

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

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

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

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



كلية علوم الطبيعة و الحياة  
قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

## Mémoire de Fin d'Etudes

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Biologie**  
**Filière:** Sciences Biologiques  
**Option:** Biochimie

**Thème**

*Cancer colorectal : Aspects moléculaires et cellulaires et  
nouvelles approches thérapeutiques*

### Membres de Jury

**Présidente :** Dr BENSEGHIER Salima

**Examinatrice:** Dr BOUHAFS Leila

**Encadrante :** M<sup>elle</sup> REZZAGUI Abir

### Présenté par

M<sup>elle</sup> AMIOUR Nihad

M<sup>elle</sup> BOUHACHICHA Khadidja

M<sup>elle</sup> BOUSSALEM Fatima Zohra

Année Universitaire 2021-2022

Numéro d'ordre (bibliothèque):.....

## *Remerciements*

*Nous remercions **ALLAH** tout puissant de nous avoir accordé la force, le courage et la patience pour terminer ce mémoire.*

*Nous exprimons nos grands remerciements et notre profonde reconnaissance à **Mme REZZAGUI Abir** pour avoir encadré et dirigé ce travail depuis les premiers instants.*

*Nous remercions vivement **Dr BENSEGHIER Salima** et **Dr BOUHAFS Leila** d'avoir accepté d'examiner ce mémoire, sans oublier tous les enseignants du département de Biologie Moléculaire et Cellulaire.*

*Nous tenons aussi à remercier tous nos collègues de la promotion Biochimie 2021-2022 et nous leur souhaitons beaucoup de réussite.*

***Nihad, Khadidja, Fatima zohra***

# *Dédicace*

*Avant tout, merci à Dieu le tout-puissant de m'avoir accordé la force de pouvoir accomplir ce modeste travail.*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*À l'homme, ma précieuse offre de Dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père **SAMIR***

*À la femme qui souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère **WAHIBA***

*À mes chers frères : **YEHYA, DIYAE EDDINE, CHOUAIB, TAJ EDDINE,** notre petit prince **LOUAY** et à ma petite sœur **WIAM***

*Je leur souhaite une vie pleine du bonheur et du succès*

*À ma grand-mère que Dieu la garde dont ses prières m'ont accompagnée tout au long de mon étude*

*À la mémoire de mon grand-père **ABDEL-KARIM** que Dieu le garde dans son vaste paradis*

*À mes chers binômes, **Khadija et Fatima Zohra.***

*À tous mes oncles et tantes que j'aime et à tous mes amis*



## *Dédicace*

*A Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé, le courage et la volonté pour réaliser ce travail.*

*Je dédie ce modeste travail avec plaisir :*

*Tout d'abord, à mes chers parents, mon père **elaidi** et ma mère **louiza** pour leurs sacrifices et leur soutien moral et matériel pendant tout mon cursus.*

*Ils ont été à mes côtés et partager avec moi mes rêves, mes joies, et mes espérances, que Dieu les garde.*

*A mes chers frères, **Mourad, Soufiane** et **Sami** mes chères sœurs, **Fatima, Wafa, Loubna, Zoulikha, Selma**, ainsi que leur famille.*

*Mes chers binômes, **Fatima, Nihad**.*

*Enfin, je le dédie à tous mes amis ainsi qu'à tous ceux qui me connaissent.*



***Zhadidja***

# *Dédicace*

*Je dédie ce travail :*

*À mes très chers parents, mon père «Salah» et ma mère «Houria», source de vie, d'amour et d'affection pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements pour être arrivée à ce moment-là.*

*À mes chers frères et chères sœurs sources de joie et de bonheur.*

*À toute ma famille et mes amies qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.*

*À mes chers binômes, Khadija et Nihad.*

*À tous mes enseignants que ce soit du primaire, du moyen, de secondaire ou de l'enseignement supérieur.*

*À tous les malades du cancer dans le monde.*

*À tous ceux que j'aime.*



*Fatima Zohra*

# Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

**Introduction.....1**

## **Chapitre I : Généralité sur le cancer colorectal**

I.1. Epidémiologie .....	2
I.1.1. Epidémiologie mondiale .....	2
I.1.2. Epidémiologie en Algérie .....	2
I.2. Facteurs de risque .....	4
I.2.1. Age .....	4
I.2.2. Genre .....	4
I.2.3. Antécédents médicaux, familiaux et personnels .....	4
I.2.4. Mode de vie .....	5
I.3. Signes cliniques .....	6
I.4. Dépistage et diagnostic .....	7
I.4.1. Coloscopie .....	7
I.4.2. Sigmoidoscopie flexible .....	7
I.4.3. Endoscopie par capsule et colo-scanner .....	7
I.4.4. Test d'hémoglobine occulte fécale .....	7
I.4.5. Nouveaux tests .....	8
I.5. Prévention .....	9
I.5.1. Prévention primaire .....	9
I.5.2. Prévention secondaire ou dépistage .....	9
I.5.3. Prévention tertiaire ou de surveillance .....	9

## **Chapitre II: Aspects moléculaires et cellulaires du cancer coloectal**

II.1. Rappels anatomiques et histologiques du colon et rectum .....	10
II.1.1. Anatomie .....	10
II.1.2. Histologie .....	10
II.1.3. Physiologie .....	11
II.2. Carcinogène du cancer colorectal .....	12
II.2.1. Etapes de la carcinogène .....	12
II.2.2. Gènes impliquées dans le cancer colorectal .....	13
II.2.3. Mécanismes génétiques de progression tumorale dans le cancer colorectal .....	13

II.2.4. Voies de signalisation altérées dans le cancer colorectal .....	15
II.3. Classification et types du cancer colorectal .....	23
II.3.1. Classification et stadification du cancer colorectal.....	23
II.3.2. Types histologiques du cancer colorectal .....	25
II.3.3. Syndromes héréditaires du cancer colorectal.....	25

### **Chapitre III: Traitement du cancer colorectal**

III.1. Chirurgie .....	26
III.2. Chimiothérapie .....	26
III.3. Radiothérapie .....	27
III.4. Immunothérapie .....	29
III.5. Thérapie ciblée .....	31
III.5.1. Traitement ciblant les voies liées à l'EGFR.....	32
III.5.2. Traitement ciblant la voie VEGF/VEGFR .....	32

### **Chapitre IV: Nouvelles approches thérapeutiques du cancer colorectal**

IV.1. Stratégies thérapeutiques immunologiques.....	35
IV.1.1. Inhibiteur des points de contrôle immunitaires .....	35
IV.1.2. Amélioration d'immunothérapie et correction de résistance tumorale .....	36
IV.2. Stratégies thérapeutiques ciblées .....	39
IV.2.1. Action sur la voie Wnt/ $\beta$ -caténine.....	39
IV.2.2. Action sur la voie TGF- $\beta$ .....	41
IV.2.3. Action sur la voie EGFR/Akt .....	43
IV.3. Stratégies thérapeutiques basées sur la thérapie génique.....	45
IV.3.1. Thérapie pro-médicamenteuse enzymatique .....	46
IV.3.2. Correction et édition des gènes .....	47
IV.3.3. Thérapie immunogène.....	50
IV.3.4. Thérapie par des virus génétiquement modifiés.....	52

<b>Conclusion.....</b>	<b>55</b>
------------------------	-----------

<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>56</b>
--	-----------

### **Annexes**

## Liste des abréviations

- **5-Fu** : 5-Fluorouracile
- **ACBP** : AntiCancer Bioactive Peptide
- **ADN** : Acide DésoxyriboNucléique
- **AKT** : Activation of Protein Kinase B
- **APC** : Adenomatous Polyposis Coli
- **Cas9** : Caspase 9
- **CBE** : *Cinnamomum bejolghota* Extract
- **CCR** : Cancer Colorectal
- **CIN** : Chromosomal Instability
- **CLPP** : Complexe liposome/protamine
- **CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité
- **CRISPR**: Clustered, regularly interspaced, short palindromic repeats
- **CTL** : Cytotoxic T Lymphocyte
- **CTLA4** : Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4
- **dMMR** : Deficient Mismatch Repair
- **EGF**: Epidermal Growth Factor
- **EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor
- **EMT**: Epithelial-Mesenchymal Transition
- **ErbB**: Erythroblastosis Oncogene B
- **FDA**: Food and Drug Administration
- **FIT** : Faecal Immunochemical Test
- **GBP2**: Guanylate-binding Protein 2
- **Grb2**: Growth factor receptor-bound protein 2
- **GSK3 $\beta$** : Glycogène synthase kinase-3  $\beta$
- **HER**: Human Epidermal Growth Factor Receptor
- **HLA**: Human Leukocyte Antigen
- **ICIs** : Immune Checkpoint Inhibitors
- **IL-15** : Interleukine 15
- **ITG $\beta$ 6** : Intégrin  $\beta$ 6
- **KRAS**: Kirsten rat sarcoma
- **MAPK**: Mitogen-Activated Protéine Kinase
- **MDM2**: Mouse Double Minute 2
- **MiR-143** : MicroRNA-143
- **MMR** : Mismatch Repair
- **MSI** : Microsatellite Instable
- **MSS** : Microsatellite Stable
- **MT-sDNA** : Multitarget Stool DNA
- **P53**: Tumor Protein 53
- **PD1** : Programmed cell death protein 1
- **PDK1**: 3-Phosphoinositide-dependent kinase 1
- **PDL1**: Programmed Death Ligand 1
- **PI3K**: Phosphoinositide-3-kinase
- **PIP2**: PhosphatidylInositol diphosphate
- **PIP3**: PhosphatidylInositol 3, 4, 5-triphosphate
- **pMMR** : Proficient Mismatch Repair
- **PTEN**: Phosphatase and Tensin Homology Protein
- **RAF**: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma.
- **Ras**: Rat sarcoma
- **RNP**: Ribonucléoprotéine
- **ROS**: Reactive oxygen species
- **SAE** : Scaphium affine extracts
- **SH2**: SRC-homology domain 2
- **SMAD**: Small Mothers against Decapentaplegic
- **SOS**: Son of Sevenless
- **TCR** : T Cell Receptor
- **TGF- $\beta$** : Transforming growth factor  $\beta$
- **USPSTF**: United States Preventive Services Task Force
- **VEGF**: Vascular Endothelial Growth Factor
- **VEGFR** : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
- **Wnt** : Wingless-type



## Liste des Figures

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Incidence et mortalité du cancer colorectal dans le monde par rapport aux autres types de cancer	<b>02</b>
<b>2</b>	Nouveaux cas du cancer colorectal en 2020 chez les deux sexes en Algérie par rapport aux différents types de cancer	<b>03</b>
<b>3</b>	Anatomie du gros intestine	<b>10</b>
<b>4</b>	Structure en couches du gros intestin	<b>11</b>
<b>5</b>	Etapas de la carcinogenèse	<b>13</b>
<b>6</b>	Voie canonique Wnt- $\beta$ -caténine	<b>16</b>
<b>7</b>	Signalisation cellulaire via la TGF $\beta$	<b>17</b>
<b>8</b>	Signalisation cellulaire via la P53	<b>18</b>
<b>9</b>	Voies de Signalisation cellulaire PI3K/AKT et MAPKinases déclenchées par un facteur de croissance (EGF)	<b>20</b>
<b>10</b>	Transduction du signal via la famille VEGF	<b>22</b>
<b>11</b>	Schéma des stades de cancer colorectal	<b>24</b>
<b>12</b>	Schéma du mécanisme des rayonnements ionisants (IR) en radiothérapie	<b>28</b>
<b>13</b>	Cibles des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires actuellement approuvés par l'FDA	<b>30</b>
<b>14</b>	Représentation schématique des cascades liées au VEGFR et à l'EGFR et les mécanismes d'actions de leurs principaux inhibiteurs	<b>33</b>
<b>15</b>	Évolution de la tumeur rectale durant la période de traitement par le Dostarlimab	<b>36</b>
<b>16</b>	Mécanisme d'action possible de la GBP2 sur les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques	<b>38</b>
<b>17</b>	Effet de la surexpression d'ITGB6 et du traitement par des anticorps anti-intégrine $\alpha\beta 6$ ( $\alpha$ ITGB6) et/ou anti-PD1 ( $\alpha$ PD1) sur la taille et le poids des tumeurs CRC pMMR <i>in vivo</i>	<b>39</b>
<b>18</b>	Effet d'ACBP sur la voie Wnt/ $\beta$ -caténine. L'ACBP inhibe la voie Wnt/ $\beta$ -caténine dans les cellules HCT116	<b>40</b>
<b>19</b>	Mécanisme d'action possible de l'ACBP dans la suppression de la voie de signalisation canonique Wnt dans le cancer colorectal	<b>41</b>
<b>20</b>	Cinnamomum bejolghota	<b>42</b>
<b>21</b>	Effet du CBE sur l'EMT induite par le TGF- $\beta$ 1 <i>via</i> la voie indépendante de Smad dans les cellules LoVo	<b>43</b>

<b>22</b>	Scaphium affine	<b>44</b>
<b>23</b>	Effet de SAE sur la croissance tumorale <i>in vivo</i>	<b>45</b>
<b>24</b>	Thérapie pro-médicamenteuse enzymatique	<b>46</b>
<b>25</b>	Illustration schématique de la préparation du système CP/Ad-SS-GD/Cas9/RNP et la délivrance intracellulaire de Cas9/RNP	<b>49</b>
<b>26</b>	Efficacité thérapeutique d'HA/CP/Ad-SS-GD/Cas9/RNP ciblant le KRAS muté <i>in vivo</i>	<b>49</b>
<b>27</b>	Thérapie immunogénétique du CCR	<b>50</b>
<b>28</b>	Effets antitumoraux du complexe CLPP/mIL-15, <i>in vitro</i>	<b>51</b>
<b>29</b>	Effet du complexe CLPP/mIL-15 sur la xéno greffe sous-cutanée C26, <i>in vivo</i>	<b>52</b>
<b>30</b>	Action du complexe CLPP/ARNm de l'IL-15 sur les cellules cancéreuses	<b>52</b>
<b>31</b>	Surexpression de miR-143 inhibe la prolifération cellulaire et induit l'apoptose cellulaire	<b>53</b>
<b>32</b>	Effet antitumoral des adénovirus recombinants <i>in vitro</i>	<b>54</b>
<b>33</b>	Effet antitumoral des adénovirus recombinants <i>in vivo</i>	<b>54</b>

## Liste des Tableaux

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Estimation du nombre de nouveaux cas des cancers colorectaux entre 2020 et 2040	<b>03</b>
<b>2</b>	Autres voies de signalisation impliquées dans le CCR	<b>23</b>
<b>3</b>	Agents chimio-thérapeutiques utilisés dans le traitement du cancer colorectal et leur mécanisme d'action	<b>27</b>
<b>4</b>	Effets indésirables liés au système immunitaire survenant chez 5 % des patients recevant les ICIs	<b>32</b>
<b>5</b>	Toxicités des traitements ciblés	<b>34</b>

# *Introduction*

## **Introduction**

Le cancer est une maladie majeure affectant la santé humaine et considérée comme un problème majeur de la santé publique dans le monde entier. Le cancer colorectal avait une faible incidence il y a plusieurs décennies. Cependant, il est devenu prédominant et cause aujourd'hui environ 10 % de la mortalité liée au cancer dans les pays occidentaux (**Sung et al, 2021**). La "montée" du cancer colorectal dans les pays développés peut être attribuée au vieillissement croissant de la population, à des habitudes alimentaires défavorables et à une forte exposition aux facteurs de risque, tels que le tabagisme, la sédentarité et l'obésité (**Kuipers et al, 2015**).

L'apparition des traitements primaires et métastatiques envers le cancer colorectal offrent des options supplémentaires aux patients. Ces traitements comprennent : la chirurgie pour le stade local primaire, la résection plus agressive durant les stades métastatiques (métastases hépatiques et pulmonaires), la radiothérapie et la chimiothérapie. Cependant, ces options thérapeutiques ont un impact limité sur les taux de guérison et la survie. En plus, et en raison de leurs effets secondaires qui sont plus dangereux que les symptômes, la recherche de nouveaux traitements plus spécifiques et plus efficaces pour le cancer colorectal devienne inévitable (**Luo et al, 2020 ; Van den Boogaard et al, 2022**).

Dans ce mémoire, nous visons à évoquer les principaux aspects moléculaires du cancer colorectal et citer les nouvelles approches thérapeutiques, à savoir la thérapie ciblée, la thérapie génique et l'immunothérapie qui peuvent être des alternatives aux thérapies classiques (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie). Ce travail est le résultat d'une lecture et d'une analyse de nombreux articles de recherche publiés dans ce contexte. Pour cela, nous avons structuré ce mémoire en quatre chapitres :

- Dans le premier chapitre nous avons abordé des généralités sur le cancer colorectal : épidémiologie, facteurs de risque, signes cliniques, dépistage, diagnostic et prévention.
- Le deuxième chapitre présente quelques notions sur l'histologie et la physiologie du colon et rectum, la classification et le types des cancers colorectaux, la carcinogenèse du cancer colorectal.
- Le troisième chapitre traite le traitement du cancer colorectal.
- Enfin et au cours du dernier chapitre, nous avons regroupés quelques études traitant des nouvelles approches thérapeutiques du cancer colorectal.

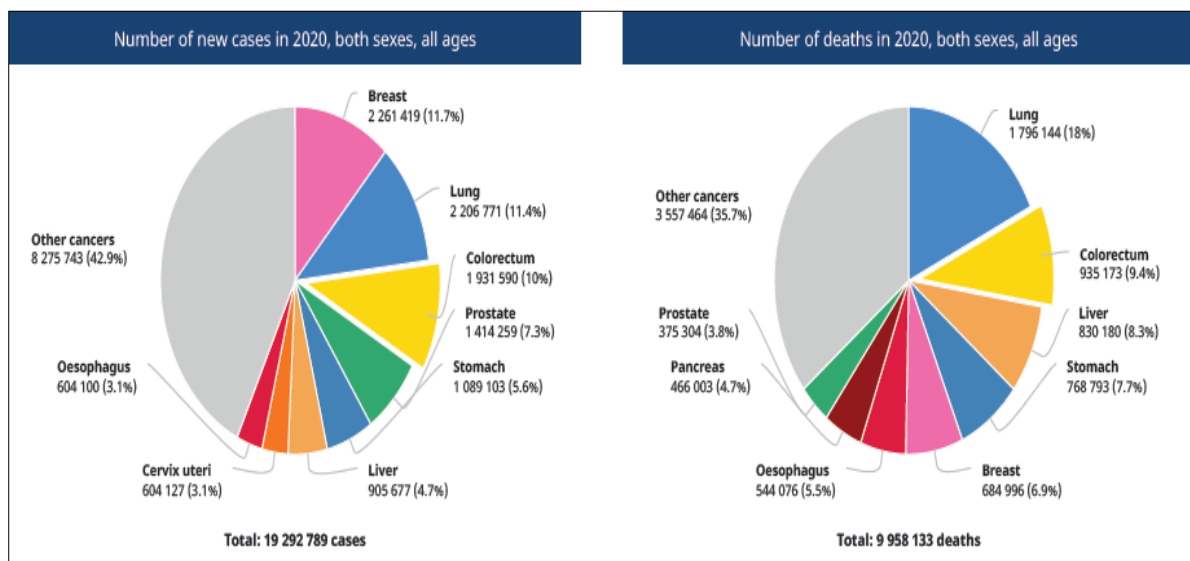
# *Chapitre I*

*Généralités sur le cancer colorectal*

## I.1. Épidémiologie

### I.1.1. Épidémiologie mondiale

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquemment diagnostiqué au cours des dernières années et la deuxième cause de décès par cancer dans le monde. Selon les estimations de **GLOBOCAN** (Global Cancer Observatory) en 2020, plus de 1.9 million nouveaux cas de cancer colorectal et 935000 décès (515637 hommes et 419536 femmes) ont été enregistrés (**Figure 1**). Géographiquement, les taux les plus élevés de ce type de cancer colorectal sont observés dans les régions européennes, en Australie, Nouvelle Zélande et en Amérique du Nord. Le taux d'incidence du cancer du rectum a une distribution semblable, bien que le taux en Asie de l'Est se classe parmi les plus élevés. Le taux d'incidence de CCR tend à être faible dans la plupart des régions d'Afrique et en Asie (**Sung et al, 2021 ; Xi et Xu, 2021**).

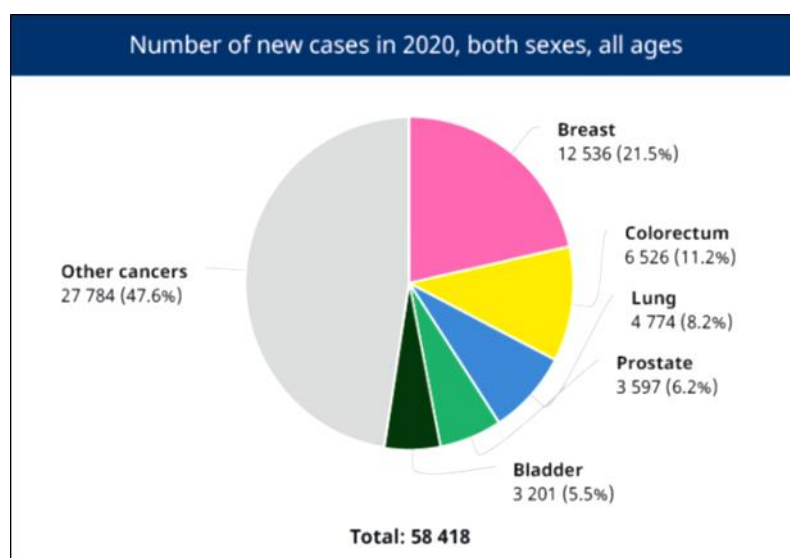


**Figure 1.** Incidence et mortalité du cancer colorectal dans le monde par rapport aux autres types de cancer (**GLOBOCAN, 2020**).

### I.1.2. Épidémiologie en Algérie

En Algérie le cancer colorectal est classée au deuxième rang des cancers les plus fréquents après le cancer du sein, donc il constitue de plus en plus un problème majeur de santé publique par sa fréquence et sa gravité (**GLOBOCAN, 2020**).

L'incidence du CCR était estimée à 6526 (11.2%) nouveaux cas par ans : il représente le troisième cancer chez les hommes (3458 cas soit 12.7%) après le cancer du poumon et de la prostate, et le deuxième chez les femmes (3068 cas soit 9.9%) après le cancer du sein (**Figure 2**). La mortalité par CCR en Algérie se situe au 3<sup>ème</sup> rang avec 6386 décès estimés en 2020, tous sexes confondus, derrière le cancer du sein et le cancer du poumon (**GLOBOCAN, 2020**).



**Figure 2.** Nouveaux cas du cancer colorectal en 2020 chez les deux sexes en Algérie par rapport aux différents types de cancer (**GLOBOCAN, 2020**).

Selon des statistiques récentes, le taux d'incidence du cancer colorectal augmente terriblement et avec des progrès continus. Il est prévu que ces chiffres augmenteront jusqu'à 1.92 million en 2040 (**Tableau 1**), et il est susceptible de devenir la première des maladies mortelles du monde dans les années à venir (**Xi et Xu, 2021**).

**Tableau 1.** Estimation du nombre de nouveaux cas des cancers colorectaux entre 2020 et 2040 (**Xi et Xu, 2021**).

Type de cancer	2020	2040
Colon	1148515	1916781
Rectum	732210	1160296
Anus	50865	77597
<b>Total</b>	<b>1931590</b>	<b>3154674</b>



## **I.2. Facteurs de risque**

### **I.2.1. Age**

Les personnes âgées de plus de 65 ans ont plus de risque de développer un CCR par rapport aux moins âgées. En fait 90% des nouveaux cas sont des personnes de plus de 50 ans (**Sawicki et al, 2021**). Mais, au cours des dernières années, le taux d'incidence a diminué chez les personnes âgées de plus de 50 ans et augmenté chez les personnes les plus jeunes (**Rawla et al, 2019**).

### **I.2.2. Genre**

Les hommes ont environ 30% plus de risque de développer un cancer colorectal et une mortalité d'environ 40% supérieure à celle des femmes. Cette variation peut être liée aux différences de l'exposition aux facteurs de risque, les régimes alimentaires et les hormones sexuelles (**Sawicki et al, 2021**).

### **I.2.3. Antécédents médicaux, familiaux et personnels**

#### **I.2.3.1. Antécédents familiaux et génétiques**

Les antécédents familiaux du cancer colorectal augmentent considérablement le risque de développer ce cancer (**Sawicki et al, 2021**). Les deux syndromes héréditaires les plus courants qui prédisposent à l'apparition du cancer colorectal sont le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC : Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) et le syndrome de la polypose adénomateuse familiale (FAP : Familial Adenomatous Polyposis) (**Rawla et al, 2019**).

#### **I.2.3.2. Maladie inflammatoire de l'intestin (IBD : Inflammatory Bowel Disease)**

L'IBD est un groupe de maladies chroniques et incurables (comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn) qui affectent le système immunitaire du tractus gastro-intestinales et conduisent au développement d'une inflammation incontrôlée. Les patients atteints d'IBD présentent un risque doublé de développer un CCR (**Rawla et al, 2019 ; Sawicki et al, 2021**).

#### **I.2.3.3. Polypes du côlon**

Les polypes du côlon (lésions néoplasiques précancéreuses) sont définis comme une croissance anormale de tissu en saillie à partir d'une couche muqueuse du côlon. Il est estimé qu'environ 95% du cancer colorectal est développé à partir de polypes adénomateux (**Sawicki et al, 2021**).

#### **I.2.3.4. Diabète sucré**

Les personnes atteintes de diabète de type 2 ont environ 2 à 3 fois plus de risque de développer un CCR en comparaison avec la population non diabétique (**Sawicki et al, 2021**). Les mécanismes physiopathologiques de cette association comprennent l'hyperinsulinémie, l'axe du facteur de croissance insulino-analogue, hyperglycémie, inflammation induite par un dysfonctionnement des tissus adipeux, trouble de la motilité gastro-intestinale et altération surveillance immunologique (**Yu et Al, 2022**).

#### **I.2.3.5. Cholécystectomie**

La cholécystectomie est associée à un risque accru des cancers du côlon. On suppose que l'exposition intestinale à la bile est considérée comme le mécanisme sous-jacent (**Rawla et al, 2019**). En l'absence de vésicule biliaire, le flux de bile vers l'intestin est continu, ce qui entraîne une augmentation de la biotransformation bactérienne des acides biliaires en acides biliaires secondaires. Ceux-ci ont le potentiel de générer des espèces réactives qui perturbent la membrane cellulaire et induisent des dommages à l'ADN et l'apoptose des cellules de la muqueuse colique. Ces atteintes augmentent le risque de développer des carcinomes du côlon (**Sawicki et al, 2021**).

#### **I.2.4. Mode de vie**

##### **I.2.4.1. Régime alimentaire**

Quelques études indiquent que le risque du CCR pourrait augmenter d'environ 17 % pour chaque portion de 100 grammes de viande rouge, et d'environ 18 % pour chaque tranche de 50 grammes de viande transformée consommée quotidiennement (**Sawicki et al, 2021**). Par contre, le calcium, les fibres, la vitamine D, les fruits et les légumes ont tous été démontrés pour avoir un effet de protection remarquable contre le CCR (**Rawla et al, 2019**).

##### **2.4.2.2. Surpoids et obésité**

Le surpoids et l'obésité représentent un facteur de risque convaincant pour le développement du CCR. Les hommes et les femmes obèses présentent un risque de CCR d'environ de 50 % et 20 % respectivement plus élevé que les personnes ayant un poids normal (**Sawicki et al, 2021**).

##### **I.2.4.3. Sédentarité et l'absence de l'activité physique**

Le mode de vie sédentaire et l'absence de l'activité physique sont positivement corrélés avec le risque de cancer du côlon mais pas le cancer du rectum. Le risque de développement

du cancer de côlon chez les personnes sédentaires est 25 à 50 % plus élevé par rapport à personnes physiquement actives (**Xi et Xu, 2021**).

#### **I.2.4.4. Alcool et tabagisme**

La consommation régulière et excessive de l'alcool et du tabac a été identifiée comme un facteur de risque pour le développement du cancer colorectal. L'alcool est lié au CCR avec peu de variation selon le sexe ou le site anatomique du cancer (**Murphy et al, 2019**). Les composantes de la fumée de tabac endommagent directement la muqueuse colorectale et induisent d'autres lésions génétiques ou altération épigénétiques (**Xi et Xu, 2021**).

#### **I.2.4.5. Microbiote intestinal**

Le microbiote intestinal (microbiome) est un facteur de risque qui aboutit au développement du cancer colorectal. Selon les dernières recherches qui ont exploré le microbiome des personnes atteintes de CCR, il est démontré que les métabolites toxiques des bactéries provoquer des dommages à l'ADN, affectent les cycles cellulaires, stimulent la réponse immunitaire et conduisent à une perturbation de la fonction de barrière intestinale. En conséquence, l'altération de l'homéostasie de microbiote intestinale contribue au développement du microenvironnement favorable au développement d'un CCR (**Sawicki et al, 2021**).

#### **I.2.4.6. Nitrate**

Dans une étude épidémiologique récente menée en Nouvelle-Zélande, il est estimé qu'environ 3% des cas de CCR peuvent être attribués à la contamination au nitrate contenu dans l'eau potable (**Richards et al, 2022**).

