang-Te, D., Chun-Hung, L. (2018). Dissecting the Structure–Activity Relationship of Galectin–Ligand Interactions. *international journal of molecular sciences* .
- Ying, H., Kimmelman, A.C., Lyssiotis, C.A., Hua, S., Chu, G. C., Fletcher-Sananikone, E., et al. (2012). Oncogenic Kras maintains pancreatic tumors through regulation of anabolic glucose metabolism. *Cell*. 149:656–70.
- Zhang, L., Wang, P., Qin, Y., Cong, Q., Shao, C., et Du, Z. (2017).a novel galectin-3 inhibitor, inhibits pancreatic cancer cell growth in vitro and in vivo via blocking galectin-3 associated signaling pathways. *Oncogene*.
- Zhao, W., Ajani, J. A., Sushovan, G., Ochi, N., Hwang, R., Hafley, M., Johnson, R. L., et al. (2018). Galectin-3 Mediates Tumor Cell-Stroma Interactions by Activating Pancreatic Stellate Cells to Produce Cytokines via Integrin Signaling. *Gastroenterology*.
- Zimmermann, G., Papke, B., Ismail, S., Vartak, N., Chandra, A., et Hoffmann, M., (2013). Small molecule inhibition of the KRAS-PDEδ interaction impairs oncogenic KRAS signalling. *Nature*. 497:638–42.



Présenté par : BOUTASSETA Meryem
BOUROUIED Amira
MECHETER Nadjet

Encadreur: Pr RECHRECHE Hocine

Thème

Expression et rôles des galectines dans le cancer pancréatique

Résumé :

Les Gal ont une expression et une corrélation dans différentes tumeurs. L'expression de la Gal-1 induit l'augmentation et la progression de la tumeur pancréatique. Ainsi, la Gal-3 joue un rôle important dans la stimulation de la prolifération des cellules pancréatiques. De plus, la surexpression de la Gal-4 pourrait jouer un rôle suppresseur de tumeur dans la PDA, et conduit à un meilleur pronostic car, il assure une réduction de la migration, de l'invasion et des métastases des cellules tumorales. La Gal-4 est un nouveau biomarqueur de la récurrence précoce, et de la mortalité après résection chirurgicale, elle est régulée négativement chez les survivants à court terme du cancer du pancréas. Enfin, la Gal-9 joue un rôle dans l'agrégation, l'adhésion cellulaire, et l'apoptose dans les cellules tumorales, elle peut renforcer l'immunité antitumorale par la maturation initiale des cellules dendritiques indépendante de la CRD.

Les mots clés: cancer, Gal, pancréas, lymphocytes, voie de signalisation, apoptose.

Abstract:

Gals have expression and correlation in different tumors. Gal-1 expression induces pancreatic tumor growth and progression. Also, Gal-3 plays an important role in stimulating pancreatic cell proliferation. In addition, overexpression of Gal-4 could play a tumor suppressor role in PDA, and leads to a better prognosis because; it ensures a reduction in tumor cell migration, invasion and metastasis. Gal-4 is a new biomarker of early recurrence and mortality after surgical resection, it is negatively regulated in short-term survivors of pancreatic cancer. Finally, Gal-9 plays a role in aggregation, cell adhesion, and apoptosis in tumor cells, it can enhance antitumor immunity through the initial maturation of dendritic cells independent of CRD.

Keywords: cancer, Gal, pancreas, lymphocytes, pathways of signaling, apoptosis

المخلص

لدى الغالكتين دور في التعبير والارتباط في أورام مختلفة. يحفز تعبير الغالكتين 1 على تطور ورم البنكرياس وانتشاره. أيضا، يلعب الغالكتين 3 دورًا مهمًا في تحفيز تكاثر خلايا البنكرياس. بالإضافة إلى ذلك، الإفراط في التعبير عن 4 الغالكتين له دور مثبط للورم في PDA، ويؤدي إلى تشخيص أفضل لأنه يضمن الحد من هجرة الخلايا السرطانية والغزو والورم الخبيث. الغالكتين 4 هو علامة حيوية جديدة عن تكرار الإصابة بالورم السرطاني المبكر وزيادة نسبة الوفيات بعد الاستئصال الجراحي، ويتم تنظيمه بشكل سلبي في الناجين من سرطان البنكرياس على المدى القصير. أخيرًا، يلعب الغالكتين 9 دورًا في التصاق الخلايا السرطانية مع بعضها وموتها المبرمج، ويمكنه تعزيز المناعة ضد الأورام من خلال النضج الأولي للخلايا الجذعية المستقلة عن CRD.

الكلمات المفتاحية: السرطان، الغالكتين، البنكرياس، الخلايا للمفاوية، مسار الاشارات، الموت المبرمج.