### **I.3. Signes cliniques**

De nombreux CCR restent asymptomatiques pendant des années avant le diagnostic (**Tsang et al, 2014**). Malheureusement, lorsque les symptômes apparaissent, ils sont souvent le signe d'une maladie déjà évoluée. Les symptômes du CCR dépendent de l'emplacement de la tumeur dans l'intestin et de sa propagation ailleurs dans le corps (métastase).

Les symptômes d'une modification des habitudes intestinales : une sensation de défécation incomplète, des saignements gastro-intestinaux inférieurs (passage de sang dans les selles), des selles noires peuvent indiquer la présence d'un CCR. Si la totalité de la lumière se remplit de tumeur, elle peut entraîner une occlusion intestinale, une constipation, des douleurs, des vomissements et d'une distension abdominale.

Si une tumeur a provoqué une hémorragie, une anémie peut survenir, avec une fatigue et une pâleur (**Rathva et Desai, 2020**). Certains symptômes non spécifiques, tels que la perte d'appétit et la thrombose veineuse profonde, peuvent être mentionnés (**Sawicki et al, 2021**).

#### **I.4. Dépistage et diagnostic**

Le diagnostic du CCR résulte soit d'examen clinique d'un patient ou à la suite d'un dépistage (**Kuipers et al, 2015**). La transformation de la muqueuse normale à une lésion maligne, prennent près de 15 à 20 ans. Le dépistage précoce permet donc un traitement plus précoce réduisant ainsi la morbidité et la mortalité par CCR (**Mitsala et al, 2021**). C'est pourquoi, un groupe de travail américain sur les services préventifs (USPSTF) a porté l'âge recommandé pour le dépistage du cancer colorectal de 45 à 75 ans, alors qu'il contenue de recommander le dépistage sélectif chez les adultes de 76 à 85 ans (**Davidson et al, 2021**).

##### **I.4.1. Coloscopie**

La coloscopie représente la méthode la plus utilisée. Elle permet la détection des cancers à un stade précoce (les polypes) puis leur élimination tous en conférant une protection à long terme contre le CCR (**Shaukat et al, 2021**). Cependant, les gens l'évitent en raison de son coût et ses complications potentiellement graves, comme des saignements ou une perforation intestinale, qui surviennent chez environ 0.1 à 0.2 % des patients (**Ferlizza et al, 2021 ; Al-Joufi et al, 2022**). L'USPSTF recommande une coloscopie tous les 10 ans (**Davidson et al, 2021**).

##### **I.4.2. Sigmoidoscopie flexible**

A l'inverse de la coloscopie qui permet une visualisation entière du colon et du rectum, la sigmoidoscopie flexible ne peut visualiser que le rectum, le côlon sigmoïde et le côlon descendant (**Davidson et al, 2021**). Les avantages de la sigmoidoscopie comprennent le fait qu'aucune restriction alimentaire n'est nécessaire (**Ferlizza et al, 2021**). L'USPSTF recommande une sigmoïdoscopie flexible tous les 5 ans (**Davidson et al, 2021**).

##### **I.4.3. Endoscopie par capsule et colo-scanner**

L'endoscopie par capsule et le colo-scanner sont des options pour les personnes incapables de subir une coloscopie ou un test immunochimique fécal (FIT : Faecal Immunochemical Test). Les deux tests nécessitent une coloscopie diagnostique de suivi si le résultat est positif (**Shaukat et al, 2021**).

Le colo-scanner fournit des images endoluminales du côlon, reconstruites par tomodensitométrie ou résonance magnétique (Ferlizza et al, 2021). L'endoscopie par capsule est reconnue par la société européenne d'endoscopie gastro-intestinale comme une méthode de dépistage acceptable pour le CCR (une sensibilité de 84 % et une spécificité de 93 %). Cependant, ces méthodes nécessitent une préparation intensive de l'intestin et sont plus coûteuses que la coloscopie mais les biopsies ne peuvent pas être effectuées (Ferlizza et al, 2021). L'USPSTF recommande un colo-scanner tous les 5 ans (Davidson et al, 2021).

#### I.4.4. Test d'hémoglobine occulte fécale

C'est un test basé sur le fait que les adénomes et les carcinomes dans le colon saignent de façon intermittente laissant des traces d'hémoglobine dans les selles pouvant être identifier par la recherche de l'hémoglobine fécale. On peut distinguer le gFOBT (Guaiac Faecal Occult Blood Test, ou test de sang occulte fécal au gaïac) qu'est un test colorimétrique simple, et le FIT qui correspond plutôt à un test immunochimique quantitatif (Hultcrantz, 2021). Le FIT a remplacé le gFOBT parce qu'il est plus facile, plus sensible, et plus précis pour détecter le CCR (sensibilité de 69 à 95 % par rapport à 25 à 38 %) (Ferlizza et al, 2021). L'USPSTF recommande le FIT tous les 1 à 3 ans (Davidson et al, 2021).

#### I.4.5. Nouveaux tests

- **Test fécal multimarqueur (MT-sDNA : Multitarget Stool DNA) :** La détection de l'ADN méthylé dans les selles couplée avec la détection du sang occulte est une stratégie prometteuse pour améliorer la sensibilité du FIT. Le test MT-sDNA comprend le FIT pour détecter l'hémoglobine ainsi que des tests pour détecter des méthylation ou des mutations associées au CCR (BMP3 : Bone morphogenetic protein 3, NDRG4 : N-Myc Downstream-regulated Gene 4 et KRAS mutants) des cellules tumorales. Il a une sensibilité de 92% pour le CCR et de 42% pour les adénomes avancés (spécificité de 87%). Le test a été approuvé par l'Agence Fédérale Américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA : Food and Drug Administration) en 2014 et actuellement employé aux États-Unis (Ferlizza et al, 2021 ; Shaukat et Levin, 2022). L'USPSTF recommande le test tous les 1 à 3 ans (Davidson et al, 2021).
- **Tests à base de microbiome : Grobbee et ses collaborateurs (2020)** ont mesuré le microbiote fécal chez des sujets FIT-positifs et ils ont trouvés une augmentation de la teneur bactérienne totale chez les patients atteints d'une dysplasie de haut grade et de CCR (Ferlizza et al, 2021).

- **Dosage des marqueurs tumoraux :** génétiques (Septine 9 méthylée « mSEPT9 : Methylated Septin 9 », mutations KRAS et P53, ARNm, micro-ARN, long ARN non codant (lncRNA : Long Non-coding RNA), protéiques (antigène CA19-9, antigène carcinoembryonnaire « CEA : Carcinoembryonic Antigen »), et cellulaire (présence des cellules tumorales dans la circulation) (**Ferlizza et al, 2021**).

## **I.5. Prévention**

La prévention est la stratégie qui vise à réduire l'incidence et la mortalité du cancer colorectal. Elle peut être une prévention primaire, secondaire, ou tertiaire (**Roncucci et Mariani, 2015**).

### **I.5.1. Prévention primaire**

Elle vise à prévenir la survenue du CCR en agissant sur les facteurs de risque :

- limiter la consommation de viande transformée, de viande rouge, de graisses animales, des céréales hautement raffinés et des sucres ;
- éviter le tabagisme et la forte consommation d'alcool ;
- faire de l'exercice physique et éviter l'obésité.

De plus, certains agents chimio-préventifs peuvent également réduire le risque de développement d'un CCR tel que l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les hormones post-ménopausiques pour les femmes et le calcium associé à la vitamine D (**Chan et Giovannucci, 2010 ; Dehlavi et al, 2011 ; Song et al, 2015**).

### **I.5.2. Prévention secondaire ou dépistage**

Elle vise à prévenir l'apparition du CCR et de réduire le taux de mortalité qui y est associé. Différentes stratégies de dépistage du CCR existent déjà pour la population à risque (personnes âgées de plus de 50 ans), les trois tests les plus acceptés sont la recherche de sang occulte dans les selles, la coloscopie et la sigmoïdoscopie (**López et al, 2014 ; Ranadive et Sussman, 2014**).

### **I.5.3. Prévention tertiaire ou de surveillance**

Elle est destinée aux patients ayant déjà souffert de polypes ou de cancer colorectal. Elle vise à prévenir les conséquences liées au développement de ces lésions précancéreuses. Le pronostic et la qualité de vie des patients atteints de CCR peuvent être considérablement améliorés (**Benner et Chen, 2018**).

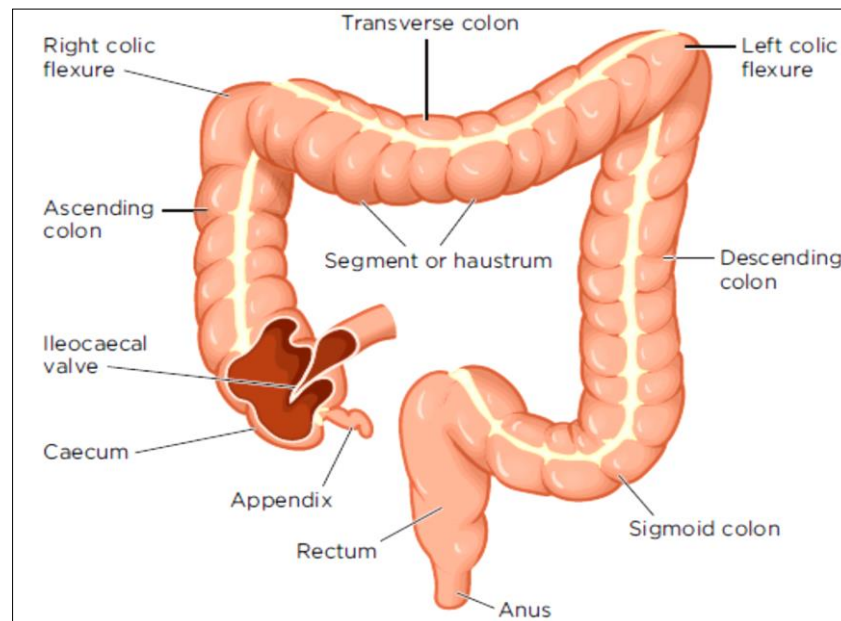
# *Chapitre II*

*Aspects moléculaires et cellulaires du cancer  
colorectal*

## II.1. Rappels anatomiques et histologiques du colon et du rectum

### II.1.1. Anatomie

Le gros intestin mesure environ 1,5 m de long et comprend le caecum, le côlon, le rectum, le canal anal et l'anus (**Figure 3**). Le gros intestin débouche dans le rectum, qui forme les 20 derniers centimètres du tractus gastro-intestinal. Il est continu avec le côlon sigmoïde et se connecte avec le canal anal et l'anus (**Nigam et al, 2019**).



**Figure 3.** Anatomie du gros intestin (**Nigam et al, 2019**).

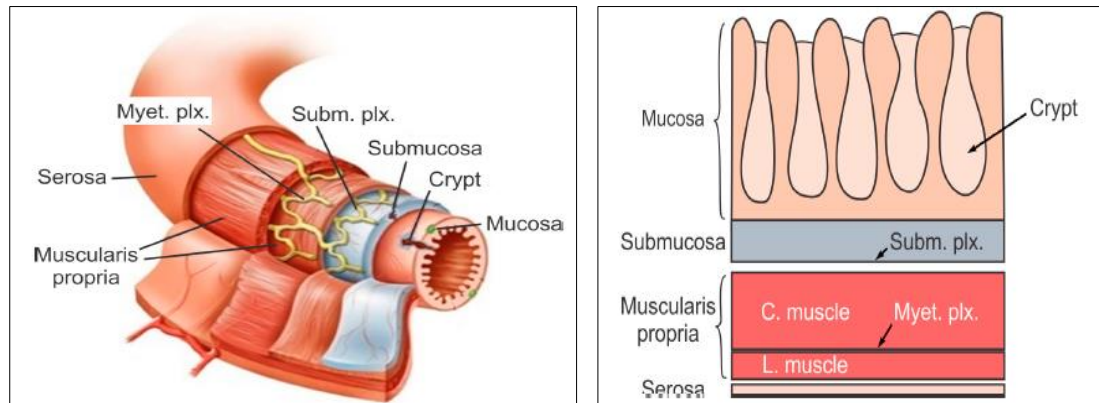
### II.1.2. Histologie

La paroi du gros intestin peut être divisée en quatre couches anatomiquement distinctes (de l'intérieur à externe): la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse (couches circulaires internes et longitudinales externes), et la séreuse (**Figure 4**) (**Siri et al, 2020**):

- La muqueuse est : paroi interne du côlon et du rectum, constituée d'une couche d'épithélium, une couche du tissu conjonctif (*lamina propria*) et une couche de muscle (*muscularis mucosa*). L'épithélium s'enfonce dans de gros structures cylindriques, les cryptes (**Figure 4**) qui s'étendent à travers la *lamina propria* jusqu'à la muqueuse musculaire.
- La sous-muqueuse est une couche du tissu conjonctif fibreux qui entoure la muqueuse. Il contient les vaisseaux sanguins et lymphatiques alimentant le gros intestin. Il a une forte concentration de lymphocytes, de fibroblastes et de mastocytes.



- La musculuse est constituée de deux couches de muscle lisse : une couche de muscle circulaire interne et une couche musculaire longitudinale externe.
- La séreuse est la couche la plus externe de la paroi intestinale.



**Figure 4.** Structure en couches du gros intestin (Siri et al, 2020). Subm. plx = plexus sous-muqueux ; Myet. plx = Plexus myentérique ; C. muscle = couche musculaire circulaire ; L. Muscle = couche musculaire longitudinale.

### II.1.3. Physiologie

#### II.1.3.1. Physiologie du colon

- **Absorption de l'eau et des électrolytes :** l'absorption d'électrolytes et de l'eau restante dans le chyme se fait principalement dans le côlon ascendant. L'eau diffuse en réponse à un gradient osmotique établi par l'absorption d'électrolytes (Azzouz et Sharma, 2021).
- **Digestion chimique par le microbiome intestinal :** Par la fermentation, les bactéries coliques décomposent une partie des glucides restants, ce qui libère l'hydrogène, le dioxyde de carbone et le méthane qui créent les flatulences (gaz). Les bactéries coliques protègent également l'intestin des bactéries potentiellement dangereuses provenant du milieu extérieur et peuvent synthétiser certaines vitamines (Nigam et al, 2019).
- **Formation et transport des matières fécales:** Les principales fonctions du côlon sont de pousser le contenu des déchets vers le bas du tube digestif par un mouvement mécanique coordonné en forme de vague (péristaltisme), de former des fèces solides issues d'absorption d'eau et de les envoyer vers le rectum (Siri et al, 2020).

### II.1.3.2. Physiologie du rectum

Les principales fonctions du rectum sont la continence et la défécation (stockage temporaire des matières fécales puis expulsion des matières fécales hors du corps) (Siri et al, 2020).

## II.2. Carcinogénèse du cancer colorectal

### II.2.1. Etapes de la carcinogénèse

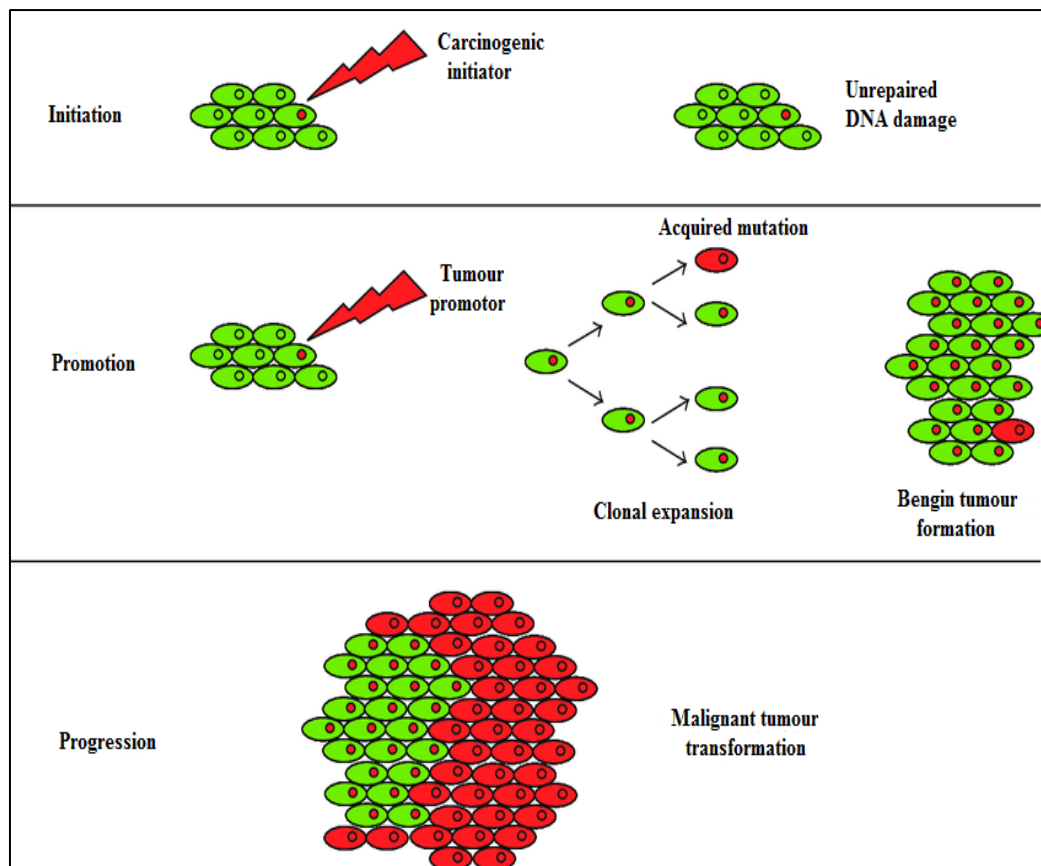
La plupart des CCR sont sporadiques (survenue chez des personnes sans antécédents familiaux de CCR ou qui n'ont pas hérité de mutations augmentant le risque de CCR) avec une proportion de 60 à 65 %. Ce sont la conséquence d'aberrations génétiques et épigénétiques somatiques acquises attribuées à de multiples facteurs de risque. Environ 25 % des CCR ont des antécédents familiaux de CCR sans syndrome cancéreux héréditaire évident (Keum et Giovannucci, 2019).

Quel que soit le type de CCR, sporadique ou héréditaire, la carcinogénèse est un processus en multi-étapes qui reflètent des altérations génétiques entraînant la transformation des tissus normaux en cancéreux. Elle se déroule en trois grandes phases : initiation, promotion et progression. La durée de chaque phase est difficile à estimer, mais beaucoup de temps (des décennies) est nécessaire pour que toutes les étapes soient achevées (Carethers et Jung, 2015) :

**Initiation :** implique des dommages génétiques irréversibles causés par des cancérigènes chimiques, des espèces réactives de l'oxygène (ROS), des rayons ultraviolets, ainsi que des mutations héréditaires et spontanées qui prédisposent les cellules affectées à une transformation néoplasique ultérieure, la cellule normale devienne donc initiatrice de la tumeur.

**Promotion :** les cellules initiatrices de la tumeur se prolifèrent, induisant une croissance anormale (néoplasie, tumeur).

**Progression :** en subissant d'autres altérations génétiques et épigénétiques sélectives, les cellules tumorales bénignes se transforment en cellules cancéreuses malignes et acquièrent des propriétés agressives et un pouvoir métastatique. Cela indique que la maladie est plus agressive avec le potentiel de sa propagation à d'autres organes ou tissus par la circulation sanguine ou le système lymphatique (Figure 5) (Pitot et al, 1993).



**Figure 5.** Etapes de la carcinogénèse : initiation, promotion et progression (Centelles, 2012).

### II.2.2. Gènes impliqués dans le cancer colorectal

Les facteurs environnementaux et génétiques qui provoquent le cancer colorectal favorisent l'acquisition des comportements caractéristiques du cancer dans les cellules épithéliales du côlon. L'une des façons d'acquérir ces caractéristiques est l'accumulation progressive d'altérations génétiques et épigénétiques durant les différentes étapes de la cancérogénèse. Ces altérations sont soit activatrices des oncogènes (gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire, **Annexe 1**) et inactivatrices des gènes suppresseurs de tumeurs (gènes impliqués dans la mort cellulaire, **Annexe 2**) (Kuipers et al, 2015).

### II.2.3. Mécanismes génétiques de progression tumorale dans le cancer colorectal

A l'état normal, toutes les cellules de l'organisme subissent une régulation stricte des signaux de croissance, d'apoptose, de la différenciation, et des interactions cellulaires.

Cependant, de multiples événements génétiques et épigénétiques conduisant à l'activation des oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs peuvent être apparues et permettent aux cellules de s'échapper des mécanismes du contrôle.

Ces événements comprennent généralement la mutation ponctuelle, la perte des gènes, l'inactivation épigénétique des gènes par hyper-méthylation du promoteur, l'amplification des gènes, l'augmentation transcriptionnelle et la translocation qui génère des protéines oncogéniques (**Fearnhead et al, 2002**).

L'instabilité génomique (chromosomique ou des microsatellites) est un état génétique anormal causé par des altérations des gènes de réparation des mésappariements d'ADN (MMR : Mismatch Repair) comme : MLH1, MSH2, MSH6 et MYH. Ces altérations sont soit hérités en tant qu'altération germinale ou somatiques acquises (**Markowitz et Bertagnoli, 2009**). Une fois présente, elle accélère significativement l'accumulation des différents types d'altérations génétiques, en entraînant la transformation des cellules tumorales en cellules malignes. En fait, 80% des cas des CCR développés à l'âge de 40 ans sont issues d'une altération germinale des gènes de réparation des mésappariements d'ADN (**Armaghany et al, 2015 ; Kuipers et al, 2015**).

- **Instabilité chromosomique (CIN : Chromosomal Instability)**

La CIN est le type d'instabilité génétique le plus courant dans les CCR (85% des transitions adénome-carcinome). Elle fait référence à un taux élevé de gain ou de perte de chromosomes ou de grandes portions de chromosomes tout en conduisant à une variabilité du caryotype d'une cellule à une autre. Cette variabilité génétique a comme conséquence : l'aneuploïdie (anomalie du lot chromosomique), l'amplification et le réarrangement chromosomique et la fréquence élevée de la perte hétérozygote des gènes suppresseurs de tumeurs. Les tumeurs de type CIN sont caractérisées par l'accumulation de mutations des oncogènes spécifiques, notamment le KRAS et le B-Raf, et des gènes suppresseurs de tumeurs, tels que l'APC (adenomatous polyposis coli) et la P53 (**Nguyen et Duong, 2018**).

- **Instabilité des microsatellites (MIN ou MSI: Microsatellite Instability)**

Elle correspond à l'ensemble d'altérations somatiques des séquences répétées d'ADN (microsatellites). Les mutations des gènes MMR entraînent une incapacité à réparer les erreurs produites lors de la réplication de l'ADN et donc une accumulation de mutations dans les gènes contenant les microsatellites. L'instabilité des microsatellites est présente dans 12 à 15 % des CCR sporadiques et conduit à l'apparition d'une tumeur de type MIN ou MSI (**Sameer, 2013**).

- **Méthylation de l'ADN**

En plus des mutations génétiques, des altérations épigénétiques se produisent dans les CCR et semblent coopérer dans la progression du cancer. La méthylation de l'ADN peut entraîner un blocage de la transcription et des modifications de la chromatine. Cette affection peut survenir soit par hyperméthylation des régions riches en CpG (îlots CpG), souvent situées dans les promoteurs des gènes en rendant silencieux les gènes suppresseurs de tumeurs ; ou par hypométhylation d'éléments génétiques répétitifs, entraînant une activation d'oncogènes (**Kuipers et al, 2015**).

#### **II.2.4. Voies de signalisation altérées dans le cancer colorectal**

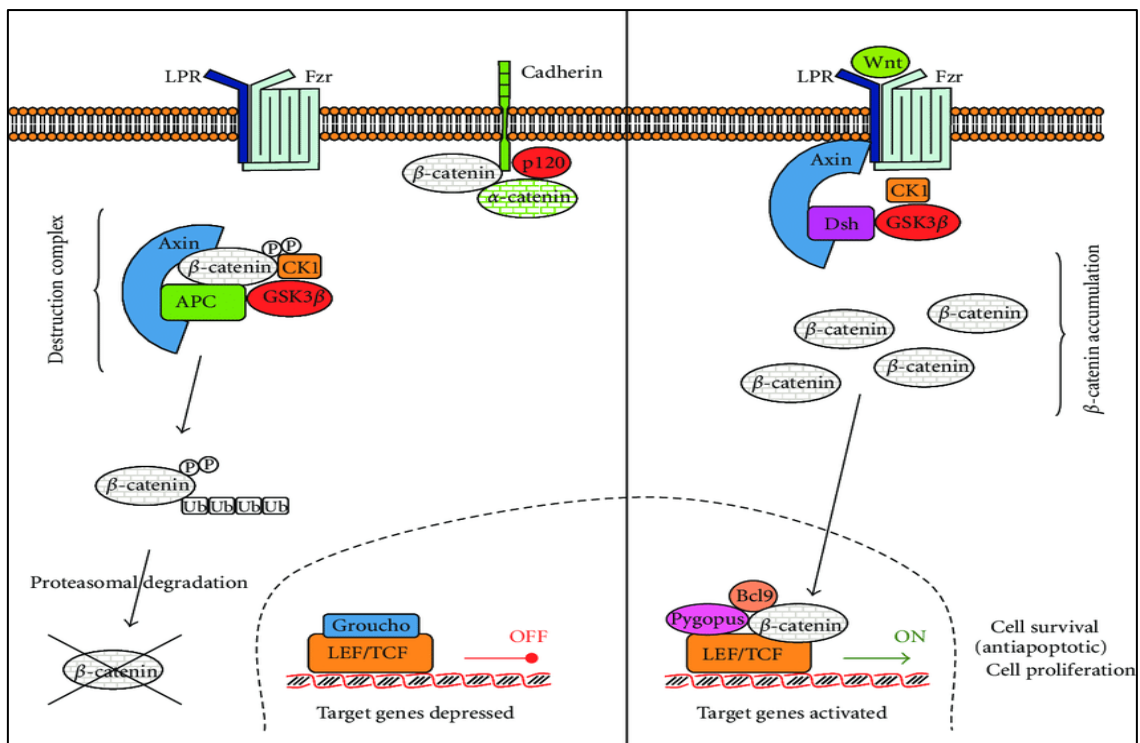
Plusieurs études ont indiqué que la progression du CCR est médiée par la dérégulation et l'activation aberrante de nombreuses voies de signalisation (**Wan et al, 2020 ; Ahmad et al, 2021**).

##### **II.2.4.1. Voie WNT/APC/ $\beta$ -caténine**

La voie Wnt (Wingless-type) participe à de multiples événements au cours du développement embryonnaire et de l'homéostasie tissulaire, y compris la prolifération, la différenciation, et l'auto-renouvellement des cellules souches (**Cheng et al, 2019**). Ces voies sont subdivisées en voie canonique dépendante de la  $\beta$ -caténine et voie non canonique indépendante de la  $\beta$ -caténine (**Koveitypour et al, 2019**). Les deux voies ont été impliquées dans le développement du cancer, mais la voie canonique est le plus souvent reconnue pour ses implications dans le CCR.

La voie canonique Wnt/ $\beta$ -caténine fonctionne en régulant le niveau de  $\beta$ -caténine disponible pour réguler l'expression des gènes clés du développement. La  $\beta$ -caténine agit comme un transducteur du signal et régulateur de transcription (**Figure 6**) (**Cheng et al, 2019**).

La voie de signalisation Wnt est activée dans presque 80% des cas des CCR de types : CIN et MSI. Dans les cancers CIN, il s'agit d'une inactivation biallélique du gène APC, et dans les cancers MSI, des mutations activatrices du gène codant pour la  $\beta$ -caténine (**Laurent et al, 2010**).

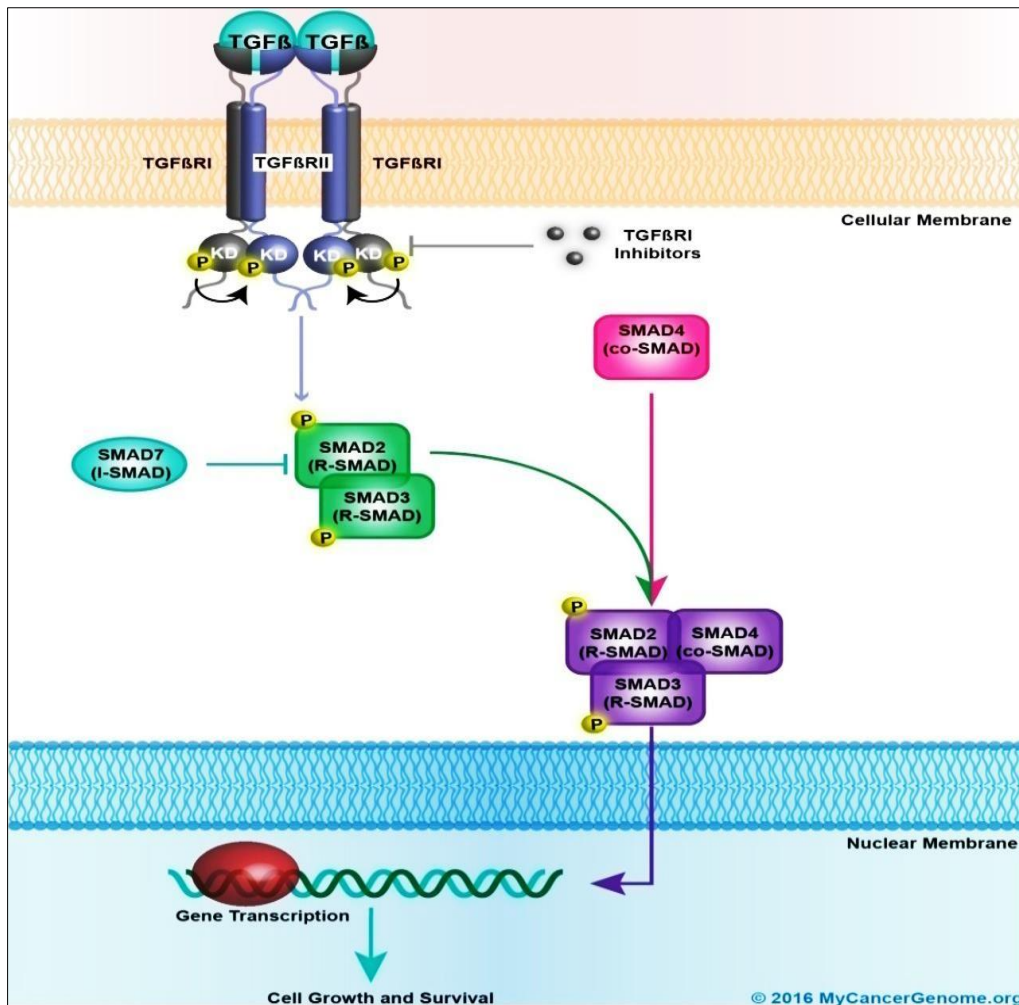


**Figure 6.** Voie canonique Wnt- $\beta$ -caténine (Centelles, 2012). En l'absence de signal Wnt, le complexe de destruction phosphoryle et marque la  $\beta$ -caténine par l'ubiquitine pour qu'elle soit détruite par le protéasome. En présence d'un signal Wnt, la protéine (Dsh) recrute l'Axin 2 et inhibe la GSK-3 (Glycogène synthase kinase-3 $\beta$ ). La  $\beta$ -caténine n'est pas phosphorylée et donc pas détruite. Elle peut se déplacer vers le noyau et activer les gènes de transcription.

#### II.2.4.2. Voie TGF- $\beta$

La voie de signalisation TGF- $\beta$  (Transforming growth factor  $\beta$ ) est impliquée dans la prolifération, la différenciation, la migration, l'apoptose et l'adhésion. L'initiation de la signalisation du TGF- $\beta$  se produit par la liaison des ligands du TGF- $\beta$  aux récepteurs du TGF- $\beta$  de type 2 (TGF $\beta$ R2) (Figure 7). La liaison des ligands aux récepteurs TGF- $\beta$  provoque l'activation de plusieurs voies de signalisation telles que les voies MAPK (Mitogen-Activated Protéine Kinase), PI3K (Phosphoinositide-3-kinase), Notch et Wnt. Le TGF- $\beta$  inhibe la prolifération des cellules de l'épithélium intestinal et induit l'apoptose et la différenciation (Koveitypour et al, 2019). Il est connu donc comme un suppresseur de tumeur dans l'épithélium intestinal normal. Ainsi, les cellules dépourvues de TGF- $\beta$  résistent à l'inhibition de la croissance tumorale (Ahmad et al, 2021).

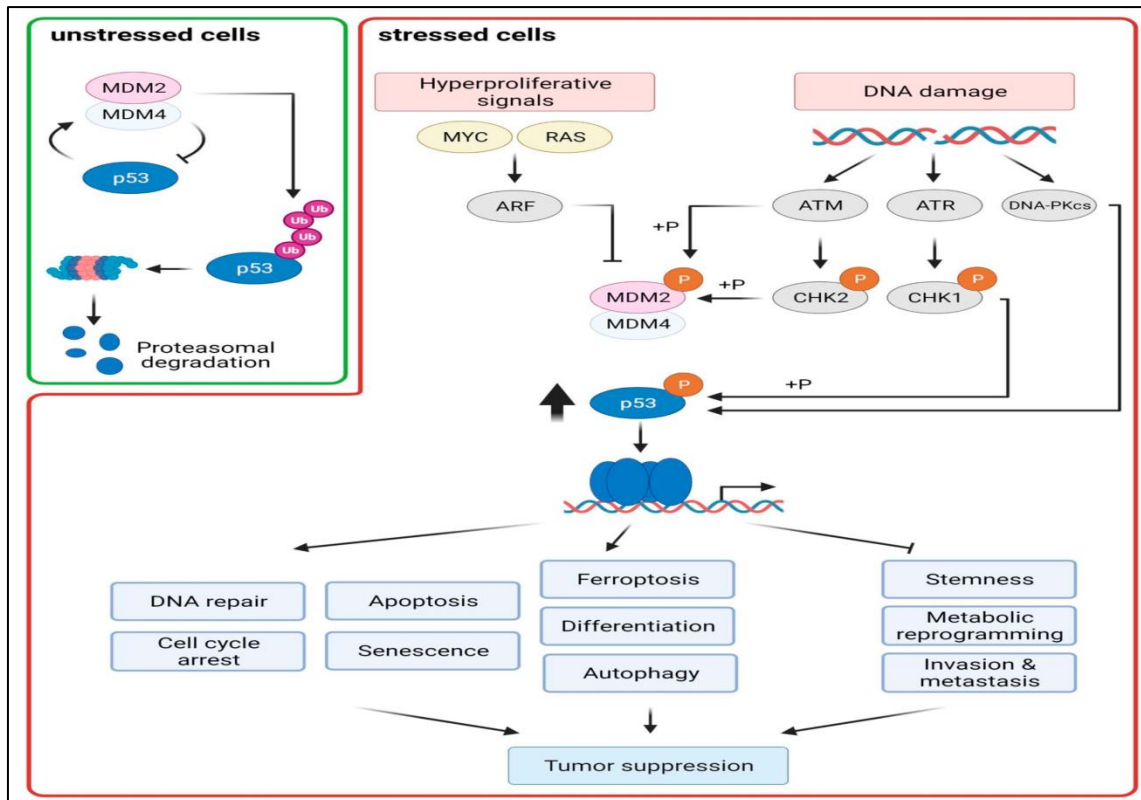
Cette voie est activée dans 20 à 30% des CCR de type CIN (mutations inactivatrices des gènes SMAD2 et SMAD4), et dans 60 à 80% des CRC de type MSI où le gène du TGF $\beta$ R2 est inactif (perte homozygote) (Laurent et al, 2010).



**Figure 7.** Signalisation cellulaire via la TGF- $\beta$  ([mycancergenome.org](http://mycancergenome.org)). La fixation du TGF- $\beta$  au récepteur TGF $\beta$ R2 favorise la dimérisation du TGF $\beta$ R2 avec le récepteur TGF $\beta$ R1 et entraîne sa transphosphorylation. Le récepteur TGF $\beta$ R1 active SMAD2 (Small Mothers Against Decapentaplegic 2) et SMAD3 via la phosphorylation. Les SMAD2 et SMAD3 actives se trimérisent donc avec SMAD4 et le trimère SMAD pénètre dans le noyau pour activer la transcription des gènes cibles.

#### I.2.4.3. Voie P53

La protéine p53 est un facteur de transcription codé par un gène suppresseur de tumeur (P53). Elle a une double fonction : d'un part, elle bloque le cycle cellulaire en G1/S lors des lésions d'ADN, pour permettre leur réparation avant la division cellulaire ; d'autre part, elle induit l'apoptose en favorisant la transcription du gène pro-apoptique BAX, si les lésions d'ADN sont trop importantes pour être réparées. La protéine p53 joue donc le rôle du « gardien du génome » (**Figure 8**) (**Laurent et al, 2010**).



**Figure 8.** Signalisation cellulaire via la P53 (Liebl et Hofmann, 2021). La P53 est activé en réponse aux dommages d'ADN ou au stress cellulaire et coordonne diverses réponses cellulaires pour la suppression des tumeurs. La p53 active MDM2 (Mouse Double Minute 2), qui est une ligase d'ubiquitine E3 et la P53 ubiquitinée est dégradé par le protéasome, créant une boucle de rétro-régulation négative. Dans les cellules normales, l'MDM2 et l'MDM4 sont les régulateurs du niveau de p53. Lors d'un stress cellulaire, le blocage de l'interaction de p53/MDM2 stabilise le niveau de la p53.

La désactivation de la signalisation p53 soit en modifiant les régulateurs p53, soit par des mutations du gène codant se produit fréquemment dans le carcinome colorectal (Liebl et Hofmann, 2021). Il est noté que 80 % des mutations de p53 dans les cas de CCR provenaient de mutations faux-sens (Ahmad et al, 2021). Le gène suppresseur de tumeur P53 est inactivé à la fois par délétion et mutation ponctuelle dans 60 à 80 % des CCR de type CIN. Les mutations sont significativement moins fréquentes dans les CCR de type MSI (Laurent et al, 2010).

#### II.2.4.4. Voie de Ras/Raf/MAPK

Les protéines RAS (Rat sarcoma) font partie de la famille des GTPases (Guanosine triphosphatase) codées par trois gènes différents : KRAS, HRAS et NRAS. Elles jouent un rôle dans la transmission de signaux aboutissant à la régulation de la prolifération, de la survie, de la différenciation, de la migration cellulaire, et l'angiogenèse (Laurenty et al, 2015).



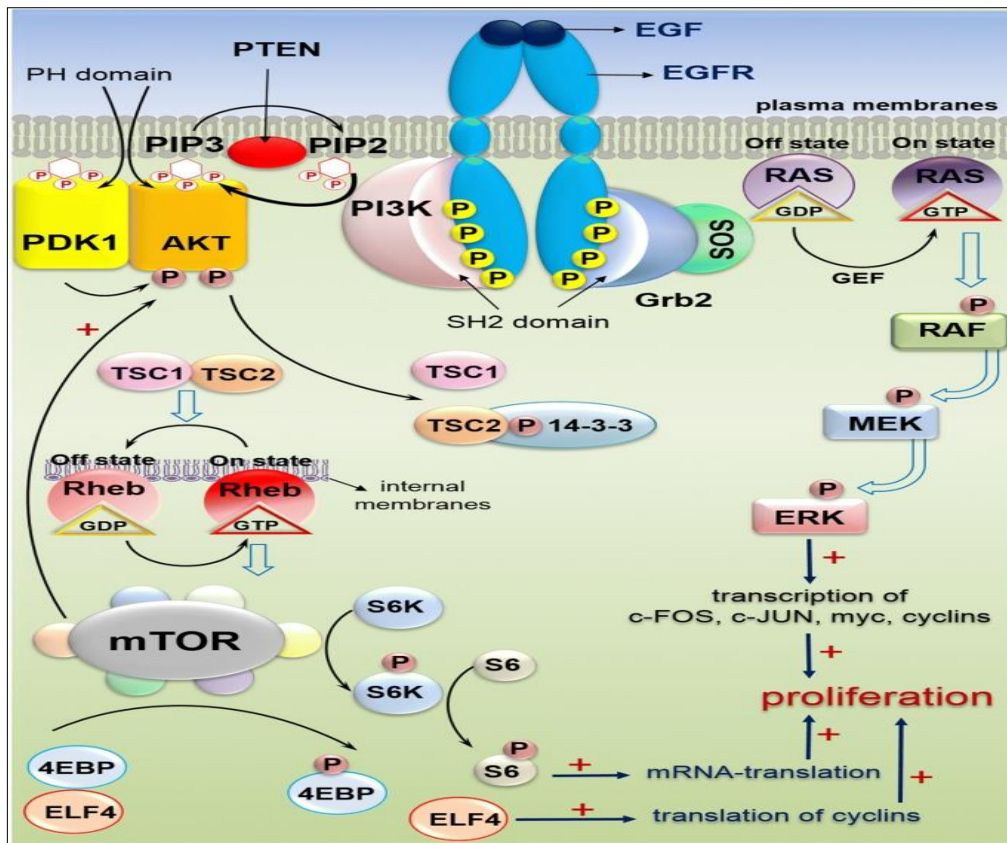
Les RAS jouent un rôle « d'interrupteur » entre un état actif où elles sont liées au GTP et un état inactif où elles sont liées au GDP. Leur activation est déclenchée par plusieurs récepteurs membranaires, dont l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) et le VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) (**Figure 9**) (**Laurent et al, 2010**). Les protéines RAF (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma) sont des protéines sérine/thréonine kinases codées par trois gènes différents : A-RAF, B-RAF et C-RAF. Elles sont situées en aval de RAS et appartiennent à la voie de signalisation RAS/RAF/MEK/MAPK mise en jeu lors de l'activation des récepteurs des facteurs de croissance (**Laurenty et al, 2015**).

Dans les CCR, environ 50 à 60 % présentent une mutation RAS : le gène KRAS est fréquemment muté (40 à 50 % des cas) par rapport au NRAS (environ 5 à 8 % des cas). Ces mutations aboutissent à une forme de RAS bloquée en phase active. D'autre part, les mutations du gène BRAF sont retrouvées dans 5 à 10 % des CCR. Dans plus de 95 % des cas, il s'agit d'une mutation ponctuelle qui donne naissance à la BRAF V600E. Celle-ci induit une activation permanente de la voie MAPK similaire à l'activation provoquée par les mutations de gènes RAS. Elle survient beaucoup plus dans les cancers sporadiques de type MSI que dans les tumeurs à microsatellites stables MSS (50 à 80 % et 5 à 10 %, respectivement) (**Laurenty et al, 2015**).

#### **II.2.4.5. Voie PI3K/AKT**

Les PI3K sont des kinases lipidiques intracellulaires impliquées dans la régulation de la prolifération, de la migration, de la différenciation et de la survie cellulaire (**Stefani et al, 2021**). Elle est composée de trois classes (I à III) et contient deux sous-unités, l'une régulatrice (p85), l'autre catalytique (p110) (**Koveitypour et al, 2019**). Cette voie est activée principalement suite à la phosphorylation d'un récepteur membranaire à activité tyrosine-kinase (EGFR et VEGFR) (**Figure 9**) (**Koveitypour et al, 2019 ; Ahmad et al, 2021**).

Il est rapporté que la voie PI3K joue un rôle dans l'initiation et la progression du CCR. Des mutations du gène PI3KCA codant pour la sous unité catalytique de la PI3K sont observées dans 12 à 15 % des CCR et sont associées à une activation aberrante de la voie PI3K/AKT (**Koveitypour et al, 2019**). Elles se distribuent de manière égale dans les tumeurs de type CIN et MSI. De plus, des altérations somatiques inactivatrices de PTEN (mutation, perte allélique ou hyperméthylation) sont également observées dans 15 à 30 % des tumeurs colorectales. La prévalence des mutations de PTEN est de l'ordre de 18 % en cas de tumeur MSI, alors qu'elle n'est que de 2 % dans les tumeurs MSS (**Laurent et al, 2010**).

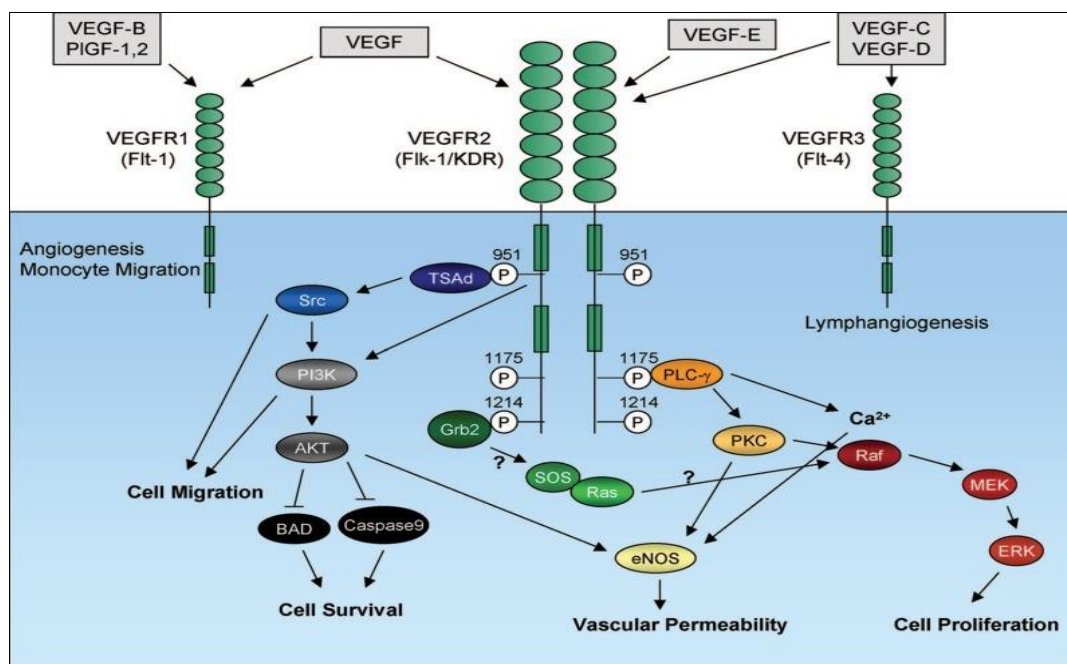


**Figure 9.** Voies de Signalisation cellulaire PI3K/AKT et MAPKinases déclenchées par un facteur de croissance (EGF) (Koveitpour et al, 2019). La fixation de l'EGF sur l'EGFR induit la dimérisation et l'activation de l'activité kinase intrinsèque. Les protéines, celles qui sont recrutées pour activer l'EGFR, comprennent un certain nombre de protéines à domaine SH2 (SRC-homology domain 2) : la GRB2 (Growth Factor Receptor-bound 2) recrute SOS (Son of Sevenless) sur la membrane. La SOS active l'échange GDP/GTP dans la protéine RAS. La RAS activée recrute la RAF sur la membrane et active la cascade des MAPK. Une fois activé, les MAPK déclenchent de nombreuses fonctions cellulaires suite à l'activation du facteur de transcription Myc. D'autre part, la protéine GRB2 recrute les PI3K qui convertissent PIP2 (Phosphatidylinositol 3,4-bisphosphate) en PIP3 (Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate). La phosphatase PTEN (Phosphatase and Tensin Homology Protein) régule négativement la voie en déphosphorylant la PIP3. Par la suite, Le PIP3 se lie à l'AKT (Activation of Protein Kinase B). La PDK1 (Phosphoinositide-dependent Kinase 1) phosphoryle AKT et l'AKT activé inhibe TSC2 (Tuberous Sclerosis 2) par phosphorylation. Le TSC1/2 inactif est incapable de se lier à RHEB (RAS Homolog Enriched in Brain), ce qui permet l'activation de mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) /C1qui régule de nombreuses fonctions cellulaires.

#### II.2.4.6. Voie VEGF/VEGFR

La famille de protéines VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est composée de 5 protéines : VEGF-A, B, C, D et le facteur de croissance placentaire (PGF : Placental Growth Factor). Ces protéines se lient au trois types de récepteurs tyrosine kinases : VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3.

Le VEGF-C et le VEGF-D contribuent principalement à l'angiogenèse lymphatique en se fixant sur le VEGFR3 exprimé sur les cellules lymphatiques endothéliales. Le VEGF-A et le VEGF-B se lient aux VEGFR1 et 2. Le VEGFR1 régule principalement la différenciation et la migration des cellules endothéliales et favorise la différenciation des cellules épithéliales au cours de l'angiogenèse. Le VEGFR2 est principalement exprimé dans les cellules épithéliales sanguines et lymphatiques. L'activation de VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR-3 conduit à l'activation de plusieurs voies en aval, telles que MAPK, PLC $\gamma$  (Phospholipase C,  $\gamma$ ), et PI3K/AKT (Figure 10) (Ahmad et al, 2021).



**Figure 10.** Transduction du signal via VEGF/VEGFR (Nilsson et al, 2006). VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D et PGF se lient aux VEGFR entraînant une dimérisation, une autophosphorylation des récepteurs et une activation des voies de transduction du signal en aval. La liaison du ligand au VEGFR2 active les molécules de transduction du signal notamment la phospholipase C- $\gamma$  (PLC- $\gamma$ ), PI3K, Akt, Ras, Src et MAPK et régule la prolifération, la migration, la survie et la perméabilité vasculaire des cellules.

En fait, des niveaux élevés de VEGF sont signalés aux stades précoces et avancés du CCR. L'interaction entre VEGF et VEGFR est régulée par la mutation K-RAS, p53, Cox2 (Cyclooxygénase 2) et l'hypoxie entraînant la croissance et la migration cellulaire dans le CCR (Ahmad et al, 2021).

#### II.2.4.7. Voie EGF/EGFR

L'EGFR est un récepteur transmembranaire doué d'une activité tyrosine kinase (RTK) et participe à la croissance, la prolifération et la survie des cellules. Il appartient à la famille des récepteurs ErbB (Erythroblastosis Oncogene B) qui regroupe quatre membres : ErbB-1 (HER1 (Human Epidermal Growth Factor Receptor) /EGFR), ErbB-2 (HER2), ErbB-3 (HER3) et ErbB-4 (HER4) (Koveitypour et al, 2019). La fixation d'un ligand à l'EGFR entraîne l'autophosphorylation du récepteur (Figure 9) (Laurent et al, 2010 ; Ahmad et al, 2021). Ainsi, la dérégulation, l'amplification, le nombre accru de copies et la surexpression de l'EGFR favorise l'activation de MAPK et entraîne la stimulation de la croissance, la survie, l'angiogenèse et les métastases des cellules néoplasiques. Une telle activation aberrante est signalée dans de nombreux cas de CCR (Ahmad et al, 2021).

#### II.2.4.8. Autres voies de signalisation impliquées dans les CCR

Il existe d'autres voies de signalisation dérégulées dans les CCR, y compris Notch, HGF (Hepatocyte Growth Factor)/cMET (C-méthyltransferase) et voie Hedgehog (Tableau 2).

**Tableau 2.** Autres voies de signalisation impliquées dans CCR.

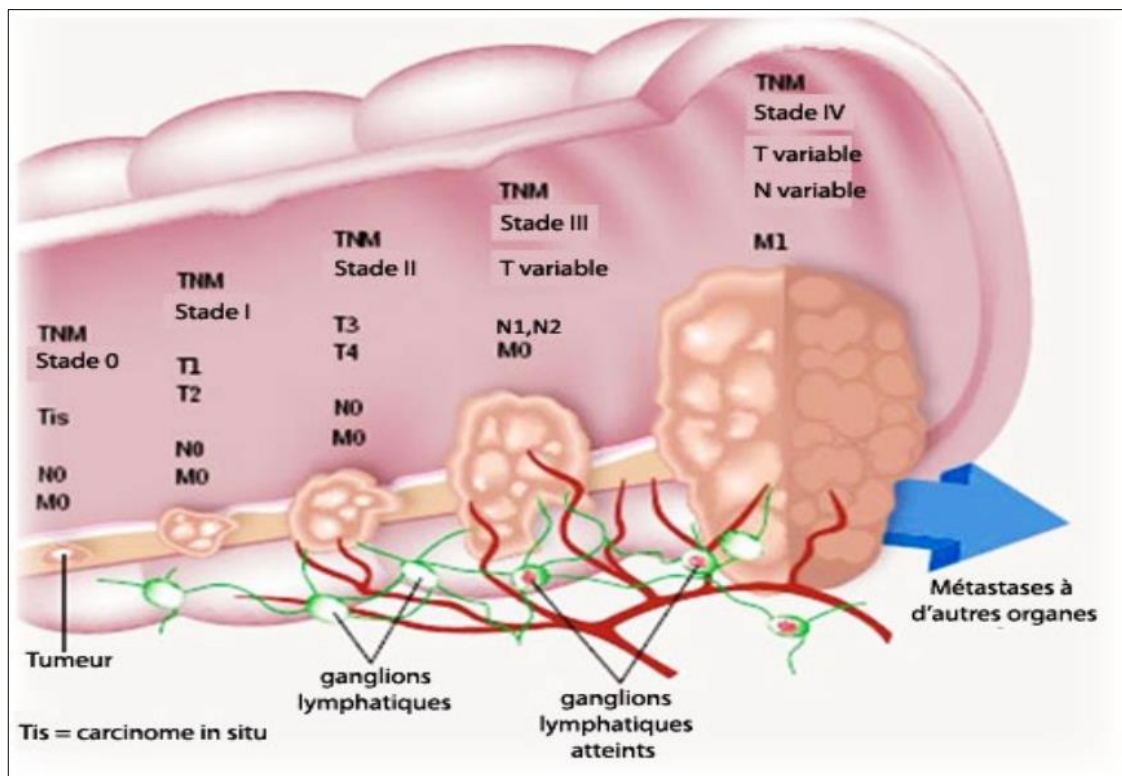
Voie	Importance	Références
<b>Notch/NotchR</b>	Maintien du développement intestinal et de l'homéostasie par la régulation de la différenciation des cellules caliciformes du côlon et des cellules souches/cellules progénitrices.	(Koveitypour et al, 2019)
<b>HGF/cMET</b>	Rôle crucial dans la motilité, la prolifération, la survie cellulaire, l'embryogenèse, l'angiogenèse et la cicatrisation. Dans CCR, l'altération peut être l'amplification, la surexpression, la mutation et la signalisation médiée par le ligand pendant l'oncogenèse.	(Pérez-vargas et al, 2013 ; Ahmad et al, 2021)
<b>SHH</b> (voie Hedgehog)	Rôle dans la régénération et la différenciation des cellules épithéliales présentes dans le côlon adulte. La dérégulation de la voie de signalisation SHH : par mutation de Ptc (perte de fonction), ou par mutation de Smo (gain de fonction), peut conduire au développement d'un cancer du côlon.	(Ahmad et al, 2021)

### II.3. Classification et types des cancers colorectaux

Les CCR peuvent se localiser dans les différentes parties du côlon et de rectum, mais la majorité d'entre eux sont localisés dans le rectum et le côlon sigmoïde (Topdagi et Timuroglu, 2018).

### II.3.1. Classification et stadification du cancer colorectal

La stadification du cancer est une description de l'apparence générale de la tumeur. Elle est basée sur le score TNM (T : Tumeur, N : Nœuds, M : Métastase) et peut être donc décrite en termes de taille de tumeur, d'invasion, de propagation aux ganglions lymphatiques locaux ou de métastases à distance (**Figure 11**). La classification est principalement utilisée pour faciliter le pronostic et le traitement du cancer (**Rosen et al, 2021**).



**Figure 11.** Stades de cancer colorectal ([actuscimed.com](http://actuscimed.com) ; Société Américaine de cancer, 2012). Stade 0 : le plus précoce, connue sous le nom de carcinome *in situ* (Tis). Le cancer n'a pas poussé au-delà de la muqueuse du côlon ou du rectum. Stade I : il s'est développé à travers la muqueuse *muquosa* dans la sous-muqueuse (T1), ou la muqueuse *propria* (T2), avec absence d'invasion locale (N0) ou à des sites distants (M0). Stade II : il s'est développé dans les couches les plus externes sans les traversées (T3), ou à travers la paroi du côlon ou du rectum vers d'autres tissus voisins (T4). Absence d'invasion locale (N0) ou à distance (M0). Stade III : il s'est propagé à travers la paroi du côlon ou du rectum, développé dans d'autres tissus voisins (T variable) et propagé aux ganglions lymphatiques voisins (N1/N2). Pas de propagation à distance (M0). Stade IV : il peut, ou non, développer à travers la paroi du côlon ou du rectum (T variable). Il peut, ou non, propager aux ganglions lymphatiques voisins (N variable). Il s'est propagé à des parties éloignées du péritoine, des organes ou à des ganglions lymphatiques éloignés (M1).

Les systèmes de classification incluent également le grade histologique de la tumeur (**Rosen et al, 2021**). Ce dernier, est basé sur le degré de différenciation tumorale (degré de ressemblance entre cellules normales/tumorales) : la tumeur est dite bien différenciée, si les cellules tumorales ressemblent aux cellules normales, et indifférenciées, si les cellules tumorales perdent toute ressemblance avec le tissu normal. En cas des CCR, le degré de différenciation est défini par le pourcentage des formations glandulaires. Le carcinome mucineux et les carcinomes à cellules en bague à chaton sont peu différenciés.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a adopté un système de classification en 4 grades (**Danjanov et al, 2007**) :

- Grade 1 : Adénocarcinome bien différencié : tumeur composée de plus de 95 % de glandes.
- Grade 2 : Adénocarcinome moyennement différencié : composé de 50-95 % de glandes.
- Grade 3 : Adénocarcinome peu différencié : avec 5-50 % de glandes.
- Grade 4 : Carcinome indifférencié : présence de moins de 5 % de glandes.

### **II.3.2. Types histologiques du cancer colorectal**

Macroscopiquement, 3 formes anatomiques sont classiquement décrites : les formes végétantes (bourgeonnantes), les formes ulcéreuses et celles infiltrantes. Il existe des formes mixtes : ulcéro-bourgeonnantes et ulcéro-infiltrantes (**Lombard, 1993**). Ils sont influencés par l'histoire des tumeurs, le diamètre colique et la consistance des selles (la déshydratation des fèces favorise l'ulcération) (**Potet, 1989 ; Ait-younes, 2009**).

L'analyse microscopique indique que la majorité des CCR sont des adénocarcinomes (95%), les autres types histologiques comme les lymphomes, les tumeurs neuroendocrines (TNE), les sarcomes et les tumeurs stromales (GIST : Gastro-Intestinal Stromal Tumors) étant beaucoup plus rares (**Annexe 3**) (**Lounis et al, 2020**).

### **II.3.3. Syndromes héréditaires du cancer colorectal**

Les syndromes héréditaires du cancer colorectal, caractérisés par une augmentation spectaculaire du risque de néoplasie colorectal, sont divisés en syndromes de polypose et non-polypose. Les deux classes sont causées par des altérations germinales (prédisposition génétique) des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeurs et basées sur le nombre et l'histologie des polypes colorectaux (**Annexe 4**) (**Valle et al, 2019**).

# *Chapitre III*

*Traitement du cancer colorectal*

### **III.1. Chirurgie**

Le cancer du côlon et du rectum sont deux cancers distincts nécessitant des approches thérapeutiques différentes. La chirurgie est le traitement curatif de référence des patients atteints d'un cancer colorectal non métastasé (**Kuipers et al, 2015**). L'objectif principal de la chirurgie est d'enlever la tumeur et les ganglions lymphatiques avec une marge chirurgicale anatomique pour minimiser le risque de métastase ganglionnaire. Les patients présentant des métastases pulmonaires ou hépatiques opérables pourraient bénéficier de résections curatives (**Akyuz et Sunamak, 2021**).

En fait, la majorité des polypes malins peuvent être traités par endoscopie sans nécessiter une chirurgie majeure, s'il n'y a pas de facteurs défavorables (envahissement lympho-vasculaire, tumeur peu différenciée et marge chirurgicale inférieure à 2 mm). La colostomie est un élément essentiel de la chirurgie des cancers coliques. Il s'agit de la résection du segment colique tumoral avec le système vasculaire et lymphatique du segment et d'éventuelles micro-métastases intérieures (**Kuipers et al, 2015**).

En cas des cancers rectaux, la microchirurgie endoscopique transanale est la technique la plus utilisée pour l'excision locale des tumeurs T1N0 bien différenciées. En outre, l'exérèse rectale totale est réalisée pour obtenir de meilleurs résultats curatifs, chez les patients sélectionnés avec cancers rectaux avancés (**Akyuz et Sunamak, 2021**).

Les effets secondaires du cancer colorectal peuvent altérer la qualité de vie en raison des conséquences directes spécifiques du cancer ou de complications chirurgicales. Les complications chirurgicales les plus redoutées sont : la fuite de l'anastomose (au niveau de la ligne de suture des anses intestinales après ablation de la tumeur), la rupture de plaie le long d'une suture chirurgicale et la hernie cicatricielle abdominale, complications liées à la stomie (le prolapsus, la dermatite, la fuite, la hernie parastomale, l'obstruction et la fuite anastomotique après la fermeture de la stomie), complications à long terme (l'incontinence fécale et l'augmentation du nombre de selles) (**Kuipers et al, 2015**).

### **III.2. Chimiothérapie**

La chimiothérapie est basée sur l'utilisation des médicaments de nature chimique dans le traitement du cancer. Elle a comme but l'inhibition de la prolifération cellulaire et la progression des tumeurs, évitant ainsi l'invasion et les métastases (**Amjad et al, 2021**).



Les principaux médicaments anticancéreux couramment utilisés et approuvés contre le cancer colorectal comprennent : Fluorouracil® (5-FU), Capecitabine®, Chlorhydrate d'Irinotécan®, Oxaliplatine® (**Hashiguchi et al, 2020**) (**Tableau 3**).

La chimiothérapie a des effets indésirables plus graves que les symptômes de la maladie elle-même en raison de son effet sur les cellules normales (**Amjad et al, 2021**). En plus de la perte de cheveux (alopécie), qui comprend les sourcils, les follicules pileux dans l'oreille, le visage et les poils du corps (**Oun et al, 2018**), la chimiothérapie peut avoir des effets néfastes sur le système nerveux, le système hématopoïétique, le foie, le cœur, les gonades, et le tube digestif (**Annexe 5**).

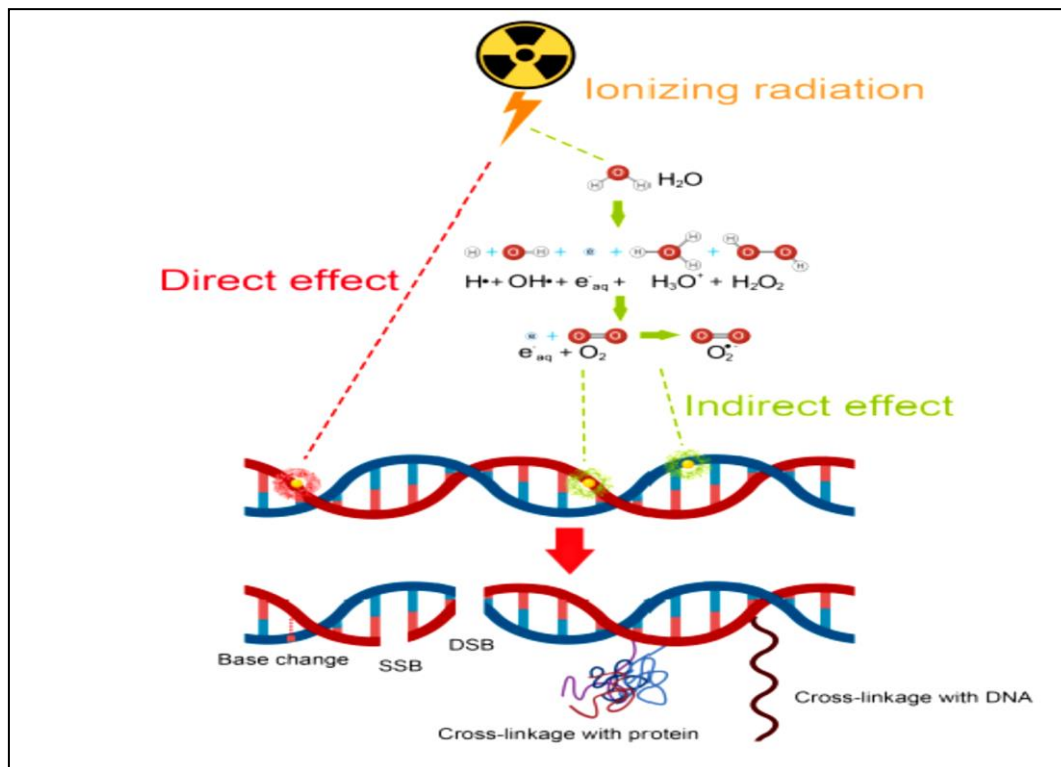
**Tableau 3.** Agents chimio-thérapeutiques utilisés dans le traitement du cancer colorectal et leur mécanisme d'action (**Amjad et al, 2021**).

Classes	Exemples	Mécanisme d'action
<b>Antimétabolites</b>	Analogues de pyrimidine : Fluorouracil® (5-FU) Capécitabine® (prodrogue du 5-FU)	Le métabolite actif (F-dUMP) forme un complexe covalent stable avec la thymidine synthétase en présence de folate réduit, interférant ainsi avec la synthèse et la réparation de l'ADN (Inhibe la réplication de l'ADN).
<b>Agents alkylants</b>	Analogues du platine : Oxaliplatine®	Ces médicaments produisent un groupe alkyle instable qui réagit avec les centres nucléophiles des protéines et des acides nucléiques. Ils inhibent la réplication et la transcription de l'ADN.
<b>Agents antimicrotubulaires</b>	Inhibiteurs de topoisomérase I : Irinotecan®	Empêche la relégation en bloquant la libération du Topoisomérase I du complexe clivable et en formant un complexe ternaire.

### III.3. Radiothérapie

L'utilisation de la radiothérapie (RT) varie considérablement dans le monde, mais la majorité des patients ont reçu la radiothérapie au moins une fois durant la période de traitement du cancer. Elle peut être utilisée seule ou en association avec la chimiothérapie, la chirurgie ou les deux (**Citrin, 2017 ; Rathva et Desai, 2020**). Le but de la radiothérapie est d'utiliser les radiations ionisantes (X, Gamma, radioactivité), afin de détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier *via* des mécanismes directs et indirects (**Gong et al, 2021**). Pour l'action directe, les rayonnements induisent des cassures simple brin et double brin dans l'ADN, entraînant donc l'arrêt de la prolifération cellulaire, voir la nécrose et l'apoptose.

Pour l'action indirecte, le rayonnement induit la génération des ROS, qui peuvent induire un stress cellulaire et endommager les macromolécules cellulaires, et finalement altérer les voies de signalisation cellulaire (Martin et Martin, 2020) (Figure 12).



**Figure 12.** Effets des rayonnements ionisants (Gong et al, 2021). Effet direct : les rayonnements endommagent l'ADN, ce qui s'il n'est pas réparé entraîne la mort cellulaire ou un arrêt permanent de la croissance. Effet indirect : les ROS sont formés par la radiolyse d'une grande quantité d'eau et d'oxygène tout en produisant des ROS (comme le peroxyde d'hydrogène et l'anion superoxyde), puis les ROS endommagent l'ADN (et d'autres macromolécules cellulaires). Il existe de nombreux types de dommages génomiques : mutation ponctuelle, cassures simple brin (SSB), cassures double brin (DSB), liaison avec des protéines ou d'autres molécules d'ADN.

Le rayonnement peut être délivré de l'extérieur du patient (radiothérapie par faisceau externe), en implantant des sources radioactives dans des cavités ou des tissus (curiethérapie), ou par l'administration systémique d'agents radio-pharmaceutiques (Citrin, 2017). La radiothérapie peut être utilisée pour traiter aussi bien les tumeurs du côlon que celle du rectum, mais son utilisation est plus répandue dans les cas de cancer du rectum (Kuipers et al, 2015).

Dans les tumeurs rectales avancées (au moins T3/N1), il est recommandé d'utiliser la radiothérapie néo-adjuvante (préopératoire) (**Häfner et Debüs, 2016**) pour réduire la taille de la tumeur et faciliter l'excision chirurgicale complète, réduire le risque de récurrence, et améliorer le mode de vie. La radiothérapie néo-adjuvante peut être délivrée seule (short course RT, SC-RT), ou associée à la chimiothérapie (5-fluorouracil) (long course Chimio-RT, LC-CRT) (**Brown et al, 2019**).

Les effets secondaires de la radiothérapie sont plus remarquables en comparaison avec d'autres traitements (**Rathva et Desai, 2020**). La toxicité de la radiothérapie liée à la localisation anatomique des champs (**Ahmad et al, 2012**). La radiothérapie peut être associée à une toxicité précoce (à court terme) de type diarrhée, cystite et dermatite périnéale ; ou tardive (à long terme). Cette dernière se développe après des périodes de latence de plusieurs mois à plusieurs années. Elle comprend principalement le dysfonctionnement intestinal et génito-urinaire, l'incontinence fécale, les saignements, les perforations, les fractures osseuses (pelviennes), la sténose (**Joye et Haustermans, 2014 ; De Ruyscher et al, 2019**).

#### **III.4. Immunothérapie**

L'immunothérapie est devenue rapidement une modalité de traitement majeure pour de multiples types de cancers solides, y compris certains types des cancers colorectaux (**Ganesh et al, 2019**). Tout comme la radiothérapie, l'intervention immuno-thérapeutique est combinée à une intervention chirurgicale ou à une chimiothérapie (**Mazzolini et al, 2007**).

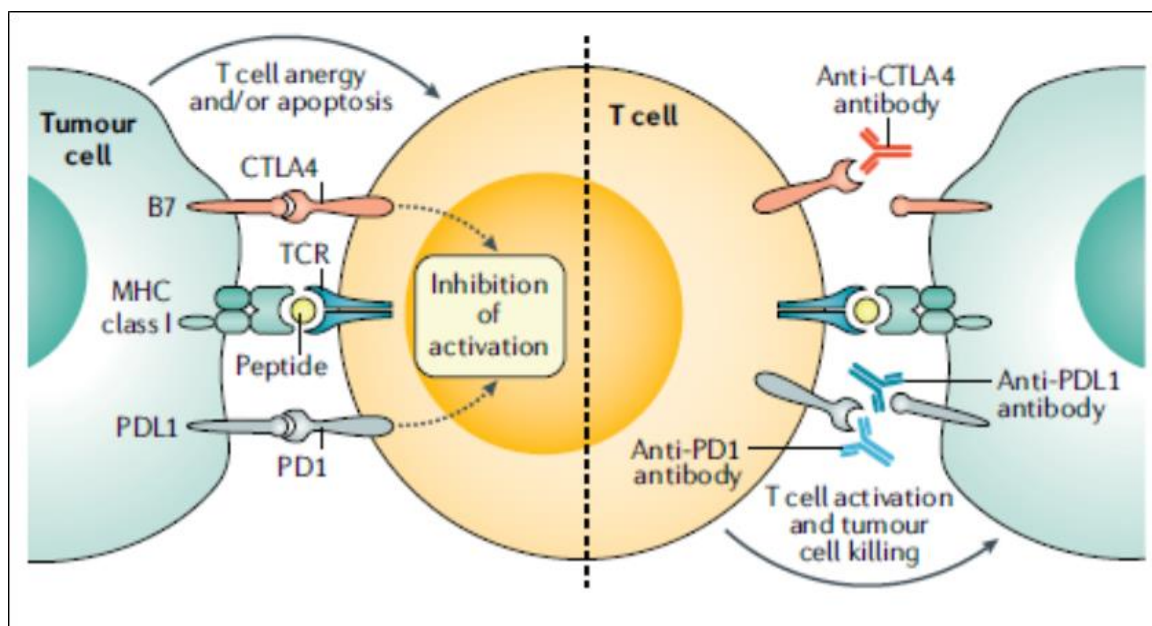
Dans le cas du cancer colorectal, l'infiltration des cellules T au sein de la tumeur est associée depuis longtemps à des résultats favorables, ce qui suggère que la modification de la réaction immunitaire joue un rôle possible dans le contrôle de la croissance et la progression tumorale (**Pagès et al, 2005 ; Galon et al, 2006 ; Galon et al, 2007**).

#### **Inhibiteurs des points de contrôle immuns (ICIs)**

Le système immunitaire distingue le soi du non-soi par une liaison entre les récepteurs des lymphocytes T (TCR) et les complexes de peptides et de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I, présents à la surface de toutes les cellules y compris les cellules tumorales (**Schreiber et al, 2011 ; Khalil et al, 2016**). Cependant, la reconnaissance des complexes peptide-CMH de classe I par le TCR est insuffisante pour l'activation des cellules T. Celle-ci est contrôlée par des signaux co-stimulateurs ou co-inhibiteurs modulateurs des voies de signalisation TCR-CMH.

Les signaux co-stimulateurs ou co-inhibiteurs sont largement exploités par les cellules tumorales pour s'échapper de leur destruction (Sharma et Allison, 2015; Wei et al, 2018). En principe, les ICI ciblent les co-inhibiteurs, tels que l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (CTLA4) et le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD1) sur les cellules T et d'autres sous-populations de cellules immunitaires, ou bien leurs ligands : le ligand 1 de la mort cellulaire programmée (PDL1) sur les cellules tumorales et diverses cellules immunitaires (Ganesh et al, 2019).

Dans des conditions physiologiques normales, les points de contrôle immunitaires sont cruciaux pour le maintien de l'auto-tolérance (c'est-à-dire la prévention de l'auto-immunité) et aussi moduler la durée et l'amplitude des réponses immunitaires physiologiques dans les tissus périphériques pour protéger les tissus contre les dommages lorsque le système immunitaire réagit à une infection pathogène (De Keukeleire et al, 2021). Ainsi, les ICI empêchent le dysfonctionnement (anergie) et l'apoptose des cellules T conduisant donc à l'activation des lymphocytes T, et à la potentialisation de la destruction cytotoxique des cellules tumorales (Figure 13) (Ganesh et al, 2019).



**Figure 13.** Cibles des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires actuellement approuvés par l'FDA (Ganesh et al, 2019). Actuellement, les ICI ciblant le CTLA4 (ipilimumab®), le PD1 (pembrolizumab® et nivolumab®) et le PDL1 (atezolizumab® et durvalumab®). Le pembrolizumab® et le nivolumab®, ainsi que l'association du nivolumab® et de l'ipilimumab®, sont actuellement approuvés contre les CCR de type dMMR-MSI-H. TCR : récepteurs des cellules T ; CTLA4 : antigène lymphocytaire T cytotoxique 4 ; PDL1 : ligand 1 de mort cellulaire programmée liée à la membrane ; PD1 : récepteur de mort cellulaire programmée 1 ; B7 : les protéines de la famille B7.

Les patients atteints de CCR sont divisés en trois groupes en fonction de leurs charge mutationnelle en instabilité des microsatellites (MSI) : instabilité élevée (MSI-H : microsatellite instability-high), instabilité faible (MSI-L : Microsatellite Instability Low) et microsatellite stable (MSS) (**Kawakami et al, 2015; Nojadeh et al, 2018**). En 2017, la thérapie ciblant les points de contrôle immunitaire a reçu l'autorisation pour le traitement des tumeurs dMMR (deficient Mismatch Repair) fortement mutées qui présentent un déficit dans le système de réparation des mésappariements ou qui présentent des niveaux élevés d'instabilité des microsatellites (MSI-H) (appelées également tumeurs dMMR-MSI-H) (**Ganesh et al, 2019**).

Malgré les nombreuses études avancées et résultats favorables dans le traitement du cancer par ICIs, les effets secondaires restent l'un des défis et des limites de leur utilisation. Les effets indésirables causés par les ICIs sont très fréquents dans la peau, le système gastro-intestinal, les poumons, les reins, le foie et le système nerveux (**Tableau 4**) (**Overman, 2017 ; Le et al, 2017 ; Puzanov et al, 2017 ; Makaremi et al, 2021**). Cependant, ces effets peuvent être contrôlés efficacement par l'immunosuppression induite par les corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs comme l'infliximab® (**Friedman et al, 2016**).

**Tableau 4.** Effets indésirables liés au système immunitaire survenant chez 5 % des patients recevant les ICIs (**Overman, 2017 ; Le et al, 2017 ; Puzanov et al, 2017 ; Makaremi et al, 2021**).

Tissu	Événements indésirables courants liés au système immunitaire
Peau	Éruption, Prurit, Peau sèche
Tube digestif	Diarrhée, Colite, Nausées, Vomissements, Pancréatite/hyperamylasémie, Gastrite/ulcère
Foie	Transaminite, Augmentation de la lipase, Augmentation de l'amylase
Glandes	Maladie thyroïdienne (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie), Hypophysite ; Insuffisance surrénalienne
Reins	Lésion rénale aiguë
Poumons	Pneumopathie interstitielle
Cœur	Myocardite

### III.5. Thérapie ciblée

La thérapie ciblée est un type de traitement du cancer qui cible les protéines qui contrôlent la croissance, la division et la propagation des cellules cancéreuses. Les petites molécules telles que les anticorps monoclonaux, sont les acteurs majeurs de la thérapie ciblée alors que les kinases dépendantes des cyclines (CDK), les tyrosines kinases, les protéasomes et la poly ADP-ribose polymérase constituent les principales cibles moléculaires (Xie et al, 2020). En 2004, le premier agent ciblant le CCR, le cetuximab®, est approuvé par l’FDA suivi par le bevacizumab®. Ensuite, de nouveaux médicaments sont successivement mis sur le marché, et d'autres sont en cours de développement (Pissarra et al, 2020 ; Xie et al, 2020).

#### III.5.1. Traitement ciblant les voies liées à l'EGFR

Les médicaments visant à cibler la voie de l'EGFR comprennent généralement des anticorps monoclonaux anti-EGFR et des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) qui agissent sur les kinases intracellulaires (Figure 14) (Xie et al, 2020) :

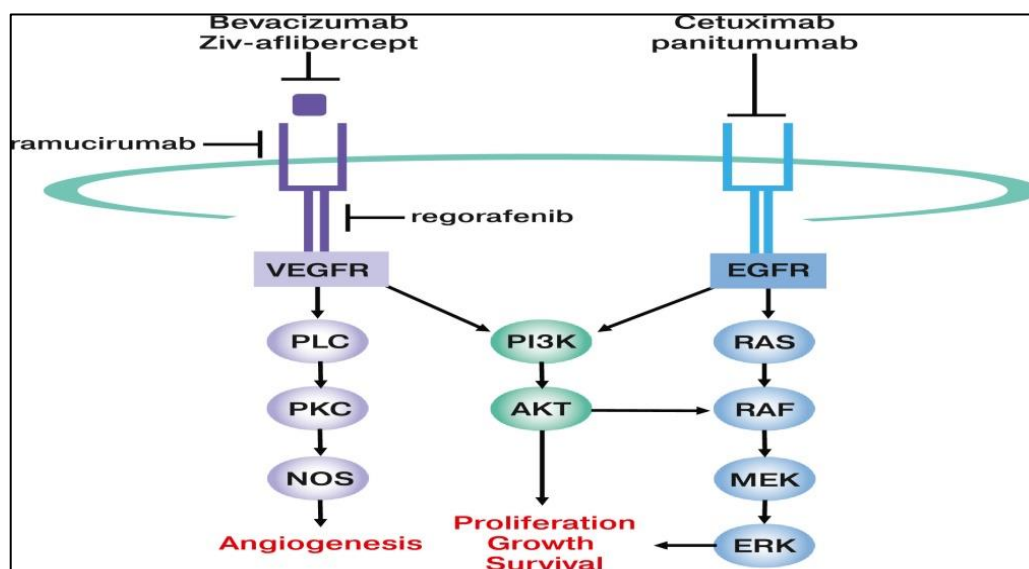
- Cetuximab® : un anticorps (IgG) qui induit l’internalisation et la dégradation de l’EGFR une fois lié à son domaine externe (Xie et al, 2020).
- Panitumumab® : un anticorps monoclonal anti-EGFR. À l’inverse du cetuximab®, il s’agit d’un IgG2 entièrement humain, qui a montré des réactions immunogènes réduites et une affinité et une spécificité élevées pour les récepteurs EGF (El Bali et al, 2021).

#### III.5.2. Traitement ciblant la voie VEGF/VEGFR

Depuis longtemps, le ciblage de la voie angiogénique est considéré comme une approche importante pour le traitement du cancer (El Bali et al, 2021). L'inhibition de la voie de signalisation de VEGF peut être obtenue par des anticorps neutralisants qui se lient aux ligands de VEGF ou bloquent le VEGFR, ou par des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) qui bloquent la signalisation intracellulaire dépendante de VEGFR (Figure 14) (Pissarra et al, 2020) :

- Bevacizumab® : premier médicament anti-VEGF qui a été approuvé par la FDA en 2004 pour le traitement des patients atteints de CCR m, initiant son utilisation comme traitement standard de première intention en association avec la chimiothérapie. Le bevacizumab® est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au VEGF-A, empêchant sa liaison à ses récepteurs (El Bali et al, 2021).

- Aflibercept® : protéine de fusion recombinante qui agit comme un récepteur, se liant au VEGF-A humain, au VEGF-B et au facteur de croissance placentaire (PGF). Il est composé de domaines extracellulaires des récepteurs 1 et 2 du VEGF humain, fusionnés à la partie Fc de l'immunoglobuline humaine (IgG). Il piège les ligands de haute affinité et les empêche de se lier à leurs récepteurs endogènes (El Bali et al, 2021).



**Figure 14.** Représentation schématique des cascades liées au VEGFR et à l'EGFR et les mécanismes d'actions de leurs principaux inhibiteurs (Piawah et Venook, 2019). EGFR : récepteur du facteur de croissance épidermique. VEGFR : récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire.

La thérapie ciblée induit également des effets secondaires, mais par rapport à la toxicité du traitement classique, ils sont moins dangereux (Tableau 5).

**Tableau 5.** Toxicités des traitements ciblés (Zhang et al, 2018 ; Piawah et Venook, 2019).

Classe	Effets toxiques
<b>Inhibiteurs de l'EGFR/inhibiteurs de tyrosine kinase</b>	Éruption acnéiforme, infections paronychiques, fissures cutanées. Réaction d'hypersensibilité ou d'allergie liée à la perfusion, mucosite, hypomagnésémie, hypopotasémie, éruption cutanée. Diarrhée, hypertension, réactions transfusionnelles, hépatotoxicité
<b>Inhibiteurs du VEGF</b>	Hypertension, protéinurie, hémorragie, événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, thromboembolie, accident vasculaire cérébral et insuffisance cardiaque). Perforation gastro-intestinale, diarrhée, syndrome main-pied, encéphalopathie réversible.

# *Chapitre IV*

*Nouvelles approches thérapeutiques du  
cancer colorectal*

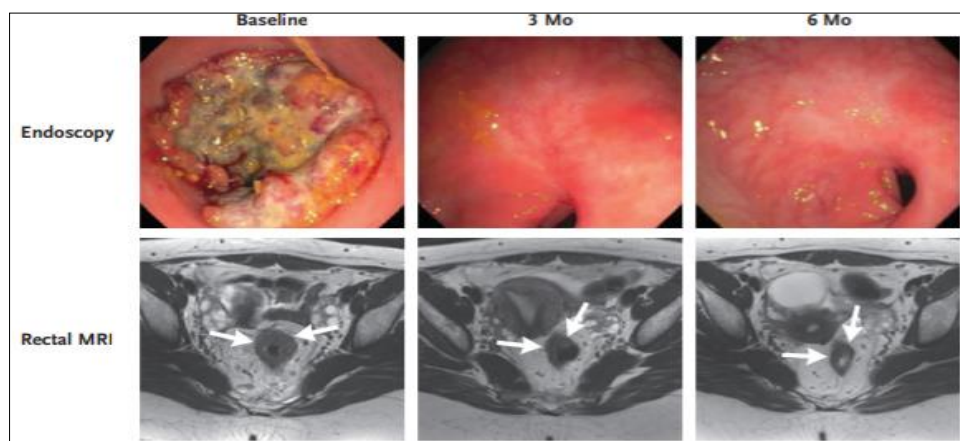


Dans le traitement classique des CCR, la chirurgie associée à la radiothérapie et à la chimiothérapie peut améliorer le taux de survie, mais la toxicité et les effets secondaires affectent la qualité de vie du patient. Par conséquent, il existe un besoin d'options de traitement efficaces et sûres pour améliorer le traitement du CCR. Actuellement, les recherches scientifiques se concentrent sur la thérapie ciblée, l'immunothérapie et la thérapie génique tout en espérant à trouver un traitement définitif pour le cancer colorectal.

#### IV.1. Stratégies thérapeutiques immunologiques

##### IV.1.1. Inhibiteur des points de contrôle immunitaires

Plusieurs études ont prouvées que l'inhibition des points de contrôle immunitaire est un efficace chez les patients atteints d'un CCR dMMR métastatique, avec une réponse durable et survie prolongée (Le et al, 2015 ; Overman et al, 2018 ; André et al, 2020). En se basant sur les données de ces études, Cercek et ses collaborateurs (2022) suggèrent que le blocage du ligand de mort (PD-1) peut être également bénéfique *vis-à-vis* le cancer du rectum de type dMMR localement avancé. Donc, ils ont lancé une étude prospective dans laquelle le Dostarlimab, un anticorps monoclonal anti-PD1, est administré, toutes les 3 semaines pendant 6 mois, à 12 patients atteints d'un adénocarcinome rectal dMMR (stade II/III). Durant le traitement, tous les patients présentent une réponse clinique complète, avec disparition de la tumeur (Figure 15). Au cours de la période de suivi (6 à 25 mois), aucun des patient n'a reçu la chimio-radiothérapie ou subi une intervention chirurgicale, aucune progression ou récurrence n'ont été enregistrées et aucun événement indésirable n'a été signalé.



**Figure 15.** Évolution de la tumeur rectale durant le traitement par le Dostarlimab (Cercek et al, 2022). Les résultats de l'endoscopie et l'IRM (au début de l'étude, après 3 mois puis 6 mois de traitement) montrent une réponse complète par endoscopie, et quasi-complète sur IRM à 3 mois (puis complète après 6 mois).

#### **IV.1.2. Amélioration d'immunothérapie et correction de résistance tumorale**

Ces dernières années, le développement des ICI a révolutionné le domaine du traitement du cancer colorectal. Mais malheureusement, pas toutes les personnes atteintes de CCR bénéficient des ICI. Les CCR dMMR (ou MSI), qui représentent 15 % des CCR, sont plus sensibles et répondent efficacement aux ICI, par rapport aux tumeurs contenant un système de réparation des mésappariements intacte et des microsatellites stables (pMMR : proficient mismatch repair et MSS) ou présentent de faibles niveaux d'instabilité des microsatellites (MSI-L) (pMMR-MSI-L) qui représentent les 85 % restants et qui sont plus résistants (**Galon et Bruni, 2019 ; Ganesh et al, 2019**). Dans ces tumeurs, la faible instabilité génétique et l'absence d'infiltration des lymphocytes T dans les tumeurs sont considérés comme des mécanismes de résistance immunitaire (**Galon et al, 2006, Le et al, 2017**). Il a été suggéré que la combinaison des ICI avec d'autres médicaments ayant des mécanismes d'action différents peut vaincre cette résistance et améliorer leur efficacité dans les CCR pMMR (**Wang et al, 2022**).

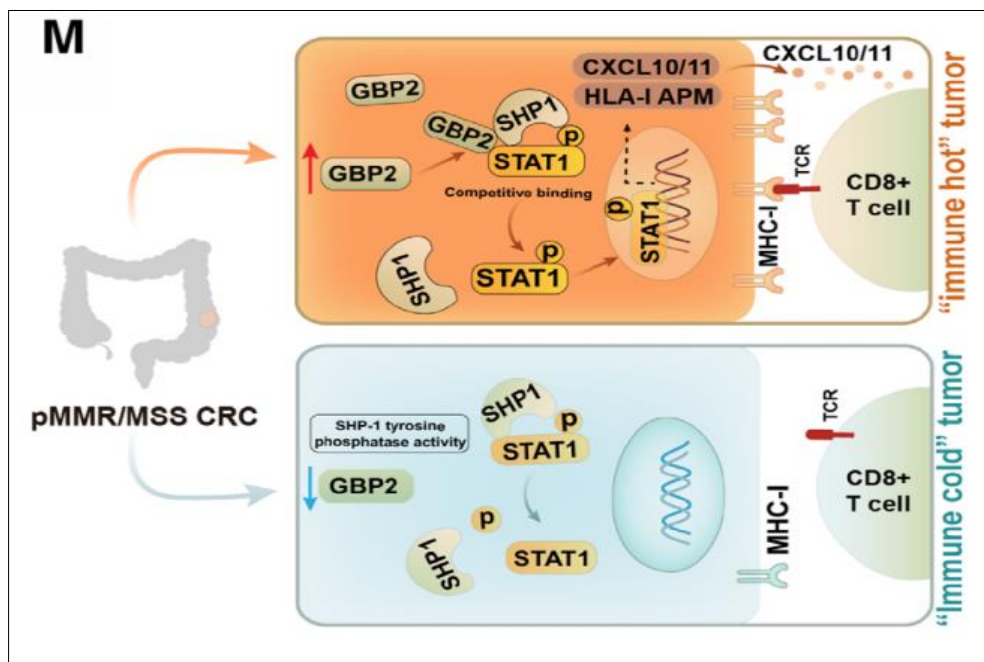
##### **IV.1.2.1. Protéine 2 de liaison au guanylate (GBP2)**

**Wang et ses collaborateurs (2022)** ont classés 1424 patients atteints de CCR pMMR en deux groupes : immunisé et non immunisé. Le groupe immunisé se caractérise par une richesse significative en marqueurs immunitaires, telles que l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), les cellules T8 infiltrées dans la tumeur, l'HLA, les PD1, les chimiokines et la protéine de liaison au guanylate 2 (GBP2 : Guanylate-binding Protein 2). Une forte expression de GBP2 est associée à l'activation de la signalisation d'IFN- $\gamma$  et à l'infiltration des cellules T8 au niveau de la tumeur, alors qu'une faible expression est corrélée à l'agressivité de la maladie et la présence des métastases.

Les données obtenues par **Wang et ses collaborateurs (2022)** suggèrent qu'un traitement par l'IFN- $\gamma$  induit l'expression accrue de la GBP2 de manière significative. Celle-ci favorise la phosphorylation de transducteur de signal et activateur de la transcription 1 (STAT1 : signal transducer and activator of transcription 1) en entrant en compétition avec la phosphatase des cellules hématopoïétiques (SHP1 : SH2-containing Phosphatase 1) pour la liaison à STAT1, active l'expression des chimiokines CXCL10/11 et la présentation des antigènes et augmente l'activation l'infiltration des lymphocytes T cytotoxiques. Cependant, l'inactivation de GBP2 réduit l'infiltration des cellules T8 vers la tumeur et atténue l'efficacité des ICI tels que le PD1, *in vivo* (**Figure 16**) (**Wang et al, 2022**).

#### IV.1.2.2. Intégrine $\alpha\beta6$

L'intégrine  $\alpha\beta6$  est une protéine de surface cellulaire dont l'expression est déterminée par la disponibilité de la sous-unité  $\beta6$  de l'intégrine (ITGB6). Dans les cellules épithéliales normales, elle est exprimée à des niveaux très faibles, mais, cette expression devient très forte au cours du processus cancéreux. Des études montrent que l'intégrine  $\alpha\beta6$  active la prolifération tumorale en activant la signalisation ERK (Extracellular signal-regulated kinase) et la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT : Epithelial-Mesenchymal Transition) (Busenhart et al, 2022).



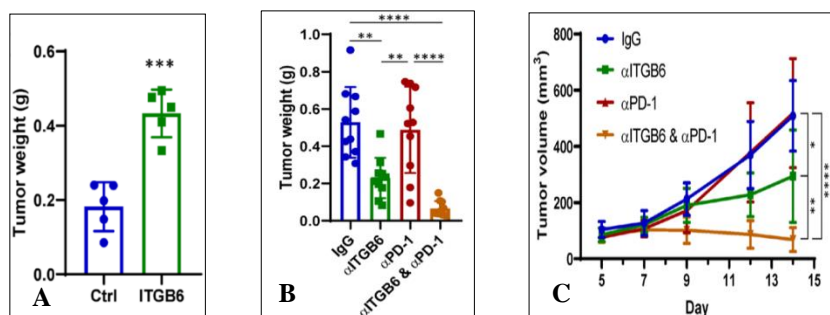
**Figure 16.** Mécanisme d'action possible de la GBP2 sur les lymphocytes T8 cytotoxiques (Wang et al, 2022). A forte quantité, la GBP2 se lie de manière compétitive avec SHP1 à STAT1, favorise la phosphorylation de STAT et stimule l'expression des chimiokines CXCL10/11, de l'APM et de l'HLA. Ces derniers améliorent la réponse immunitaire des lymphocytes T, et améliorent ainsi, la réponse aux anti-PD-1 dans les CCR dMMR.

En plus, l'intégrine  $\alpha\beta6$  est l'un des principaux activateurs physiologiques du facteur TGF- $\beta$ . Ce dernier est connu comme un inhibiteur de la réponse anti-tumorale des lymphocytes T et, par conséquent, un inducteur de la résistance à l'immunothérapie des CCR (Moore et al, 2014 ; Reader et al, 2019). Ainsi, le blocage de la signalisation TGF- $\beta$  via l'inhibition de l'intégrine  $\alpha\beta6$  peut être une prometteuse approche anti-tumorale (Busenhart et al, 2022).

**Busenhart et ses collaborateurs (2022)** ont étudié, *in vitro* et *in vivo*, l'effet de la surexpression d'ITGB6 et de l'utilisation des anticorps anti-intégrine  $\alpha\beta6$  sur la réponse immunitaire tumorale dans le CCR. Leurs résultats démontrent que la surexpression d'ITGB6 provoque une stimulation remarquable de la prolifération tumorale et une résistance aux ICI, en inhibant la réponse immunitaire anti-tumorale méditée par les lymphocytes T cytotoxiques et en activant le TGF- $\beta$  (**Figure 17**).

D'autre part, le traitement par des anticorps anti-intégrine  $\alpha\beta6$  déclenche une puissante réponse immunitaire des lymphocytes T cytotoxiques et réduit la résistance tumorale aux ICI (anticorps anti-PD1) dans les tumeurs surexprimant l'ITGB6, provoquant donc une augmentation de l'efficacité du traitement anti-PD1 (**Figure 17**). La combinaison des ICI avec l'inhibition de l'intégrine  $\alpha\beta6$  améliorera potentiellement la réponse immunitaire anti-tumorale ce qui peut dans les tumeurs pMMR (**Busenhart et al, 2022**).

La signalisation du TGF- $\beta$  est impliquée dans de nombreux processus physiologiques, et son blocage systémique peut conduire à des effets nocifs dans les tissus normaux. Ces effets sont la principale cause de l'efficacité limitée des inhibiteurs du TGF- $\beta$  dans les essais cliniques (**Connolly et al, 2012 ; Akhurst, 2017 ; Huynh et al, 2019**). Ainsi, bloquer cette voie en inhibant l'intégrine  $\alpha\beta6$  responsable de l'activation de TGF- $\beta$  peut être une approche beaucoup plus sûre du fait que la expression accrue de l'intégrine  $\alpha\beta6$  est limitée aux cellules cancéreuses et est indétectable les épithéliums sains (**Busenhart et al, 2022**).



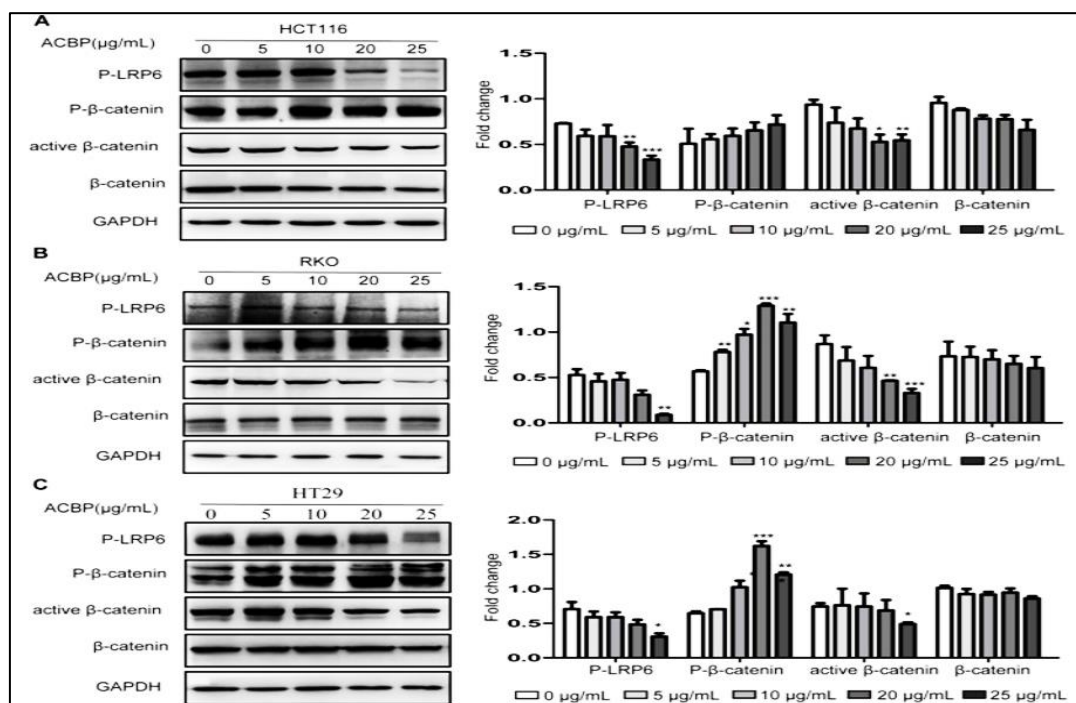
**Figure 17.** Effet de la surexpression d'ITGB6 et du traitement par des anticorps anti-intégrine  $\alpha\beta6$  ( $\alpha$ ITGB6) et/ou anti-PD1 ( $\alpha$ PD1) sur la taille et le poids des tumeurs CCR pMMR *in vivo* (**Busenhart et al, 2022**). (A) Les souris injectées par des cellules CT26 à surexpression d'ITGB6 (groupe ITGB6) ont montré une croissance tumorale accélérée et tumeurs plus grosses et plus lourdes au moment du sacrifice par rapport aux souris injectées par les cellules CT26 à expression normale d'ITGB6 (groupe Contrôle). (B, C) Le traitement par  $\alpha$ ITGB6 seul pendant 12 jours a diminué de manière significative la croissance tumorale alors que le traitement par  $\alpha$ PD-1 seul n'a rien modifié. Cependant, la combinaison  $\alpha$ ITGB6/ $\alpha$ PD-1 a provoqué une réponse immunitaire étonnante avec rétrécissement tumoral. IgG = groupe contrôle traité par anticorps IgG.

## IV.2. Stratégies thérapeutiques ciblées

### IV.2.1. Action sur la voie Wnt/ $\beta$ -caténine

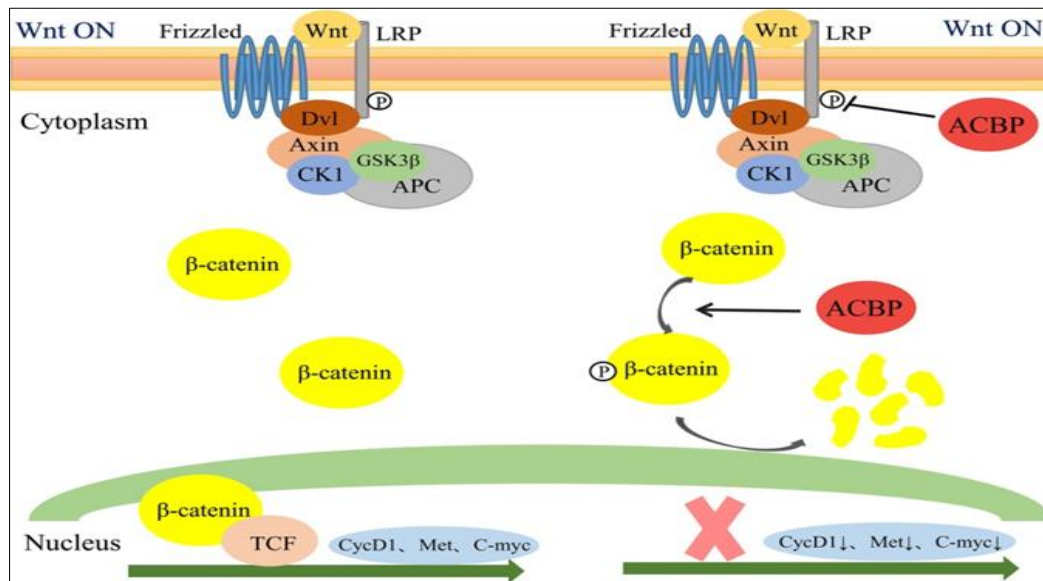
Les peptides bioactifs sont de petites molécules isolées d'animaux, de plantes et de micro-organismes. Ils ont diverses fonctions dans le métabolisme et la régulation physiologique (messagers hormonaux, cytokines, agents antimicrobiens et inhibiteurs de protéases) (Zambonino Infante et al, 1997 ; Schrader, 2018). Ils sont rapidement développés en tant qu'agents anticancéreux qui ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses et sont moins toxiques pour les tissus normaux, ce qui en fait de meilleures alternatives pour le traitement du cancer (Wang et al, 2017 ; Fernández-Tomé et al, 2020).

L'étude de Tong et ses collaborateurs (2021) fournit la première preuve que l'ACBP, un nouveau peptide bioactif de la rate de chèvres, peut inhiber la prolifération des cellules de CCR *in vitro* et *in vivo*, induire leur apoptose, et réduire leur migration en ciblant la voie Wnt/ $\beta$ -caténine. Les données obtenues montrent que l'ACBP exerce un effet anticancéreux par la suppression de la phospho-LRP6 (Protéine liée au récepteur LDL) et la stimulation de la phospho- $\beta$ -caténine de manière dose-dépendante dans les cellules CCR (Figure 18).



**Figure 18.** Effet d'ACBP sur la voie Wnt/ $\beta$ -caténine (Tong et al, 2021). L'ACBP inhibe la voie Wnt/ $\beta$ -caténine dans les cellules HCT116 (A), RKO (B), HT29 (C). Les cellules sont traitées par l'ACBP (0-25 $\mu$ g/mL) pendant 24 h. Les résultats représentent la moyenne et l'écart-type : \*P < 0,05, \*\*P < 0,01, \*\*\*P < 0,001.

En fait, la présence de la phospho- $\beta$ -caténine entraîne une instabilité de la  $\beta$ -caténine, alors que la phospho-LRP6 recrute l'axine sur la membrane et active donc la signalisation *via* la  $\beta$ -caténine (Yost et al, 1996 ; Zeng et al, 2005 ; Hwang et al, 2016 ; Agajanian et al, 2019). De ce fait, l'inhibition de la phospho-LRP6 et la stimulation de la phospho- $\beta$ -caténine par l'ACBP peuvent faciliter la dégradation de la  $\beta$ -caténine, retarder son accumulation nucléaire, et entraîner finalement l'inhibition de l'expression des oncogènes cyclineD1, met, et c-myc (Figure 19) (Tong et al, 2021).



**Figure 19.** Mécanisme d'action possible de l'ACBP dans la suppression de la voie de signalisation canonique Wnt dans le cancer colorectal (Tong et al, 2021).

#### IV.2.2. Action sur la voie TGF- $\beta$

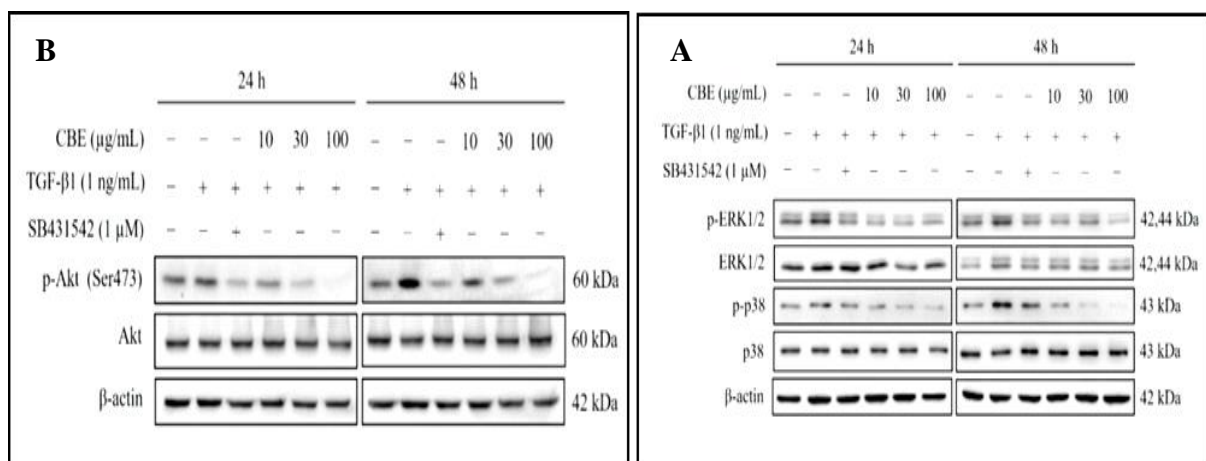
*Cinnamomum bejolghota* (Figure 20) est l'une des plantes médicinales utilisées dans la médecine traditionnelle thaïlandaise. De nombreuses études ont rapporté les activités biologiques exercées par l'extrait de *C. bejolghota* : activité antidiabétique, antioxydante, antibactérienne, antifongique (Gogoi et al, 2014 ; Atiphasaworn et al, 2017) et même anticancéreuse (Rao et al, 2020). Ces actions thérapeutiques peuvent être attribuées aux différents métabolites secondaires actifs contenus dans l'écorce de *C. bejolghota*, notamment le terpinéol, le linalol, le pcyène, le cinnamaldéhyde (Atiphasaworn et al, 2017).

Kittiwattanokhun et ses collaborateurs (2022) ont étudié pour la première fois les effets de l'extrait d'écorce de *C. bejolghota* (CBE) sur les métastases cancéreuses et la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) induite par le TGF- $\beta$ 1 dans la lignée cellulaire LoVo (lignée d'adénocarcinome colorectal humain).



**Figure 20.** *Cinnamomum bejolghota* (Wikiwand.com).

**Kittiwattanokhun et ses collaborateurs (2022)** montrent que le traitement de la lignée cellulaire LoVo (adénocarcinome colorectal humain) par le CBE réduit l'EMT induite par le TGF- $\beta$ 1 *via* la voie indépendante de Smad. Le CBE diminue l'expression des facteurs de transcription (Slug, Snail et TCF8/ZEB1), bloque la phosphorylation d'ERK1/2, p38 et Akt, la phosphorylation et la translocation nucléaire de Smad2/3 (**Figure 21**).



**Figure 21.** Effet du CBE sur l'EMT induite par le TGF- $\beta$ 1 *via* la voie indépendante de Smad dans les cellules LoVo (**Kittiwattanokhun et al, 2022**). Les cellules sont prétraitées par le CBE. Après incubation, les cellules sont traitées par TGF- $\beta$ 1 pendant 24. (A) Analyse Western blot des protéines de la voie de signalisation MAPK : p-ERK1/2, ERK1/2, p-p38 et p38. (B) Analyse Western blot des protéines de la voie de signalisation Akt : p-Akt et Akt. La  $\beta$ -actine est utilisée comme contrôle.

En fait, l'activation d'EMT joue un rôle primordial dans la progression du cancer et les métastases grâce à divers facteurs de transcription (Slug, Snail et la protéine TCF8/ZEB1) stimulés par le TGF- $\beta$ 1 *via* la voie indépendante de Smad (**Brabletz et al, 2018**). D'autre part, l'EMT induite par le TGF- $\beta$ 1 peut être activée par la voie MAPKines et la voie de la protéine kinase B (Akt) (**Wendt et al, 2009**).

### IV.2.3. Action sur la voie EGFR/Akt

*Scaphium affine* (SAE) (**Figure 22**) est une plante médicinale douée des effets antiulcéreux, antioxydants et anti-inflammatoires (**Dhage et al, 2013 ; Opping et al, 2018**). Elle est étudiée par **Kawk et al, (2021)** afin de vérifier l'efficacité de son l'extrait éthanolique sur l'anoïkis (forme d'apoptose causée par une perte d'adhérence) médiées par la voie EGFR/Akt. L'étude est réalisée sur des cellules HCT116, et *in vivo* à l'aide d'un modèle de xénogreffe de cancer colorectal humain HCT116 chez des souris.



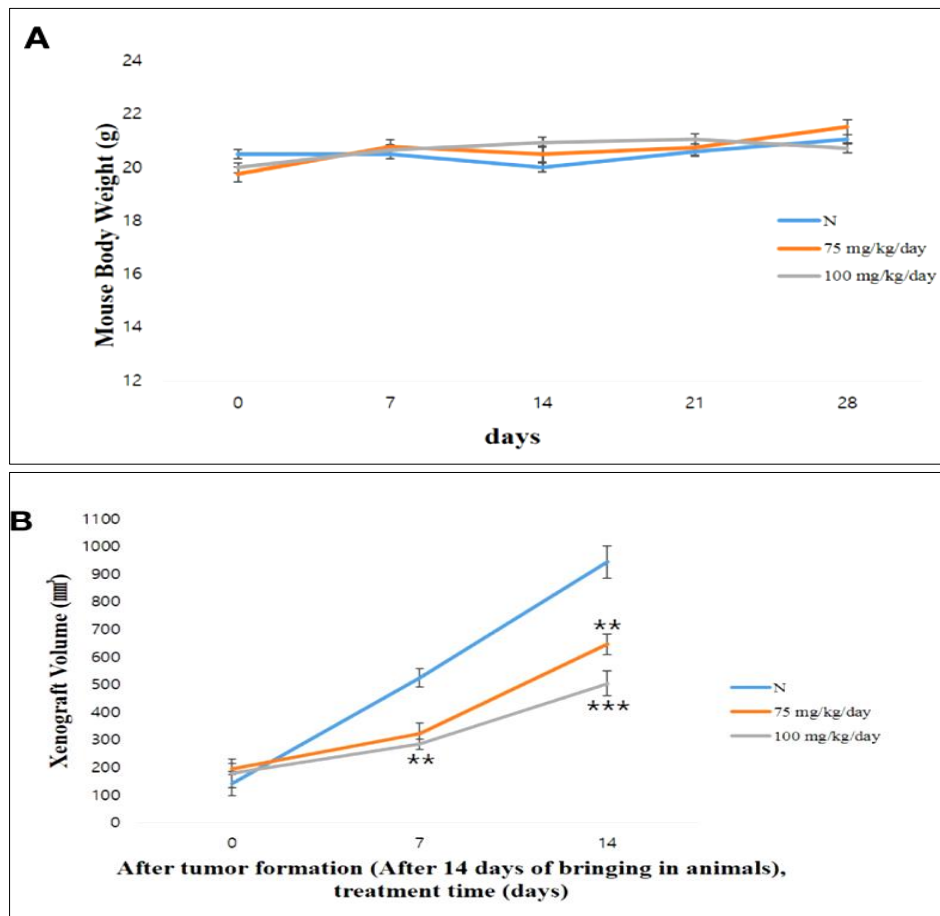
**Figure 22.** *Scaphium affine* (Yang et al, 2016)

Les données de **Kawk et ces collaborateurs** montrent que la SAE exerce un effet anticancéreux du cancer colorectal. Cytotoxicité sélective a été observée dans les cellules cancéreuses colorectales, avec une plus grande cytotoxicité démontrée dans la lignée cellulaire HCT116. L'induction d'Anoïkis par la voie EGFR/Akt dans les cellules cancéreuses colorectales HCT116. Il a été observé que l'EGFR, la cavéoline-1 et la Src (un transducteur de signalisation) étaient inhibées par la SAE, ce qui entraînait la perte d'adhésion et la perturbation de la transduction du signal, entraînant l'inactivation des Akt directement impliqués dans la croissance et la prolifération cellulaire (**Kawk et al, 2021**).

En outre, le suppresseur de tumeur p53 a été observé comme étant augmenté, tandis que Bcl-2 (qui maintient le potentiel de la membrane mitochondriale) s'est avéré être supprimé, et Bak (qui augmente la perméabilité de la membrane mitochondriale) a été augmenté (**Kawk et al, 2021**). De plus, une augmentation de la caspase 3 clivée, une forme activée de la caspase 3, et une diminution de la pro-caspase 3, une forme inactivée, ainsi qu'une fragmentation de la PARP (poly (ADP-ribose) polymérase) (qui répare l'ADN) ce qui a entraîné une



augmentation de la PARP clivée (Paoli et al, 2013 ; Green et Kroemer, 2004 ; Weber, 2016). En conséquence, l'expression des facteurs inducteurs d'anoïkis identifiés a montré une tendance à augmenter ou à diminuer avec la SAE de manière dose-dépendante) (Figure 23).



**Figure 23.** Effet de SAE sur la croissance tumorale *in vivo* (Kawk et al, 2021). (A) Mesure du poids corporel. (B) Mesure de la taille de la tumeur. Les groupes traités par SAE (75 ou 100 mg/kg/jour) sont comparés aux groupes contrôle (N). \*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001. NS, non significatif.

### IV.3. Stratégies thérapeutiques basées sur la thérapie génique

Le cancer est de loin la maladie la plus fréquemment traitée par la thérapie génique, où 64,6 % des essais de la thérapie génique portent sur le traitement du cancer (Lundstrom, 2018). La thérapie génique est basée sur l'incorporation du matériel génétique spécifique (gènes, segments de gènes ou oligonucléotides) dans des cellules tumorales ou normales pour éliminer ou réduire la charge tumorale en tuant directement les cellules par immunomodulation ou en corrigeant les défauts génétiques pour inverser l'état malin. Elle peut être également utilisée pour améliorer la résistance aux traitements anticancéreux conventionnels (Weichselbaum et al, 1997 ; Wirth et al, 2013).

Les thérapies géniques agissent par différents mécanismes : le remplacement des gènes défectueux par les gènes non altéré, l'inactivation des oncogènes ou l'insertion d'un nouveau gène thérapeutique (**Templeton, 2008**). Généralement, le matériel génétique est administré directement dans l'organe cible (*in vivo*) ou utilisé pour modifier des cellules prélevées de l'hôte qui sont ensuite ré-administrées (*ex vivo*) (**Colella et al, 2018**). Quel que soit la technique appliquée, l'introduction du matériel génétique étranger (ARN ou ADN) dans la cellule hôte nécessite des vecteurs. Ceux-ci peuvent être viraux tel que les rétrovirus, les adénovirus (Ads) et les virus adéno-associés, ou non viraux comme les liposomes et les polymères cationiques (**Bulcha et al, 2021**).

#### **IV.3.1. Thérapie pro-médicamenteuse enzymatique**

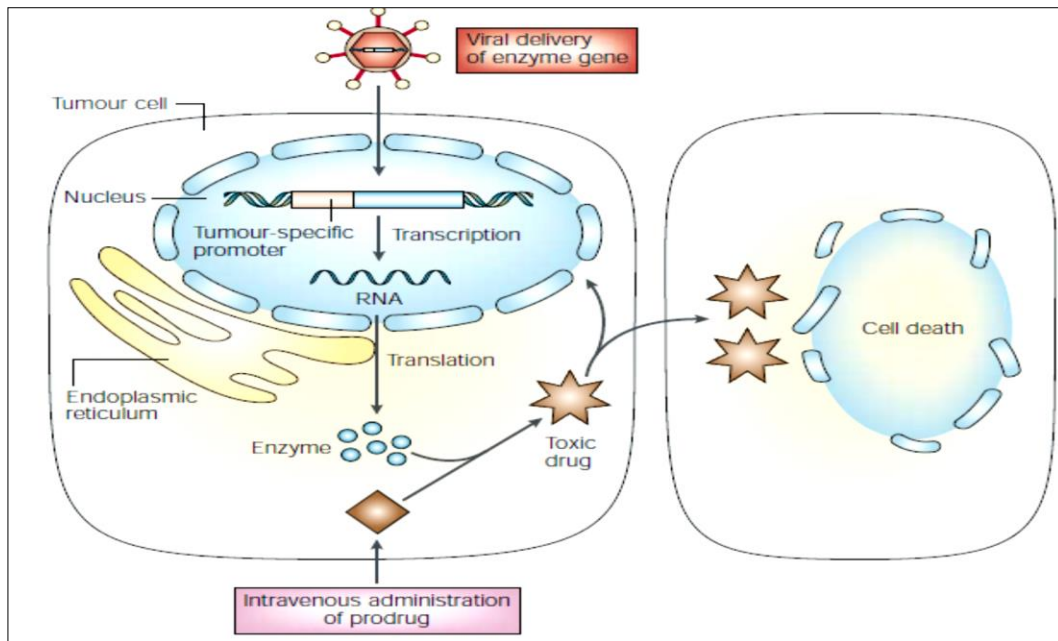
Les systèmes de pro-médicaments enzymatiques sont des alternatives à la chimiothérapie classique qui visent à localiser les effets toxiques sur les cellules tumorales tout en évitant les cellules normales. Il s'agit d'un transfert du gène, généralement *via* un vecteur viral, pour exprimer des enzymes virales, bactériennes ou fongiques dans les cellules tumorales. Ces enzymes peuvent convertir un pro-médicament inactif en un métabolite toxique, entraînant la mort des cellules tumorales (**Figure 24**). Néanmoins, le principal obstacle est l'efficacité limitée du transfert du gène vers le site tumoral (**Palmer et al, 2002**). Pour cela, le potentiel préclinique de trois systèmes pro-médicaments enzymatiques pour le traitement du CCR ont été étudié (**Green et al, 1997 ; Rogulski et al, 1997 ; Chung-Faye et al, 2001**).

##### **IV.3.1.1. Système *Herpes simplex*-Thymidine kinase /Ganciclovir (HSV-TK/GCV)**

La thymidine kinase du virus *Herpes simplex* (HSV-TK) phosphoryle le ganciclovir (GCV) pour produire du phospho-ganciclovir. Celui-ci subit un métabolisme supplémentaire par les kinases cellulaires et inhibe la synthèse d'ADN d'une manière compétitive *vis-à-vis* le d-GTP. *In vivo*, ce système induit une régression complète de la tumeur si l'expression du gène TK est présente dans 9 % seulement des cellules du cancer colorectal (**Link et al, 1997**).

##### **IV.3.1.2. Système Cytosine désaminase/5-fluorocytosine (CD/5-FC)**

La cytosine désaminase (CD) bactérienne ou fongique est capable de convertir la 5-fluorocytosine (5-FC, largement utilisé en clinique comme agent antifongique non toxique), en 5-fluorouracile (5-FU, un des agents chimiothérapeutiques les plus efficaces envers le cancer colorectal). La CD fongique s'avère plus efficace par rapport à son homologue bactérien (**Huber et al, 1994 ; Cristal et al, 1997**).



**Figure 24.** Thérapie pro-médicamenteuse enzymatique (Kerr, 2003). Un adénovirus codant pour le gène d'une enzyme, capable de convertir un pro-médicament inactif en une espèce cytotoxique puissante, est utilisé comme vecteur viral pour transfecter les cellules tumorales.

#### IV.3.1.3. Système Nitroréductase/CB1954

La nitroréductase peut convertir le pro-médicament CB1954 en un agent alkylant bifonctionnel hautement toxique. Ce dernier est capable de créer un pont entre les deux brins d'ADN et d'induire l'apoptose et la nécrose des cellules cancéreuses (Green et al, 1997). (Palmer et al, 2002).

#### IV.3.2. Correction et édition des gènes

L'édition génétique dans les cellules tumorales est une approche logique dans le traitement du cancer parce qu'elle est basée sur la compréhension du processus cancérigène. Une telle correction ou édition dans les cellules malignes est capable de déclencher l'apoptose et arrêter de la progression tumorale. Elle inclut la correction du gène suppresseur, la suppression d'un oncogène, et le système CRISPR/Cas9 (Palmer et al, 2002).

##### IV.3.2.1. Correction du gène suppresseur p53

L'administration du p53 sauvage délivré par un adénovirus à des patients présentant des métastases colorectales hépatiques induit un effet antiprolifératif et peut entraîner une augmentation de la survie après administration intratumorale. Ce traitement est bien toléré jusqu'à la dose maximale de  $2,5 \times 10^{11}$  particules virales (Harris et al, 1996).

#### IV.3.2.2. Correction de l'oncogène K-RAS

**Van Etten et ses collaborateurs (2002)** ont étudié l'efficacité de la correction génétique de métastase hépatique de CCR avec un gène K-RAS muté. Ils ont trouvé que l'administration artérielle hépatique d'un adénovirus contenant un gène codant pour un anticorps intracellulaire spécifique de K-RAS muté a induit une régression significative de la tumeur (**Van Etten et al, 2002**).

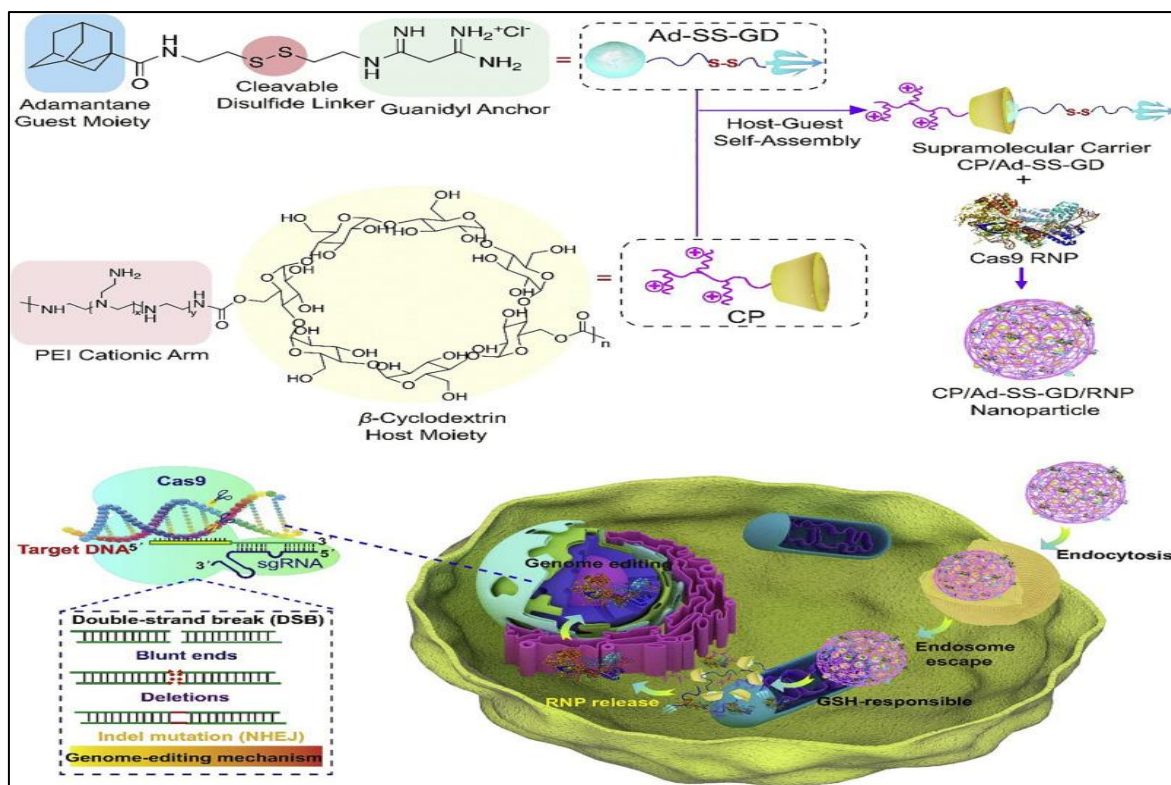
#### IV.3.2.3. Edition génétique des mutations des CRC par le système CRISPR/Cas9

Le système CRISPR/Cas9 (clustered, regularly interspaced, short palindromic repeats, ou courtes répétitions en palindrome regroupées et régulièrement espacées/Cas9, nucléase bactérienne) devient un outil puissant d'édition génétique afin de corriger les anomalies génétiques. Le CRISPR/Cas9 reconnaît des séquences d'ADN spécifiques *via* son ARN guide (sgARN), crée des cassures double brin spécifiques au site *via* la nucléase Cas9 et entraîne la perturbation des gènes ciblés (**Koonin et al, 2017**).

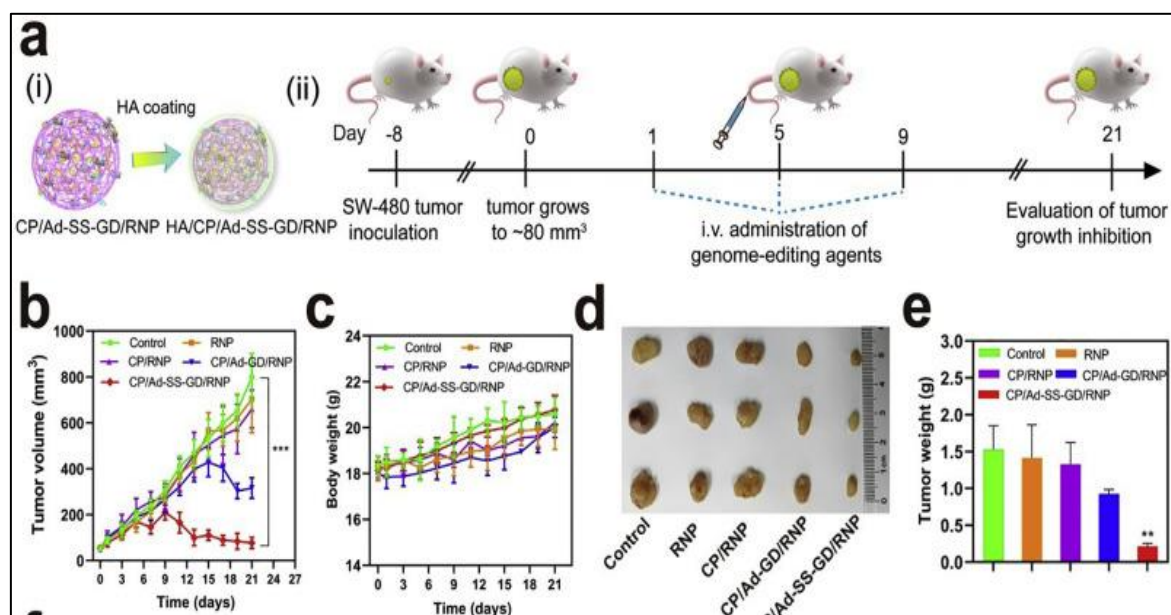
#### IV.3.2.4. Edition génétique des mutations des CRC par le système CP/Ad-SS-GD/Cas9/RNP

En 2020, **Wan et ses collaborateurs** veulent prouver l'efficacité d'un nouveau système d'édition génétique : CP/Ad-SS-GD/Cas9/RNP. Dans leur étude, le polymère supramoléculaire CP/Ad-SS-GD (CP =  $\beta$ -cyclodextrine et polyéthylèneimine, Ad-SS-GD = groupe guanidyle et adamantine liés par une liaison disulfure) délivre la Cas9/RNP (ribonucléoprotéine) dans les cellules cancéreuses SW480 afin de désactiver l'oncogène K-RAS (**Figure 25**) (**Wan et al, 2020**).

Ils prouvent que la désactivation du gène KRAS muté dans les cellules CCR par cette stratégie induit l'apoptose et inhibe significativement la croissance tumorale. De même, le traitement par HA/CP/Ad-SS-GD/RNP (CP/Ad-SS-GD/RNP enveloppé par l'acide hyaluronique) inhibe efficacement la croissance tumorale *in vivo* (souris porteuses de tumeurs SW480) (**Figure 26**). Cette puissante activité anti-tumorale d'HA/CP/Ad-SS-GD est principalement attribuée à la libération efficace du Cas9/RNP et donc la désactivation génomique efficace du KRAS muté (**Wan et al, 2020**).



**Figure 25.** Illustration schématique de la préparation du système CP/Ad-SS-GD/Cas9/RNP et la délivrance intracellulaire de Cas9/RNP (Wan et al, 2020).



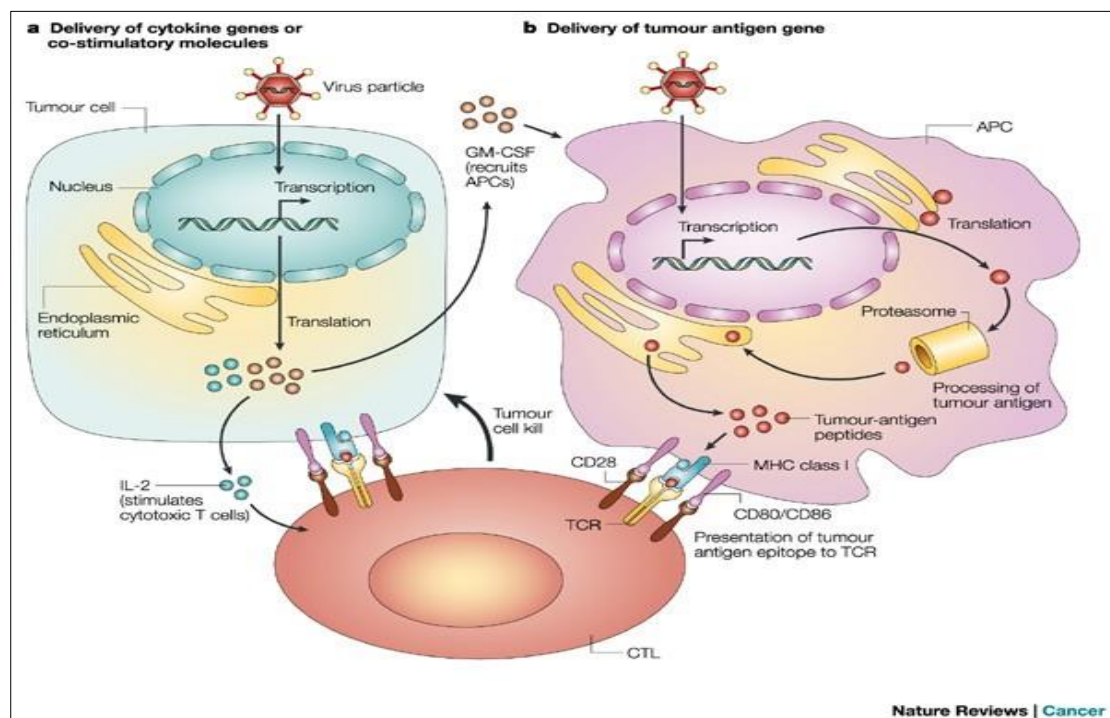
**Figure 26.** Efficacité thérapeutique d'HA/CP/Ad-SS-GD/Cas9/RNP ciblant le KRAS muté *in vivo* (Wan et al, 2020). Les souris BALB/c avec des xénogreffes SW480 sont traitées avec diverses formulations. (a) (i) revêtement HA pour CP/Ad-SSGD/Cas9/RNP. (ii) administration du complexe. (b) Modifications des volumes tumoraux. (c) Changements du poids corporel. (d) Tissus tumoraux disséqués de souris BALB/c après le dernier traitement. (e) Poids des tumeurs ont été mesurés après le dernier traitement.

### IV.3.3. Thérapie immunogène

La thérapie immunogène basée sur l'immuno-stimulation a montré un potentiel exceptionnel dans le traitement du cancer. Elle vise à renforcer et stimuler la réponse immunitaire (cellulaire ou humorale) du patient contre le développement des tumeurs. Elle comprend généralement la livraison des gènes codants pour des cytokines lymphoprolifératives et d'antigènes tumoraux, et tente d'améliorer l'immunogénicité des tumeurs (**Figure 27**) (**Palmer et al, 2002**).

#### IV.3.3.1. Utilisation de l'HLA pour stimuler la réponse des lymphocytes T

Quelques données montrent que l'injection d'un plasmide codant pour l'HLA-B7 directement dans les nodules métastatiques hépatiques du CCR, stimule la réponse des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) spécifiques au HLA-B7, dans environ 50 % des patients (**Ferlary et al, 1993**).

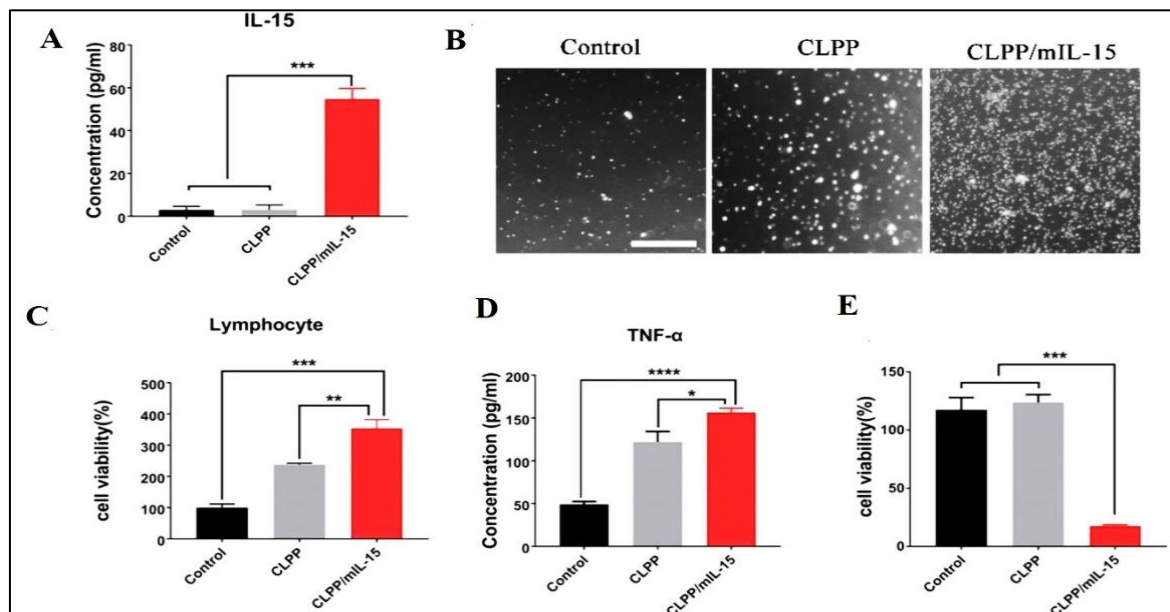


**Figure 27.** Thérapie immunogénétique du CCR (**Kerr, 2003**). Elle implique la stimulation du système immunitaire cellulaire pour reconnaître et détruire les cellules cancéreuses. **A.** Transfection de cellules tumorales isolées avec des gènes codant pour une variété de cytokines ou des molécules co-stimulatrices. Les gènes transfectés augmentent l'immunogénicité des cellules tumorales qui présentent des antigènes spécifiques à la tumeur, et augmentent la probabilité de générer une réponse des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) spécifiques à la tumeur. **B.** Transfection de cellules présentatrices d'antigène (CPA) avec un gène codant pour un antigène spécifique de la tumeur (CEA), qui est présenté par CMH de classe I aux CTL spécifiques de l'antigène *via* TCR. Les CTL stimulés peuvent chercher et détruire les cellules tumorales résiduelles exprimant le CEA.

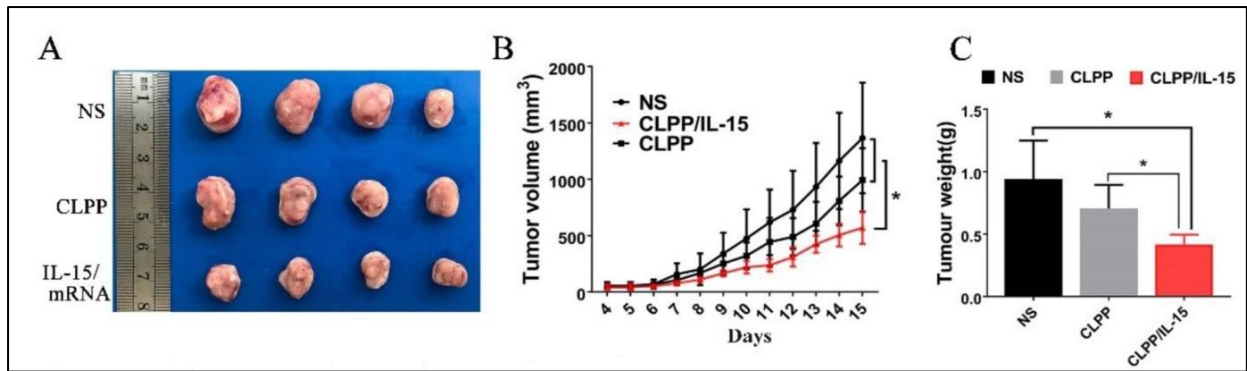
### IV.3.3.2. Utilisation de cytokine pour stimuler la réponse des lymphocytes T

Les cytokines jouent un rôle important dans la coordination de la réponse immunitaire. Par conséquent, l'insertion de gènes codant pour des cytokines présente une stratégie potentielle pour augmenter l'immunogénicité des tumeurs (Conry et al, 2000). L'interleukine 15 (IL-15) est reconnue comme un facteur de croissance des lymphocytes T (Guo et al, 2017). Il régule l'activation, la prolifération, la survie et la cytotoxicité des NK, des cellules B et T, augmentant ainsi la production de cytokines comme le TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ) (Marcais et al, 2014 ; Xiao et al, 2019).

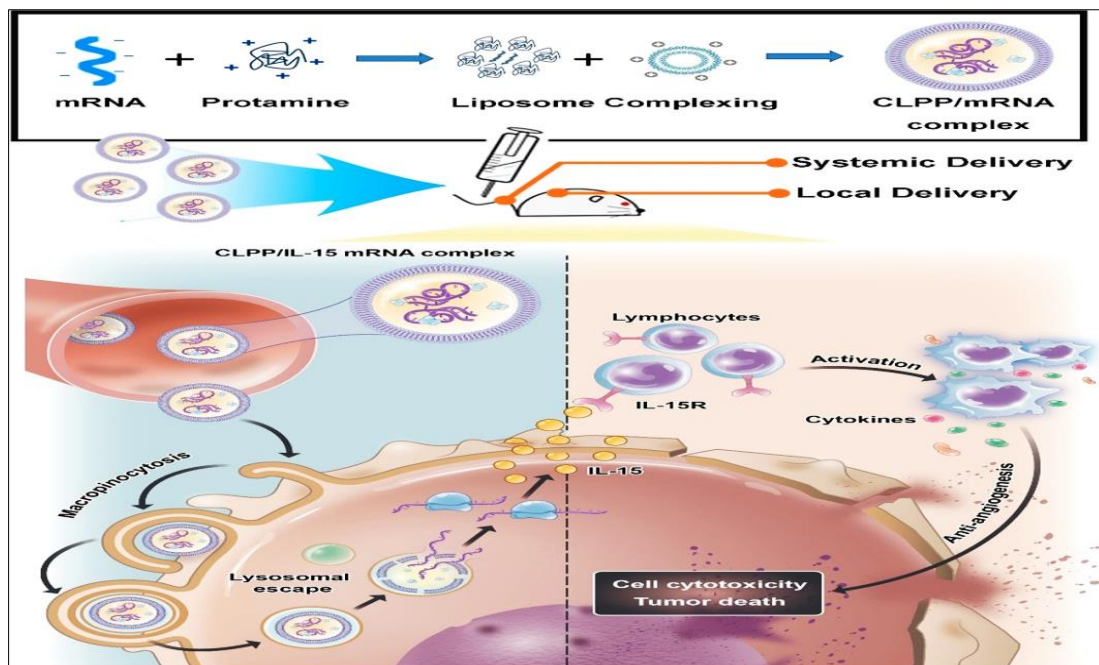
Lei et ses collaborateurs (2020) évaluent le potentiel thérapeutique immunogénique de polymère CLPP (protamine-liposome-cationique) qui délivre l'ARNm codant pour IL-15 dans les cellules CCR C26. Ils prouvent que le complexe CLPP/mIL-15 favorise l'expression sécrétoire de cytokine IL-15 dans cellules C26 en activant les lymphocytes et déclenchant la libération de TNF- $\alpha$  (Figures 28). D'autre part, ils démontrent le potentiel thérapeutique du complexe CLPP/mIL-15 administré *in vivo* (souris porteuse de CCR C26) (Figures 29 et 30) (Lei et al, 2020).



**Figure 28.** Effets antitumoraux du complexe CLPP/mIL-15, *in vitro* (Lei et al, 2020). (A) Concentration d'IL-15 dans la culture cellulaire C26. (B) Prolifération des lymphocytes après stimulation par le surnageant de culture des cellules C26. (C) Activation des lymphocytes T. (D) Niveau de TNF- $\alpha$  dans le surnageant des lymphocytes. (E) Prolifération cellulaire des cellules C26 était évidemment inhibée par la cytotoxicité médiée par les lymphocytes.



**Figure 29.** Effet du complexe CLPP/mIL-15 sur la xénogreffe sous-cutanée C26, *in vivo* (Lei et al, 2020). (A) Tumeurs prélevées. (B) Courbes de croissance tumorale. (C) Poids moyen des tumeurs prélevées.



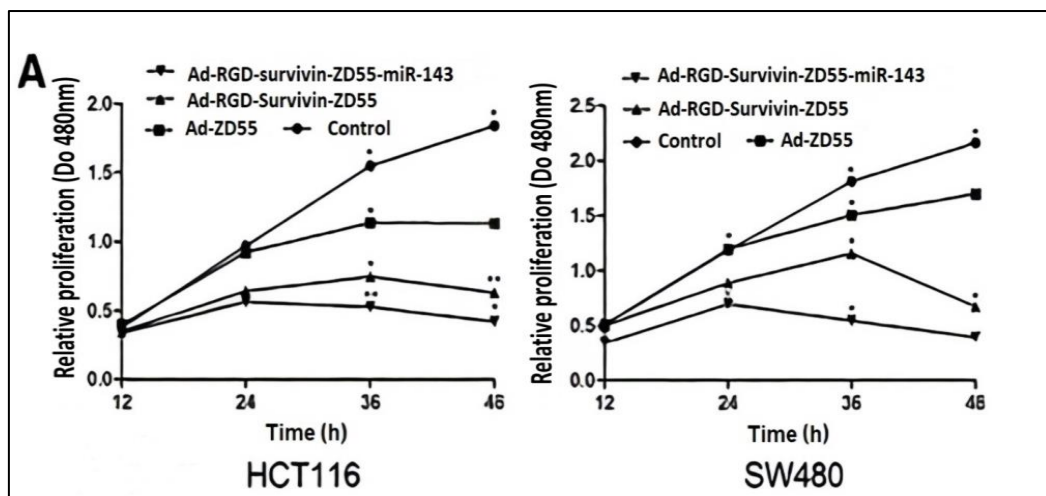
**Figure 30.** Action du complexe CLPP/ARNm de l'IL-15 sur les cellules cancéreuses (Lei et al, 2020). Le complexe CLPP/ARNm de l'IL-15 favorise l'expression sécrétoire de l'IL-15 en stimulant les lymphocytes, en déclenchant donc un processus anticancéreux.

#### IV.3.4. Thérapie par des virus génétiquement modifiés

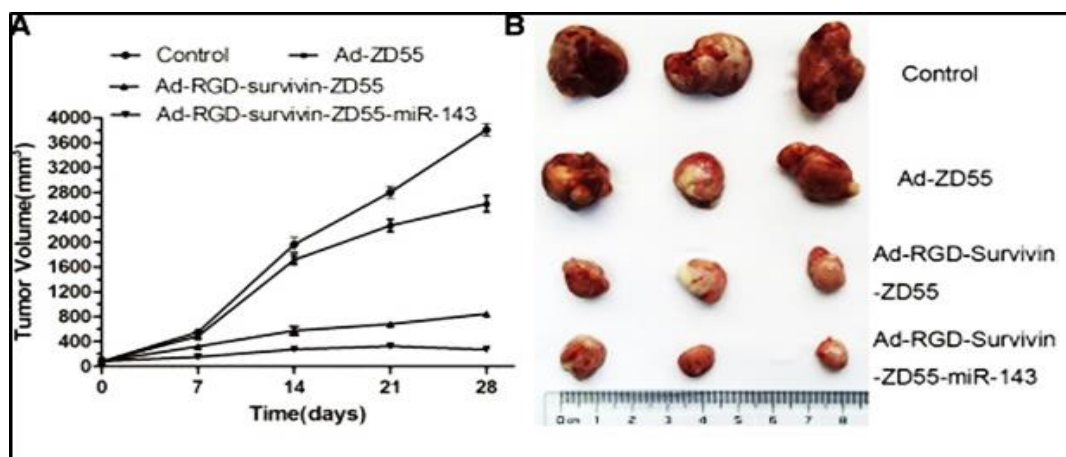
Cette technique est basée sur l'utilisation des virus oncolytiques génétiquement modifiés pour infecter spécifiquement les cellules tumorales et provoquer leur lyse (Chiocca et Smith, 2000 ; Mizuguchi et al, 2001). L'adénovirus (Ad) est le plus utilisé dans les applications de la thérapie génique, car il a une efficacité de transduction élevée et une expression génique élevée (Crystal, 2014).



En 2020, Luo et ses collaborateurs ont étudié, *in vivo* et *in vitro*, les effets antitumoraux d'adénovirus oncolytique Ad-RGD (Arg-Gly-Asp)-Survivin-ZD55-miR-143 porteur du gène miR-143 (petits ARN non codants qui régulent l'expression des gènes en liant l'ARNm, provoquant son dégradation et l'inhibition de sa traduction) (Pekow et al, 2015). Leurs résultats démontrent que la surexpression de miR-143 inhibe la prolifération cellulaire, supprime la migration et l'invasion cellulaires, bloque le cycle cellulaire en G1, induit l'apoptose et diminue l'expression des protéines PARP-1 (poly (ADP-ribose) polymérase-1) et KRAS *in vitro* dans les cellules CCR (HCT116 et SW480) (Figure 31) et *in vivo* (souris porteuses de tumeurs HCT116) (Figure 32).



**Figure 31.** Effet antitumoral des adénovirus recombinants *in vitro* (Luo et al, 2020). (A) Effet des adénovirus recombinants sur la prolifération cellulaire dans les cellules HCT116 et SW480 par dosage MTT.



**Figure 32.** Effet antitumoral des adénovirus recombinants *in vivo* (Luo et al, 2020). (A) Ad-RGD-Survivin-ZD55-miR-143 inhibe la croissance des tumeurs de xéno greffe HCT116. (B) Tumeurs de souris traitées par virus recombinants et témoins.

# *Conclusion*

## Conclusion

Le cancer colorectal est l'un des principaux problèmes de santé dans le monde en raison de sa prévalence et son taux de mortalité élevés. Mais, si le diagnostic est précoce, le CRC est l'un des types de cancer les plus guérissables.

Pour traiter un CCR, les techniques standards (chirurgie, chimiothérapie, et radiothérapie) peuvent être utilisés seuls ou combinés. Cependant, ces traitements ont de nombreux effets secondaires en raison de leur non-spécificité et cytotoxicité même envers les cellules normales. Il est donc crucial de trouver des traitements alternatifs, plus spécifiques et plus efficaces, basées sur la compréhension des mécanismes moléculaires liés à la carcinogenèse. Les thérapies immune, ciblé et génique représentent les nouvelles thérapies intéressantes pour traiter le CCR.

L'immunothérapie anticancéreuse consiste à utiliser le système immunitaire du patient pour combattre les cellules cancéreuses. Elle surmonte de la question de la spécificité qui est le problème majeur en chimiothérapie et radiothérapie. Les cellules normales dépourvues d'antigènes cancéreux ne sont pas affectées. L'utilisation des ICIs en CCR a révolutionné le domaine d'immunothérapie cependant l'exploitation combinatoire des molécules comme GBP2 et ITGB6 pour résoudre le problème des types résistants semble être prometteuse.

Tout comme l'immunothérapie, la thérapie ciblée est également un traitement spécifique. Elle agit à différents niveaux cellulaires et cible des molécules spécifiques : sur des facteurs de croissance, leurs récepteurs, des molécules traductrices de signal, etc. Le ciblage des voies de signalisation (Wnt/ $\beta$ -caténine, TGF- $\beta$ , EGFR) était et reste le premier intérêt pour l'interruption du développement du cancer colorectal au niveau local et diffus.

La thérapie génique est basée sur l'incorporation du matériel génétique spécifique dans la tumeur pour éliminer ou réduire la charge tumorale en tuant directement les cellules cancéreuses par immuno-modulation ou en corrigeant les défauts génétiques. Elle comprend 4 stratégies : l'édition génomique par CRISPR/Cas9, la thérapie immunogénique par cytokine, la thérapie par des virus génétiquement modifié, la thérapie pro-médicamenteuse enzymatique dans le CCR.

Mais, et malgré ces progrès, plusieurs recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre la carcinogenèse des CCR, trouver de nouvelles options thérapeutiques et, par conséquent, améliorer la vie des patients à long terme.

*Références*  
*bibliographiques*

**Actuscimed.** Options en chimiothérapie chez des patients âgés et frêles avec un cancer du côlon métastasé (MRC FOCUS2): un essai factoriel randomisé ouvert. novembre 2012. <https://www.actuscimed.com/2011/05/options-en-chimiotherapie-chez-des.html>

**Agajanian, M. J., Walker, M. P., Axtman, A. D., Ruela-de-Sousa, R. R., Serafin, D. S., Rabinowitz, A. D., & Major, M. B.** (2019). WNT activates the AAK1 kinase to promote clathrin-mediated endocytosis of LRP6 and establish a negative feedback loop. *Cell reports*, 26(1), 79-93.

**Ahmad, R., Singh, J.K., Wunnava, A., Al Obeed, O., Abdulla, M. and Srivastava, S.K.** (2021). Emerging trends in colorectal cancer: dysregulated signaling pathways. *International Journal of Molecular Medicine*, 47(3), 1-1.

**Ahmad, S. S., Duke, S., Jena, R., Williams, M. V., & Burnet, N. G.** (2012). Advances in radiotherapy. *British Medical journal*, 345.

**Ait-Younes, S.** (2009). *Cancers colorectaux étude anatomo-clinique et facteurs histopronostiques* [Thèse de doctorat, Université d'Alger 1- Faculté de médecine].

**Akhurst, R. J.** (2017). Targeting TGF- $\beta$  signaling for therapeutic gain. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 9(10), a022301.

**Akyuz, C., & Sunamak, O.** (2021). Surgical Treatment Approaches To The Colorectal Cancers In The Light Of The Current Guidelines. In *Colon Polyps And Colorectal Cancer* (Pp. 269-284). Springer, Cham.

**Al-Joufi, F. A., Setia, A., Salem-Bekhit, M. M., Sahu, R. K., Alqahtani, F. Y., Widyowati, R., & Aleanizy, F.S.** (2022). Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer with an Emphasis on Recent Advances in Biomarkers, as Well as Nanotechnology-Based Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Nanomaterials* (Basel, Switzerland), 12(1), 169.

**Amjad, M. T., Chidharla, A., & Kasi, A.** (2021). Cancer Chemotherapy. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>

**André, T., Shiu, K. K., Kim, T. W., Jensen, B. V., Jensen, L. H., Punt, C., & Diaz Jr, L. A.** (2020). Pembrolizumab in microsatellite-instability–high advanced colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 383(23), 2207-2218.

**Atiphasaworn, P., Monggoot, S., & Pripdeevech, P.** (2017). Chemical composition, antibacterial and antifungal activities of *Cinamomum bejolghota* bark oil from Thailand. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7, 069-073.

**Azzouz, L. L., & Sharma, S.** (2018). Physiology, large intestine. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island. <https://europepmc.org/article/nbk/nbk507857>

- Boland, C. R., & Goel, A.** (2010). Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*, 138(6), 2073-2087.
- Brabletz, T., Kalluri, R., Nieto, M. A., & Weinberg, R. A.** (2018). EMT in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 18(2), 128-134.
- Brenner, H., & Chen, C.** (2018). The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. *British journal of cancer*, 119(7), 785-792.
- Brown, K. G., Solomon, M. J., Mahon, K., & O'Shannassy, S.** (2019). Management of colorectal cancer. *British Medical journal*, 366.
- Brown, N. F., & Marshall, J. F.** (2019). Integrin-mediated TGF $\beta$  activation modulates the tumour microenvironment. *Cancers*, 11(9), 1221.
- Bulcha, J. T., Wang, Y., Ma, H., Tai, P. W., & Gao, G.** (2021). Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 1-24.
- Busenhardt, P., Montalban-Arques, A., Katkeviciute, E., Morsy, Y., Van Passen, C., Hering, L., Atrott, K., Lang, S., Garzon, J., Naschberger, E., Hartmann, A., Rogler, G., Stürzl, M., Spalinger, M. R., & Scharl, M.** (2022). Inhibition of integrin  $\alpha\text{v}\beta\text{6}$  sparks T-cell antitumor response and enhances immune checkpoint blockade therapy in colorectal cancer. *Journal for immunotherapy of cancer*, 10(2), e003465.
- Carethers, J. M., & Jung, B. H.** (2015). Genetics and genetic biomarkers in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology*, 149(5), 1177-1190.
- Centelles, J. J.** (2012). General aspects of colorectal cancer. *International Scholarly Research Notices*, 2012, 139268.
- Cercek, A., Lumish, M., Sinopoli, J., Weiss, J., Shia, J., Lamendola-Essel, El Dika I., Segal N., Shcherba M., Sugarman R., Stadler Z., Yaeger R., Smith J., Rousseau B., Argiles G., Patel M., Desai A., Saltz L., Widmar M., Iyer K., Zhang J., Gianino N., Crane C., Romesser P., Pappou E., Paty P., Garcia-Aguilar J., Gonen M., Gollub M., Weiser M., Schalper K., & Diaz Jr, L. A.** (2022). PD-1 Blockade in Mismatch Repair–Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine*.
- Chalabi, M., Fanchi, L. F., Dijkstra, K. K., Van den Berg, J. G., Aalbers, A. G., Sikorska, K., Lopez-yurda, M., Grootsholten, C., Beets, G.L., Snaebjornsson, P., Maas, M., Veninga, V., Bourova, G., Broeks, A., beets-Tan, R., De Wijkerslooth, T.R., Vanlent, A.U., Marsman, H.A., Nuijter, E., Kok, N.F., Kuiper, M., Verbeek, W.H., Kok, M., & Haanen, J. B.** (2020). Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nature medicine*, 26(4), 566-576.

- Chan, A. T., & Giovannucci, E. L.** (2010). Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*, *138*(6), 2029-2043.
- Cheng, X., Xu, X., Chen, D., Zhao, F. & Wang, W.** (2019). Therapeutic potential of targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in colorectal cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *110*, 473-481.
- Chiocca, E. A., & Smith, E. R.** (2000). Oncolytic viruses as novel anticancer agents: turning one scourge against another. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, *9*(2), 311-327.
- Chung-Faye, G. A., Chen, M. J., Green, N. K., Burton, A., Anderson, D., Mautner, V., Searle, P.F., & Kerr, D. J.** (2001). In vivo gene therapy for colon cancer using adenovirus-mediated, transfer of the fusion gene cytosine deaminase and uracil phosphoribosyltransferase. *Gene therapy*, *8*(20), 1547-1554.
- Citrin, D. E.** (2017). Recent developments in radiotherapy. *New England journal of medicine*, *377*(11), 1065-1075.
- Colella, P., Ronzitti, G., & Mingozi, F.** (2018). Emerging issues in AAV-mediated in vivo gene therapy. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*, *8*, 87-104.
- Connolly, E. C., Freimuth, J., & Akhurst, R. J.** (2012). Complexities of TGF- $\beta$  targeted cancer therapy. *International journal of biological sciences*, *8*(7), 964.
- Conry, R. M., Allen, K. O., Lee, S. W., Moore, S. E., Shaw, D. R., & LoBuglio, A. F.** (2000). Human autoantibodies to carcinoembryonic antigen (CEA) induced by a vaccinia-CEA vaccine. *Clinical cancer research*, *6*(1), 34-41.
- Crystal, R. G.** (2014). Adenovirus: the first effective in vivo gene delivery vector. *Human gene therapy*, *25*(1), 3-11.
- Crystal, R. G., Hirschowitz, E., Lieberman, M., Daly, J., Kazam, E., Henschke, C., Yankelevitz, D., Kemeny, N., Sipvertein, R., Ohwada, A., Russi, T., Mastrangeli, A., Sanders, A., Cooke, T., & Harvey, B. G.** (1997). Phase I Study of Direct Administration of a Replication Deficient Adenovirus Vector Containing the E. coli Cytosine Deaminase Gene to Metastatic Colon Carcinoma of the Liver in Association with the Oral Administration of the Pro-Drug 5-Fluorocytosine. The New York Hospital-Cornell Medical Center, New York, NY. *Human gene therapy*, *8*(8), 985-1001.
- Daca Alvarez, M., Quintana, I., Terradas, M., Mur, P., Balaguer, F., & Valle, L.** (2021). The inherited and familial component of early-onset colorectal cancer. *Cells*, *10*(3), 710.
- Damjanov, I., & Fan, F. (Eds.)**. (2007). *Cancer grading manual* (pp. 39-40). New York: Springer.
- Davar, D., Dzutsev, A. K., McCulloch, J. A., Rodrigues, R. R., Chauvin, J. M., Morrison, R. M., DE Blasio, R.N., Menna, C., Ding, Q., Deblasio, R., Menna, C., Ding, Q., Pagliano, O., Zidi, B.,**

- Zhang, S., Badger, J.H., Vetizou, M., Cole, A.M., Fernandes, M.R., Prescott, T., Costa, R.K., Balaji, A.K., Morgun, A., Vujkovic-Cvijin, I., Wang, H., Borhani, A.A., Schwartz, M.B., Dubner, H.M., Ernst, S.J., Rose, A., Najjar, Y., Belkaid, Y., Kirkwood, J.M., Trinchieri, G., & Zarour, H. M.** (2021). Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science*, 371(6529), 595-602.
- Davidson, K. W., Barry, M. J., Mangione, C. M., Cabana, M., Caughey, A. B., Davis, E. M., & US Preventive Services Task Force.** (2021). Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Jama*, 325(19), 1965-1977.
- De Ruyscher, D., Niedermann, G., Burnet, N. G., Siva, S., Lee, A. W., & Hegi-Johnson, F.** (2019). Radiotherapy toxicity. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 1-20.
- Dehlavi, A., Nichita, C., KESSLER, V., Bertolini, D., & Dorta, G.** (2011). Prévention du cancer colorectal. *Revue medicale suisse*, 7(307), 1704-1709.
- Dhage, P., Kasture, S. B., & Mohan, M.** (2013). Analgesic, anti-inflammatory, antioxidant and antiulcer activity of ethanolic extract of *Sterculia scaphigera* Hance (sterculiaceae) seeds in mice and rats. *International Journal of Biological & Pharmaceutical Research*, 4, 35-45.
- El Bali, M., Bakkach, J., & Bennani Mechita, M.** (2021). Colorectal cancer: From genetic landscape to targeted therapy. *Journal of Oncology*, 2021, 9918116.
- Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P. & Parkin, D. M. Globocan 2000.** Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. IARC Cancer Base No. 5. (IARC Press, Lyon, 2001).
- Ferlizza, E., Solmi, R., Sgarzi, M., Ricciardiello, L., & Lauriola, M.** (2021). The Roadmap of Colorectal Cancer Screening. *Cancers*, 13(5), 1101.
- Fernández-Tomé, S., Xu, F., Han, Y., Hernández-Ledesma, B., & Xiao, H.** (2020). Inhibitory effects of peptide lunasin in colorectal cancer HCT-116 cells and their tumorsphere-derived subpopulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2), 537.
- Friedman, C. F., Proverbs-Singh, T. A., & Postow, M. A.** (2016). Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA oncology*, 2(10), 1346-1353.
- Galon, J., & Bruni, D.** (2019). Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nature reviews Drug discovery*, 18(3), 197-218..
- Galon, J., Costes, A., Sanchez-Cabo, F., Kirilovsky, A., Mlecnik, B., Lagorce-Pagès, C., Tosolini, M., Camus, M., Berger, A., Wind, P., Zinzindohoue, F., Bruneval, P., Cugnenc, P.H., Fridman, W.H., & Pagès, F.** (2006). Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*, 313(5795), 1960-1964.



**Galon, J., Fridman, W. H., & Pages, F.** (2007). The adaptive immunologic microenvironment in colorectal cancer: a novel perspective. *Cancer research*, 67(5), 1883-1886.

**Ganesh, K., Stadler, Z. K., Cercek, A., Mendelsohn, R. B., Shia, J., Segal, N. H., & Diaz, L. A.** (2019). Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 16(6), 361-375.

**Gogoi, B., Kakoti, B. B., Borah, S., & Borah, N. S.** (2014). Antihyperglycemic and in vivo antioxidative activity evaluation of *Cinnamomum bejolghota* (Buch.-Ham.) in streptozotocin induced diabetic rats: an ethnomedicinal plant in Assam. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7, S427-S434.

**Gong, L., Zhang, Y., Liu, C., Zhang, M., & Han, S.** (2021). Application of radiosensitizers in cancer radiotherapy. *International Journal of Nanomedicine*, 16, 1083.

**Gopalakrishnan, V., Spencer, C. N., Nezi, L., Reuben, A., Andrews, M. C., Karpinets, T. V., Prieto, P.A., Vicente, D., Hoffman, K. Wei, C., Cogdill, A.P., Zhao, L., Hudgens, C.W., Hutchinson, D.S., Manzo, T., Petaccia De Macedo, M., Cotechini, T., Kumar, T., Chen, W.S., Reddy, S.M., Szczepaniak Sloane, R., Galloway-Pena, J., Jiang, H., Chen, P.L., Shpall, E.J., Rezvani, K., Alousi, A.M., Chemaly, R.F., Shelburne, S., Vence, L.M., Okhuysen, P.C., Jensen, V.B., Swennes, A.G., Mcallister, F., Marcelo Riquelme Sanchez, E., Zhang, Y., Le Chatelier, E., Zitvogel, L., Pons, N., Austin-Breneman, J.L., Haydu, L.E., Burton, E.M., Gardner, J.M., Sirmans, E., Hu, J., Lazar, A.J., Tsujikawa, T., Diab X, A., Tawbi, H., Glitza, I.C., Hwu, W.J., Patel, S.P., Woodman, S.E., Amaria, R.N., Davies, M.A., Gershenwald, J.E., Hwu, P., Lee, J.E., Zhang, J., Coussens, L.M., Cooper, Z.A., Futreal, P.A., Daniel, C.R., Ajami, N.J., PETROSINO, J.F., Tetzlaff, M.T., Sharma, P., Allison, J.P., Jenq, R.R., & Wargo, J.** (2018). Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, 359(6371), 97-103.

**Green, D. R., & Kroemer, G.** (2004). The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science*, 305(5684), 626-629.

**Green, N. K., Youngs, D. J., Neoptolemos, J. P., Friedlos, F., Knox, R. J., Springer, C. J., Anlezark, G.M., Micheal, N.P., Melton, R.G., Ford, M.J., Kerr, D.J., & Searle, P. F.** (1997). Sensitization of colorectal and pancreatic cancer cell lines to the prodrug 5-(aziridin-1-yl)-2, 4-dinitrobenzamide (CB1954) by retroviral transduction and expression of the *E. coli* nitroreductase gene. *Cancer Gene Therapy*, 4(4), 229-238.

**Grobbee, E. J., Lam, S. Y., Fuhler, G. M., Blakaj, B., Konstantinov, S. R., Bruno, M. J., Peppelenbosch, M.P., Kuipers, E.J., & Spaander, M. C.** (2020). First steps towards combining faecal immunochemical testing with the gut microbiome in colorectal cancer screening. *United European gastroenterology journal*, 8(3), 293-302.

- Häfner, M. F., & Debus, J.** (2016). Radiotherapy for colorectal cancer: current standards and future perspectives. *Visceral medicine*, 32(3), 172-177.
- Haimov, D., Lieberman, S., Castellvi-Bel, S., Nielsen, M., & Goldberg, Y.** (2022). Nonmalignant Features Associated with Inherited Colorectal Cancer Syndromes-Clues for Diagnosis. *Cancers*, 14(3), 628.
- Harris, M. P., Sutjipto, S., Wills, K. N., Hancock, W., Cornell, D., Johnson, D. E., Gregory, R.J., Shepard, H.M., & Maneval, D. C.** (1996). Adenovirus-mediated p53 gene transfer inhibits growth of human tumor cells expressing mutant p53 protein. *Cancer gene therapy*, 3(2), 121-130.
- Hashiguchi, Y., Muro, K., Saito, Y., Ito, Y., Ajioka, Y., Hamaguchi, T., Hasegawa, K., Hotta, K., Ishida, H., Ishiguro, M., Ishihara, S., Kanemitsu, Y., Kinugasa, Y., Murofushi, K., Nakajima, T.E., Oka, S., Tanaka, T., Taniguchi, H., Tsuji, A., Uehara, K., Ueno, H., Yamanaka, T., Yamazaki, K., Yoshida, M., Yoshino, T., Itabashi, M., Sakamaki, K., Keiji Sano, Shimada, Y., Tanaka, S., Uetake, H., Yamaguchi, S., Yamaguchi, N., Kobayashi, H., Matsuda, K., Kotake, K., & Sugihara, K.** (2020). Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *International journal of clinical oncology*, 25(1), 1-42.
- Huber, B. E., Austin, E. A., Richards, C. A., Davis, S. T., & Good, S. S.** (1994). Metabolism of 5-fluorocytosine to 5-fluorouracil in human colorectal tumor cells transduced with the cytosine deaminase gene: significant antitumor effects when only a small percentage of tumor cells express cytosine deaminase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(17), 8302-8306.
- Hultcrantz, R.** (2021). Aspects of colorectal cancer screening, methods, age and gender. *Journal of Internal Medicine*, 289(4), 493-507.
- Huynh, L. K., Hipolito, C. J., & Ten Dijke, P.** (2019). A Perspective on the Development of TGF- $\beta$  Inhibitors for Cancer Treatment. *Biomolecules*, 9(11), 743.
- Hwang, S. Y., Deng, X., Byun, S., Lee, C., Lee, S. J., Suh, H., Zhang, J., Kang, Q., Zhang, T., Westover, K.D., Mandinova, A., & Lee, S. W.** (2016). Direct targeting of  $\beta$ -catenin by a small molecule stimulates proteasomal degradation and suppresses oncogenic Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Cell reports*, 16(1), 28-36.
- Joye, I., & Haustermans, K.** (2014). Early and late toxicity of radiotherapy for rectal cancer. *Early Gastrointestinal Cancers II: Rectal Cancer*, 189-201.
- Kawakami, H., Zaanan, A., & Sinicrope, F. A.** (2015). Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. *Current treatment options in oncology*, 16(7), 1-15.

- Kawk, H. W., Nam, G. H., Kim, M. J., Kim, S. Y., & Kim, Y. M.** (2021). Scaphium affine Ethanol Extract Induces Anoikis by Regulating the EGFR/Akt Pathway in HCT116 Colorectal Cancer Cells. *Frontiers in Oncology*, 11, 621346.
- Kerr, D.** (2003). Clinical development of gene therapy for colorectal cancer. *Nature Reviews Cancer*, 3(8), 615-622.
- Khalil, D. N., Smith, E. L., Brentjens, R. J., & Wolchok, J. D.** (2016). The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nature reviews Clinical oncology*, 13(5), 273-290.
- Kim, J. C., & Bodmer, W. F.** (2021). Genotypic and phenotypic characteristics of hereditary colorectal cancer. *Annals of Coloproctology*, 37(6), 368.
- Kittiwattanokhun, A., Innajak, S., Tashiro, E., Imoto, M., & Watanapokasin, R.** (2022). Cinnamomum bejolghota Extract Inhibits Colorectal Cancer Cell Metastasis and TGF- $\beta$ 1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition via Smad and Non-Smad Signaling Pathway. *Scientia Pharmaceutica*, 90(2), 30.
- Koivisto, L., Bi, J., Häkkinen, L., & Larjava, H.** (2018). Integrin  $\alpha$ v $\beta$ 6: Structure, function and role in health and disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 99, 186-196.
- Koonin, E. V., Makarova, K. S., & Zhang, F.** (2017). Diversity, classification and evolution of CRISPR-Cas systems. *Current opinion in microbiology*, 37, 67-78.
- Koveitypour, Z., Panahi, F., Vakilian, M., Peymani, M., Seyed Forootan, F., Nasr Esfahani, M. H. and Ghaedi, K.** (2019). Signaling pathways involved in colorectal cancer progression. *Cell and Biological Sciences*, 9(1), 1-14.
- Kuipers, E. J., Grady, W. M., Lieberman, D., Seufferlein, T., Sung, J. J., Boelens, P. G., Van De Velde, C.J., & Watanabe, T.** (2015). Colorectal cancer. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15065.
- Laurent-Puig, P., Agostini, J., & Maley, K.** (2010). Oncogénèse colorectale. *Bulletin du cancer*, 97(11), 1311-1321.
- Laurenty, A. P., Selves, J., & Guimbaud, R.** (2015). Biomarqueurs des cancers colorectaux utiles en pratique clinique. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 22(3), 217-227.
- Le, D. T., Durham, J. N., Smith, K. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Aulakh, L. K., LU, S., Kemberling, H., Wilt, C., Luber, B.S., Wong, F., Azad, N.S., Rucki, A.A., Laheru, D., Donehower, R., Zaheer, A., Fisher, G.A., Crocenzi, T.S., Lee, J.J., Greten, T.F., Duffy, A.G., Ciombor, K.K., Eyring, A.D., Lam, B.H., Joe, A., Kang, S.P., Holdhoff, M., Danilova, L., Cope, L., Meyer, C., Zhou, S., Goldberg, R.M., Armstrong, D.K., Bever, K.M., Fader, A.N., Taube, J., Housseau, F., Spetzler, D., Xiao, N., Pardoll, D.M., Papadopoulos, N., Kinzler, K.W., Eshleman,**

**J.R., Vogelstein, B., Anders, R.A., & Diaz Jr, L. A.** (2017). Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 357(6349), 409-413.

**Le, D. T., Uram, J. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Kemberling, H., Eyring, A. D., Skora, A.D., Lubber, B.S., Azad, N.S., Laheru, D., Biedrzycki, B., Donehower, R.C., Zaheer, A., Fisher, G.A., Crocenzi, T.S., Lee, J.J., Duffy, S.M., Goldberg, R.M., Chappel, A., Koshiji, M., Bhaijee, F., Huebner, T., Hruban, R.H., Wood, L.D., Nathan Cuka, N., Pardoll, D.M., Papadopoulos, N., Kinzler, K.W., Zhou, S., Cornish, T.C., Taube, J.M., Anders, R.A., Eshleman, J.R., Vogelstein, B., & Diaz Jr, L. A.** (2015). PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *New England Journal of Medicine*, 372(26), 2509-2520.

**Lei, S., Zhang, X., Men, K., Gao, Y., Yang, X., Wu, S., Duan, X., Wei, Y., & Tong, R.** (2020). Efficient colorectal cancer gene therapy with IL-15 mRNA nanoformulation. *Molecular Pharmaceutics*, 17(9), 3378-3391.

**Liebl, M. C., & Hofmann, T. G.** (2021). The role of p53 signaling in colorectal cancer. *Cancers*, 13(9), 2125.

**Lin, H., Lee, E., Hestir, K., Leo, C., Huang, M., Bosch, E., Halenbeck, R., WU, G., Zhou, A., Behrens, D., Hollenbaugh, D., Linnemann, T., QIN, M., Wong, J., CHU, K., Doberstein, S.K., & Williams, L. T.** (2008). Discovery of a cytokine and its receptor by functional screening of the extracellular proteome. *Science*, 320(5877), 807-811.

**Link Jr, C. J., Levy, J. P., McCann, L. Z., & Moorman, D. W.** (1997). Gene therapy for colon cancer with the herpes simplex thymidine kinase gene. *Journal of surgical oncology*, 64(4), 289-294.

**Lombard R., Platet et Barth X.** (1993). Le cancer du côlon. édition technique. *Encyclo. méd. chir. gastroentérologie*, 9-068-A-1 0, *cancérologie*, 60-9-050-A-1 0; 11.

**López, P. J. T., Albero, J. S., & Rodríguez-Montes, J. A.** (2014). Primary and secondary prevention of colorectal cancer. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*, 7, CGast-S14039.

**LOUNIS, K., BESSAD, S., & AIT-YOUNES, S.** (2020). Anatomie-pathologique des cancers colorectaux. *EL HAKIM*, 7(28), 36-40.

**Lu, S. S. M., Mohammed, Z., Häggström, C., Myte, R., Lindquist, E., Gylfe, Å., Van Guelpen, B., & Harlid, S.** (2022). Antibiotics use and subsequent risk of colorectal cancer: a Swedish nationwide population-based study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 114(1), 38-46.

**Lundstrom, K.** (2018). Viral vectors in gene therapy. *Diseases*, 6(2), 42.

**Luo, Q., Song, H., Deng, X., Li, J., Jian, W., Zhao, J., Zhang, X., Basnet, S., Ge, H., Daniel, T., Xu, B., & Fang, L.** (2020). A triple-regulated oncolytic adenovirus carrying microRNA-143 exhibits potent antitumor efficacy in colorectal cancer. *Molecular Therapy-Oncolytics*, 16, 219-229.

- Makaremi, S., Asadzadeh, Z., Hemmat, N., Baghbanzadeh, A., Sgambato, A., Ghorbaninezhad, F., Safarpour, H., Argentiero, A., Brunetti, O., Bernardini, R., Silvestris, N., & Baradaran, B.** (2021). Immune Checkpoint Inhibitors in Colorectal Cancer: Challenges and Future Prospects. *Biomedicines*, 9(9), 1075.
- Mantovani, A., Marchesi, F., Malesci, A., Laghi, L., & Allavena, P.** (2017). Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nature reviews Clinical oncology*, 14(7), 3
- Marçais, A., Cherfils-Vicini, J., Viant, C., Degouve, S., Viel, S., Fenis, A., Rabilloud, J., Mayol, K., Tavares, A., Bienvenu, J., Gangloff, Y.G., Gilson, E., Vivier, E., & Walzer, T.** (2014). The metabolic checkpoint kinase mTOR is essential for IL-15 signaling during the development and activation of NK cells. *Nature immunology*, 15(8), 749-757.
- Martin, O. A., & Martin, R. F.** (2020). Cancer radiotherapy: understanding the price of tumor eradication. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 261.
- Mazzolini, G., Murillo, O., Atorrasagasti, C., Dubrot, J., Tirapu, I., Rizzo, M., & Melero, I.** (2007). Immunotherapy and immunoescape in colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*, 13(44), 5822.
- Mitsala, A., Tsalikidis, C., Pitiakoudis, M., Simopoulos, C., & Tsaroucha, A. K.** (2021). Artificial Intelligence in Colorectal Cancer Screening, Diagnosis and Treatment. A New Era. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 28(3), 1581–1607.
- Mizuguchi, H., Kay, M. A., & Hayakawa, T.** (2001). Approaches for generating recombinant adenovirus vectors. *Advanced drug delivery reviews*, 52(3), 165-176.
- Murphy, N., Moreno, V., Hughes, D. J., Vodicka, L., Vodicka, P., Aglago, E. K., Gunter, M.J., & Jenab, M.** (2019). Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Molecular Aspects of Medicine*, 69, 2-9.
- My cancer genome.** TGF-Beta signaling. 2016.  
<https://www.mycancergenome.org/content/pathways/TGF-beta-signaling/>
- Naren, G., Guo, J., Bai, Q., Fan, N., & Nashun, B.** (2022). Reproductive and developmental toxicities of 5-fluorouracil in model organisms and humans. *Expert reviews in molecular medicine*, 24, e9.
- Nigam, Y., Knight, J., & Williams, N.** (2019). Gastrointestinal tract 5: the anatomy and functions of the large intestine. *Nursing Times*, 115(10), 50-53.
- Nilsson, M., & Heymach, J. V.** (2006). Vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway. *Journal of Thoracic Oncology*, 1(8), 768-770.

**Nojadeh, J. N., Sharif, S. B., & Sakhinia, E.** (2018). Microsatellite instability in colorectal cancer. *EXCLI journal*, 17, 159.

**Oppong, M. B., Yang, L. I., Banahene, P. O., Shi-Ming, F. A. N. G., & Feng, Q. I. U.** (2018). Ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology of *Sterculia lychnophora* Hance (Pangdahai). *Chinese journal of natural medicines*, 16(10), 721-731.

**Otero, K., Turnbull, I. R., Poliani, P. L., Vermi, W., Cerutti, E., Aoshi, T., Tassi, I., Takai, T., Stanley, S., Miller, M., Shaw, A., & Colonna, M.** (2009). Macrophage colony-stimulating factor induces the proliferation and survival of macrophages via a pathway involving DAP12 and  $\beta$ -catenin. *Nature immunology*, 10(7), 734-743.

**Oun, R., , Moussa, Y. E., , & Wheate, N. J.,** (2018). The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)*, 47(19), 6645–6653.

**Overman, M. J., Lonardi, S., Wong, K. Y. M., Lenz, H. J., Gelsomino, F., Aglietta, M., Morse, M.A., Van Cutsen, E., Mcdermott, R., Hendhiz, A., Ledeine, J.M., Kamble, S., Kopetz, S., & André, T.** (2018). Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*, 36, 8.

**Padma, V. V.** (2015). An overview of targeted cancer therapy. *BioMedicine*, 5(4), 1-6.

**Pagès, F., Berger, A., Camus, M., Sanchez-Cabo, F., Costes, A., Molidor, R., Mlecnik, B., Kirilovsky, A., Nilsson, M., Damotte, D., Meatchi, T., Bruneval, P., Cugnenc, P.H., Trajanoski, Z., Fridman, W.H., & Galon, J.** (2005). Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *New England journal of medicine*, 353(25), 2654-2666.

**Palmer, D. H., Chen, M. J., & Kerr, D. J.** (2002). Gene therapy for colorectal cancer. *British medical bulletin*, 64(1), 201-225.

**Paoli, P., Giannoni, E., & Chiarugi, P.** (2013). Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1833(12), 3481-3498.

**Pérez-Vargas, J. C. S., Biondani, P., Maggi, C., Gariboldi, M., Gloghini, A., Inno, A., Volpi, C., Di Bartolomeo, M., Castano, A., Bossi, I., & Pietrantonio, F.** (2013). Role of cMET in the development and progression of colorectal cancer. *International journal of molecular sciences*, 14(9), 18056-18077.

**Piawah, S., & Venook, A. P.** (2019). Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer*, 125(23), 4139-4147.

- Pissarra, A. J., Abreu, C., Mansinho, A., Costa, A. L., Dâmaso, S., Lobo-Martins, S., Martins, M., & Costa, L.** (2020). Landscape of Current Targeted Therapies for Advanced Colorectal Cancer. In *Colorectal Cancer*. IntechOpen. London : Alberto Vannelli, P.129-160.
- Pitot, H. C.** (1993). The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer*, 72(S3), 962-970.
- Potet, F.** (1989). Papillomes du tractus digestif définitions histologiques. *Acta endoscopica*, 19(5), 289-294.
- Ranadive, I. N., & Sussman, D. A.** (2014). Prevention of colorectal cancer: The future is now. *Current colorectal cancer reports*, 10(1), 84-93.
- Rao, L., You, Y. X., Su, Y., Fan, Y., Liu, Y., He, Q., Chen, Y., Meng, J., Hu, L., Li, Y., Xu, Y.K., Lin, B., & Zhang, C. R.** (2020). Lignans and neolignans with antioxidant and human cancer cell proliferation inhibitory activities from *Cinnamomum bejolghota* confirm its functional food property. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(33), 8825-8835.
- Rathva, B., & Desai, S. V.** (2020). Colorectal cancer: Etiology, pathogenesis and current treatment. *Journal of Innovations in Pharmaceutical and Biological Sciences*, 7(4), 20-24.
- Rawla, P., Sunkara, T., & Barsouk, A.** (2019). Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*, 14(2), 89-103.
- Reader, C. S., Vallath, S., Steele, C. W., Haider, S., Brentnall, A., Desai, A., Moore, K., Chang, D., Lawlor, A., Chelala, C., Morton, J., Barry, S., Kocher, H., & Marshall, J. F.** (2019). The integrin  $\alpha\beta 6$  drives pancreatic cancer through diverse mechanisms and represents an effective target for therapy. *The Journal of pathology*, 249(3), 332-342.
- Richards, J., Chambers, T., Hales, S., Joy, M., Radu, T., Woodward, A., Humphrey, A., Randal, E., & Baker, M. G.** (2022). Nitrate contamination in drinking water and colorectal cancer: Exposure assessment and estimated health burden in New Zealand. *Environmental Research*, 204, 112322.
- Rogulski, K. R., Kim, J. H., Kim, S. H., & Freytag, S. O.** (1997). Glioma cells transduced with an *Escherichia coli* CD/HSV-1 TK fusion gene exhibit enhanced metabolic suicide and radiosensitivity. *Human gene therapy*, 8(1), 73-85.
- Roncucci, L., & Mariani, F.** (2015). Prevention of colorectal cancer: how many tools do we have in our basket?. *European journal of internal medicine*, 26(10), 752-756.
- Rosen, R. D., & Sapra, A.** (2021). TNM classification. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/>

- Sawicki, T., Ruszkowska, M., Danielewicz, A., Niedźwiedzka, E., Arlukowicz, T., & Przybyłowicz, K. E.** (2021). A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers*, *13*(9), 2025.
- Schrader, M.** (2018). Origins, technological development, and applications of peptidomics. *Peptidomics*, 3-39.
- Schreiber, R. D., Old, L. J., & Smyth, M. J.** (2011). Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, *331*(6024), 1565-1570.
- Sharma, P., & Allison, J. P.** (2015). The future of immune checkpoint therapy. *Science*, *348*(6230), 56-61.
- Shaukat, A., & Levin, T. R.** (2022). Current and future colorectal cancer screening strategies. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 1-11.
- 8-Shaukat, A., Kahi, C. J., Burke, C. A., Rabeneck, L., Sauer, B. G., & Rex, D. K. (2021). ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *The American journal of gastroenterology*, *116*(3), 458–479.
- Simpson, J. A., Al-Attar, A., Watson, N. F., Scholefield, J. H., Ilyas, M., & Durrant, L. G.** (2010). Intratumoral T cell infiltration, MHC class I and STAT1 as biomarkers of good prognosis in colorectal cancer. *Gut*, *59*(7), 926-933.
- Siri, S., Zhao, Y., Maier, F., Pierce, D. M., & Feng, B.** (2020). The macro-and micro-mechanics of the colon and rectum I: Experimental evidence. *Bioengineering*, *7*(4), 130.
- Snyder, C., & Hampel, H.** (2019, February). Hereditary colorectal cancer syndromes. In *Seminars in oncology nursing* (Vol. 35, No. 1, pp. 58-78). WB Saunders.
- Song, M., Garrett, W. S., & Chan, A. T.** (2015). Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*, *148*(6), 1244-1260.
- Stefani, C., Miricescu, D., Stanescu-Spinu, I. I., Nica, R. I., Greabu, M., Totan, A. R., & Jinga, M.** (2021). Growth factors, PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways in colorectal cancer pathogenesis: where are we now?. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(19), 10260.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F.** (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, *71*(3), 209–249.
- Templeton, N. S. (Ed.).** (2008). *Gene and cell therapy: therapeutic mechanisms and strategies*. CRC Press.
- Tomita, N., Ishida, H., Tanakaya, K., Yamaguchi, T., Kumamoto, K., Tanaka, T., Hinoi, T., Miyakura, Y., Hasegawa, H., Takayama, T., Ishikawa, H., Nakajima, T., Chino, A., Shimodaira, H., Hirasawa, A., Nakayama, Y., Sekine, S., Tamura, K., Akagi, K., Kawasaki, Y., Kobayashi,**



- H., Arai, M., Itabashi, M., Hashiguchi, Y., & Sugihara, K.** (2021). Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2020 for the clinical practice of hereditary colorectal cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, 26(12), 1353-1419.
- Tong, X., Zhuang, Z., Wang, X., Yang, X., Bai, L., Su, L., Wei, P., & Su, X.** (2021). ACBP suppresses the proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer via targeting Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 137, 111209.
- Topdagi, O., & Timuroglu, A.** (2018). Eighteen Years' Retrospective Review of Colorectal Cancer Cases in Eastern Population. *The Eurasian journal of medicine*, 50(1), 19.
- Tsang, A. H. F., Cheng, K. H., Wong, A. S. P., Ng, S. S. M., Ma, B. B. Y., Chan, C. M. L., Tsui, N.B.Y., Chan, L.W.C., Yung, B.Y.M., & Wong, S. C. C.** (2014). Current and future molecular diagnostics in colorectal cancer and colorectal adenoma. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(14), 3847.
- US Preventive Services Task Force, Davidson, K. W., Barry, M. J., Mangione, C. M., Cabana, M., Caughey, A. B., Davis, E. M., Donahue, K. E., Doubeni, C. A., Krist, A. H., Kubik, M., Li, L., Ogedegbe, G., Owens, D. K., Pbert, L., Silverstein, M., Stevermer, J., Tseng, C. W., & Wong, J. B.** (2021). Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 325(19), 1965–1977.
- Valle, L., Vilar, E., Tavtigian, S. V., & Stoffel, E. M.** (2019). Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. *The Journal of pathology*, 247(5), 574-588.
- Van den Boogaard, W. M. C., Komninos, D. S. J., & Vermeij, W. P.** (2022). Chemotherapy Side-Effects: Not All DNA Damage Is Equal. *Cancers*, 14(3), 627.
- Van Etten, B., ten Hagen, T. L., de Vries, M. R., Ambagtsheer, G., Huet, T., & Eggermont, A. M.** (2002). Prerequisites for effective adenovirus mediated gene therapy of colorectal liver metastases in the rat using an intracellular neutralizing antibody fragment to p21-Ras. *British journal of cancer*, 86(3), 436-442.
- Vodenkova, S., Buchler, T., Cervena, K., Veskrnova, V., Vodicka, P., & Vymetalkova, V.** (2020). 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future. *Pharmacology & therapeutics*, 206, 107447.
- Wan, M. L., Wang, Y., Zeng, Z., Deng, B., Zhu, B. S., Cao, T., Li, Y.K., Xiao, J., Han, Q., & Wu, Q.** (2020). Colorectal cancer (CRC) as a multifactorial disease and its causal correlations with multiple signaling pathways. *Bioscience reports*, 40(3).

- Wan, T., Chen, Y., Pan, Q., Xu, X., Kang, Y., Gao, X., Huangd, F., Wu, C., & Ping, Y.** (2020). Genome editing of mutant KRAS through supramolecular polymer-mediated delivery of Cas9 ribonucleoprotein for colorectal cancer therapy. *Journal of Controlled Release*, 322, 236-247.
- Wang, H., Zhou, Y., Zhang, Y., Fang, S., Zhang, M., Li, H., Xu, F., Liu, L., Liu, J., Zhao, Q., & Wang, F.** (2022). Subtyping of microsatellite stability colorectal cancer reveals guanylate binding protein 2 (GBP2) as a potential immunotherapeutic target. *Journal for immunotherapy of cancer*, 10(4).
- Wang, L., Dong, C., Li, X., Han, W., & Su, X.** (2017). Anticancer potential of bioactive peptides from animal sources. *Oncology reports*, 38(2), 637-651.
- Weber, G. F.** (2016). Time and circumstances: cancer cell metabolism at various stages of disease progression. *Frontiers in oncology*, 6, 257.
- Wei, S. C., Duffy, C. R., & Allison, J. P.** (2018). Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer discovery*, 8(9), 1069-1086.
- Weichselbaum, R. R., & Kufe, D.** (1997). Gene therapy of cancer. *The Lancet*, 349, S10-S12.
- Wendt, M. K., Allington, T. M., & Schiemann, W. P.** (2009). Mechanisms of the epithelial–mesenchymal transition by TGF- $\beta$ . *Future Oncology*, 5(8), 1145-1168.
- Wikiwand.** *Cinnamomum bejolghota*. [https://www.wikiwand.com/fr/Cinnamomum\\_bejolghota](https://www.wikiwand.com/fr/Cinnamomum_bejolghota)
- Wirth, T., Parker, N., & Ylä-Herttuala, S.** (2013). History of gene therapy. *Gene*, 525(2), 162-169.
- Xi, Y., & Xu, P.** (2021). Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational Oncology*, 14(10), 101174.
- Xiao, R., Mansour, A. G., Huang, W., Chrislip, L. A., Wilkins, R. K., Queen, N. J., Youssef, Y., Mao, H.C., Caligiuri, M.A., & Cao, L.** (2019). Adipocytes: a novel target for IL-15/IL-15R $\alpha$  cancer gene therapy. *Molecular Therapy*, 27(5), 922-932.
- Xie, Y. H., Chen, Y. X., & Fang, J. Y.** (2020). Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1-30.
- Yost, C., Torres, M., Miller, J. R., Huang, E., Kimelman, D., & Moon, R. T.** (1996). The axis-inducing activity, stability, and subcellular distribution of beta-catenin is regulated in *Xenopus* embryos by glycogen synthase kinase 3. *Genes & development*, 10(12), 1443-1454.
- Yu, G. H., Li, S. F., Wei, R., & Jiang, Z.** (2022). Diabetes and colorectal cancer risk: clinical and therapeutic implications. *Journal of Diabetes Research*. 2022, 1747326.

**Zambonino Infante, J. L., Cahu, C. L., & Peres, A.** (1997). Partial substitution of di-and tripeptides for native proteins in sea bass diet improves *Dicentrarchus labrax* larval development. *The Journal of nutrition*, 127(4), 608-614.

**Zeng, X., Tamai, K., Doble, B., Li, S., Huang, H., Habas, R., Okamura, H., Woodgett, J., & He, X.** (2005). A dual-kinase mechanism for Wnt co-receptor phosphorylation and activation. *Nature*, 438(7069), 873-877.

**Zhang, B., Fang, C., Deng, D., & Xia, L.** (2018). Research progress on common adverse events caused by targeted therapy for colorectal cancer. *Oncology Letters*, 16(1), 27-33.

# *Annexes*

**Annexe 1.** Oncogènes impliquées dans le développement du CCR.

<b>Protéine/Gène/Locus</b>	<b>Importance</b>	<b>Altération</b>	<b>Référence</b>
<b>KRAS/KRAS/12p12</b>	Régule la signalisation intracellulaire <i>via</i> les voies MAPK et PI3K.	Mutations constitutivement activatrices dans les codons 12 ou 13 et rares dans les codons 61, 117 et 146.	<b>(Fearon, 2011; Sameer, 2013; Kuipers et al, 2015)</b>
<b>ERBB2/ERBB2(HER2) /17q21</b>	Récepteur tyrosine kinase Active les voies : RAS/RAF/ERK, PI3K/AKT/mTOR et JAK/STAT3.	Activation constitutionnelle par amplification du gene; mutations (V841I, S310F, L755S, V777L, I655V).	<b>(Fearon, 2011 ; Saletti et al, 2015)</b>
<b>BRAF/B-Raf/7q34</b>	Impliqué dans la voie de signalisation MAPK.	Mutation T1799A donnant un Braf constitutivement actif.	<b>(Sameer, 2013 ; Kuipers et al, 2015)</b>
<b><math>\beta</math>-caténine/CTNNB1 /3p22-p21.3</b>	Transactive les gènes qui stimulent la prolifération cellulaire ou inhibent l'apoptose.	Mutations ponctuelles ou délétions dans le cadre des résidus sérine et thréonine.	<b>(Sameer, 2013)</b>
<b>PIK3CA/PI3K/3q26.32</b>	Régule la voie PI3K/AKT.	Mutations ponctuelles activant l'activité kinase.	<b>(Fearon, 2011 ; Armaghany et al, 2015 ; Kuipers et al, 2015)</b>
<b>EGFR/EGFR(HER1)/7p12-13</b>	Récepteur tyrosine kinase d'EGF Active les cascades de signalisation MAPK et PI3K.	Mutations ponctuelles ou amplification génique.	<b>(Markowitz et Bertagnoli, 2009 ; Fearon, 2011 ; Saletti et al, 2015)</b>
<b>SOX9/SOX9/17q24.3</b>	Régule l'apoptose.	Amplification.	<b>(Kuipers et al, 2015)</b>

## Annexe 2. Gènes suppresseurs impliqués dans le développement du CCR.

Gène/Locus/Protéine	Importance	Altération	Référence
<b>APC/5q21/APC</b>	Partie intégrante de la voie de signalisation Wnt qui régule la transcription d'un certain nombre de gènes critiques de prolifération cellulaire	Inactivation par mutations décalentes ; mutations non-sens ; hyper méthylation ; délétions	<b>(Markowitz et Bertagnolli, 2009 ; Sameer, 2013 ; Armaghany et al, 2015)</b>
<b>P53/17p13/P53</b>	Protéine de maintien de l'intégrité génomique en induisant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose lorsque l'ADN est endommagé	Mutation faux-sens ; délétion chromosomique	<b>(Markowitz et Bertagnolli, 2009 ; Sameer, 2013 ; Armaghany et al, 2015)</b>
<b>TGFβII<sub>R</sub>/ 3p24.1 /TGF-βRII</b>	Régule la voie du TGFβ	Inactivation par des mutations décalentes polyadénine de la séquence codante de TGFβR2 ou par délétion	<b>(Markowitz et Bertagnolli, 2009 ; Fearon, 2010 ; Kuipers et al, 2015)</b>
<b>DCC/18q21.3/DCC</b>	Bloque la croissance cellulaire en l'absence de son ligand, la nétrine-1	Perte hétérozygote	<b>(Armaghany et al, 2015)</b>
<b>AXIN1 ; AXIN2/ 16p13.3 ; 17q24.1/ AXIN1 ; AXIN2</b>	Régule négativement l'activité de Wnt en améliorant la formation du complexe de destruction de la β-caténine	Inactivation par mutations ponctuelles et des délétions somatiques	<b>(Sameer, 2013)</b>
<b>SMAD4/18q21.1 /SMAD4</b>	Régule la voie TGFβ	Mutations inactivatrices ou délétion	<b>(Sameer, 2013; Kuipers et al, 2015)</b>
<b>PTEN/10q23.31/PTEN</b>	Bloque la voie PI3K en déphosphorylant le PIP3 en PIP2	Inactivation par mutations ponctuelles, délétions chromosomiques et hyperméthylation du gène	<b>(Molinari et Frattin, 2014)</b>

### Annexe 3. Principaux types histologiques des CCR (Lounis et al, 2020).

Type du cancer	Propriétés
<b>Adénocarcinome</b>	Tumeur épithéliale maligne plus ou moins différenciée : architecture tubulo-papillaire ayant envahi la sous-muqueuse, cellules cylindriques avec un pôle apical contenant des microvillosités, avec une sécrétion variable, diminuée, voire absente.
<b>Adénocarcinome mucineux / carcinome colloïde muqueux</b>	Sous-type le plus fréquent (5 à 20%). Défini par la présence de plus de 50 % de mucine extracellulaire de la surface tumorale. Peu différencié, de haut grade et souvent de type MSI-High
<b>Carcinome médullaire</b>	Aspect organoïde pseudo-endocrinien avec cellules monomorphes, à noyau vésiculeux, fortement nucléolé, et un cytoplasme éosinophile. Stroma particulier riche en lymphocytes. Forme fréquemment MSI- High, souvent combinée à une mutation BRAF avec un bon pronostic malgré son caractère indifférencié.
<b>Adénocarcinome festonné</b>	Ressemblant morphologiquement à un polype festonné et les cellules tumorales présentent un ratio nucléo-cytoplasmique bas.
<b>Carcinome indifférencié</b>	Variante rare, avec absence des signes de différenciation morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires épithéliales. Se diffère du carcinome médullaire par son caractère infiltrant, et absence de l'infiltrat lympho-plasmocytaire abondant (caractéristique du sous-type médullaire).

#### Annexe 4. Syndromes héréditaires du cancer colorectal.

	Syndromes	Définitions	Références
Syndromes sans polypose	<b>Syndrome de Lynch (LS)</b>	Maladie héréditaire autosomique dominante fréquente avec tendance à se développer à un âge plus jeune et progression rapide par rapport aux CCR sporadiques	(Snyder et Hampel, 2019 ; Valle et al, 2019 ; Daca Alvarez et al, 2021 ; Tomita et al, 2021)
	<b><u>HNPCC</u></b>	Causée par altération d'un allèle des gènes MMR : MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2 (système de réparation des mésappariements), par délétions ou par méthylation.	
Syndromes à polypose	<b>Polypose adénomateuse familiale (FAP)</b>	Héréditaire autosomique dominante, causée par une mutation du gène APC (Polypose Coli Adénomateuse).	(Tomita et al, 2021 ; Haimov et al, 2022)
	<b>Polypose associée à MUTYH (MAP)</b>	Autosomique récessif. Augmente le risque de CCR en raison de la prédisposition à développer des polypes multiples causés par des mutations bi-alléliques du gène MUTYH (ADN glycosylase MutY).	(Snyder et Hampel, 2019 ; Valle et al, 2019)
	<b>Polypose associée à la lecture des polymérase</b>	Syndrome autosomique dominant, causée par altération affectant l'activité de correction des polymérase $\epsilon$ (POLE) et $\delta$ (POLD1).	(Daca Alvarez et al, 2021)
	<b>Polypose adénomateuse</b>	Autosomique récessive et rare, causée par des mutations bi-alléliques dans NTHL1 (ADN glycosylase impliquée dans la réparation), et MSH3 (gène MMR).	(Valle et al, 2019)
	<b>Polypose mixte</b>	Associée à un risque de carcinome colorectal. Caractérisée par de multiples polypes colorectaux de type histologique mixte, des adénomes et des hamartomes.  Cause génétique insaisissable, mais des altérations de GREM1 (gremlin 1) ont été identifiées.	(Valle et al, 2019 ; Daca Alvarez et al, 2021 ; Kim et Bodmer, 2021)
	<b>Polypose dentelée</b>	Liée à des mutations du gène suppresseur de tumeur RNF43. Caractérisé par de nombreux polypes dentelés colorectaux et associé à un risque accru de CCR.	(Valle et al, 2019 ; Daca Alvarez et al, 2021)
	<b>Polypose hamartomateuse</b>	Peutz-Jeghers : mutations de STK11 (sérine/thréonine kinase 11).  Syndrome de polypose juvénile : altérations de BMPR1A (récepteur de la protéine morphogénétique osseuse de type 1A) et SMAD4.  Syndrome de tumeur hamartome : altérations du gène suppresseur de tumeur PTEN.	(Daca Alvarez et al, 2021)



**Annexe 5.** Toxicité des agents chimio-thérapeutiques impliqués dans le traitement du cancer colorectal.

<b>Toxicité</b>	<b>Médicaments de chimiothérapie</b>	<b>Effets toxiques</b>	<b>Références</b>
<b>Hépatotoxicité</b>	Oxaliplatin® Irinotécan® 5-fluorouracil® Capecitabine®	Foie gras/stéatose, maladie veino-occlusive, hyperplasie nodulaire, fibrose, hépatite, hyperbilirubinémie, cirrhose.	<b>(Oun et al, 2018 ; Van Den Boogaard et al, 2022)</b>
<b>Neurotoxicité</b>	Oxaliplatin® 5-fluorouracil® Capecitabine®	Encéphalopathie (leuco) réversible postérieure, neurotoxicité périphérique aiguë, neuropathie sensorielle chronique, crampes et fasciculations aiguës, encéphalopathie aiguë, syndrome pancérébelleux aigu, accident vasculaire cérébral/ischémie artérielle, syndrome extrapyramidal.	<b>(Oun et al, 2018 ; Van Den Boogaard et al, 2022)</b>
<b>Cardiotoxicité</b>	5-Fluorouracil® Capecitabine®	Angine de poitrine, Infarctus du myocarde, hypotension, arythmie, dysfonctionnement du ventricule gauche, ischémie, péricardite	<b>(Oun et al, 2018 ; Van Den Boogaard et al, 2022)</b>
<b>Toxicité hématologique</b>	5-Fluorouracil® Oxaliplatin®	Thrombocytopénie, suppression de la moelle osseuse.	<b>(Oun et al, 2018 ; Van Den Boogaard et al, 2022)</b>
<b>Toxicité gastro-intestinale</b>	5-Fluorouracil® Oxaliplatin®	Nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée, douleurs/crampes abdominales, anorexie.	<b>(Oun et al, 2018 ; Amjad et al, 2021)</b>
<b>Toxicité reproductive</b>	5-Fluorouracil®	Chez les femelles : malformations et lésions ovariennes. Chez les mâles : modification de la morphologie des organes sexuels, des niveaux d'hormones reproductives, de la progression de la spermatogenèse et le nombre de spermatozoïdes).	<b>(Naren et al, 2022)</b>

<b>Présenté par</b>	<b>Membres de Jury:</b>	<b>Date de soutenance :</b>
AMIOUR Nihad	<b>Présidente : Dr BENSEGHIER Salima</b>	<b>14/09/2022</b>
BOUHACHICHA Khadidja	<b>Examinatrice: Dr BOUHAFS Leila</b>	
BOUSSALEM Fatima Zohra	<b>Encadrante : M<sup>elle</sup> REZZAGUI Abir</b>	

## Cancer colorectal : Aspects moléculaires et cellulaires et nouvelles approches thérapeutiques

### Résumé

Malgré le progrès des techniques thérapeutiques, le cancer colorectal (CCR) reste la deuxième cause de décès par cancer dans le monde et un problème majeur de santé dans les pays occidentaux. Le risque de développer les CCR (héréditaires ou sporadiques) est relativement associé à certains facteurs personnels (âge et prédisposition génétique), des facteurs liés au mode de vie et des facteurs écologiques. A long terme, ces facteurs favorisent l'accumulation de nombreuses altérations génétiques (mutations, modifications chromosomiques, instabilité chromosomique (CIN), instabilité des microsatellites (MSI) et méthylation d'ADN). Quel que soit la nature d'altération, elle touche des gènes particuliers (oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs) impliquées dans des voies de signalisations importantes (Wnt, MAPK, PI3K, TGF- $\beta$ , etc.). Celles-ci sont les principales cibles moléculaires pathogéniques et même thérapeutiques. De ce fait, des thérapies alternatives basées sur ces cibles moléculaires (thérapies ciblée, génique et immunitaire) sont actuellement en étude afin de remplacer les traitements classiques (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie), d'augmenter leur efficacité ou de réduire leurs effets secondaires.

**Mots clés :** Cancer colorectal, thérapie ciblée, thérapie génique, immunothérapie

### Abstract

Despite advances in therapeutic techniques, colorectal cancer (CRC) remains the second leading cause of cancer death worldwide and a major health problem in occident countries. The risk of developing CRC (hereditary or sporadic) is relatively associated with few personal factors (age and genetic predisposition), lifestyle and ecological factors. At the long term, these factors produce an accumulation of numerous genetic alterations (mutations, chromosomal modifications, chromosomal instability (CIN), microsatellite instability (MSI) and DNA methylation). Whatever the nature of these alterations, it affects specific genes (oncogenes and tumor suppressor genes) involved in important signaling pathways (Wnt, MAPK, PI3K, TGF- $\beta$ , etc.). In fact, these genes and molecules are the main pathogenic and even therapeutic molecular targets. For these reasons, alternative therapies based on these molecular targets (targeted, gene and immune therapies) are currently being studied or used in order to replace classic treatments (surgery, chemotherapy and radiotherapy), to increase their effectiveness or to reduce their side effects.

**Keywords:** colorectal cancer, targeted therapy, gene therapy, immune therapy

### الملخص

على الرغم من تقدم التقنيات العلاجية إلا أن سرطان القولون والمستقيم لا يزال السبب الرئيسي الثاني للوفاة الناجمة عن السرطان في العالم، ويعتبر المشكلة الصحية الكبرى للدول الغربية. يرتبط خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم (وراثي أو غير وراثي) ببعض العوامل الشخصية، كالعمر والاستعداد الوراثي، أو بعض العوامل المرتبطة بنمط الحياة والعوامل البيئية. على المدى الطويل، تتسبب هذه العوامل في تراكم مجموعة من التغيرات الجينية (الطفرات، التعديلات الكروموسومية، عدم الاستقرار الكروموسوم، عدم استقرار السوائل المجهريّة، مثيلة الحمض النووي). إلا أنه ومهما كانت طبيعة هذه التغييرات فإنها تؤثر على جينات معينة فقط: الجينات المحفزة للورم والجينات الكابتة للورم. حيث تشارك هاته الأخيرة في أهم مسارات الإشارات الخلوية و بذلك تعتبر المسبب الأساسي للمرض و هدفاً مثالياً لمختلف الطرق العلاجية. ونتيجة لذلك، يتم حالياً دراسة العلاجات البديلة التي تعتمد على الجزيئات والجينات المسببة (العلاج الموجه، العلاج الجيني، العلاج المناعي) كبديل للعلاجات القديمة (الجراحة، العلاج الكيميائي، العلاج الإشعاعي)، بهدف زيادة فعاليتها أو على الأقل التقليل من أثارها الجانبية.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان القولون والمستقيم، العلاج الموجه، العلاج الجيني، العلاج المناعي