

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل
Université de Mohammed Seddik BenYahia - Jijel

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



كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

Mémoire de Fin d'Etudes

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

Filière : Sciences Biologiques

Option : Toxicologie Fondamentale et Appliquée

Thème

**Implication des altérations épigénétiques dans le développement
du cancer**

Membres de Jury :

Présidente : Dr. BENGUEDOUAR L.

Examinatrice : Dr. KEBSA W.

Encadrant : Pr. LEGHOUCHE E.



Présenté par :

M^{elle} : BOUAKIRA Yasmine.

M^{elle} : KHELIFI Amina.

M^{elle} : OUNNAR Amina.

Année universitaire : 2021-2022

Numéro d'ordre (bibliothèque):.....

Remerciements

« Nos s'insères remerciement s'adressent avant tous à ALLAH Le tout puissant qui nous a donné le courage, la force, la volonté et la patience durant notre cursus universitaire » Nous adressons un énorme remerciement et un profond respect à notre encadrant

Monsieur

LEGHOUCHI Essaid,

Signe de gratitude envers une personne qui a su être là, nous apprendre, nous soutenir, nous corriger, nous guider et nous inspirer tout au long de ce travail. En tant que directeur de mémoire, il s'est toujours montré à l'écoute et disponible. Nous le remercions pour l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer et sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour. Bien entendu, nous remercions chaleureusement les membres de jury

Dr. KEBSA W,

D'avoir accepté d'examiner notre travail, Notre respect est adressé à Dr. BENGUEDOUARL,

Qui nous a fait l'honneur de présider les jurys de soutenance. Enfin, on remercie toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce travail.

Liste des abréviations

ADCC: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity.

AKAP12: A-kinase anchoring proteins.

Angs : Angiopoïétines.

APC : Cellules présentatrices d'antigène.

Aza: Azacitidine.

BMI1: B cell-specific moloney murine leukaemia virus interaction site1.

BRCA1: Breast cancer 1 gène.

CASP8: Caspase8: Cystein aspartyl protease

CDH1 : Un gène codant pour la protéine d'adhésion E-cadherine

CD4 : Cluster de différenciation.

CPG : Cytosine – phosphate –guanine.

DC : Cellules dendritiques.

DNMT : ADN méthyltransférases.

DNMTi : Inhibiteur des ADN méthyltransférases.

ES : Cellule souche embryonnaire (embryonic stem)

ET : Eléments transposables.

ER : Récepteur aux œstrogènes.

EGCG: Epigallocatechin-3-gallate.

EZH2: Enhancer of zeste homologue 2.

GST : Genès supresseurs de tumeurs

FDA: Food and Drug Administration.

HAT : Histone acétyltransférases.

HDAC : Histones déacétylases.

HDACi : Inhibiteur des histones désacétylases.

HDM : Histones déméthylases.

H3K4me3 : Tri-méthylation de la lysine 4 sur l'histone H3.

H3k9 : Marques d'acétylation d'histone dans Lys9.

IDH: Isocitrate déshydrogénase.

ING1: Inhibitor of growth protein 1.

LSD1: Lysine specific demethylase 1.

MDSC: Myeloid-derived suppressor cells.

MG98: Antisense oligonucleotide.

miARN: Micro-ARN.

MMP : Métalloprotéinases.

NK : Naturel Killer.

SAM: S-adénosylméthionine.

TCR: T-cell receptor.

TET : Ten-Eleven Translocation.

PCAF : La protéine P300/CBP-associated factor.

PDGF: Platelet-Derived Growth Factor.

PLAU : Activateur plasminogène urokinase.

PRC : Polycomb répressive complexe.

P16 : Protéine suppresseur de tumeur 16.

P53 : Protéine 53.

RASSF1 : Ras effector homologue.

RG108 : Analogues du N-Phthaloyl-L-tryptophane.

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

5azaCR : La 5-azacitidine receptor.

5cac : 5- carboxylcytosine.

5fc : 5-formylcytosine.

5hmc : 5-hydroxyméthylcytosine.

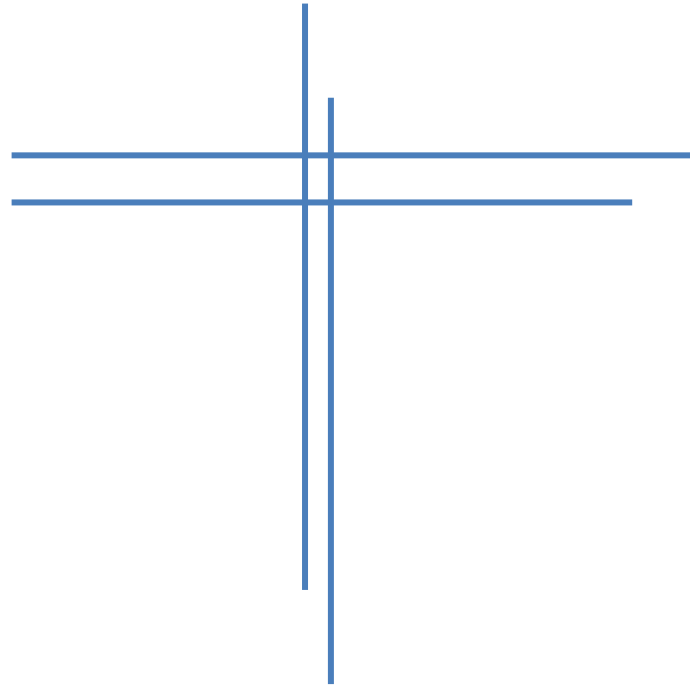
5mc : 5-méthylcytosine.

Liste des figures

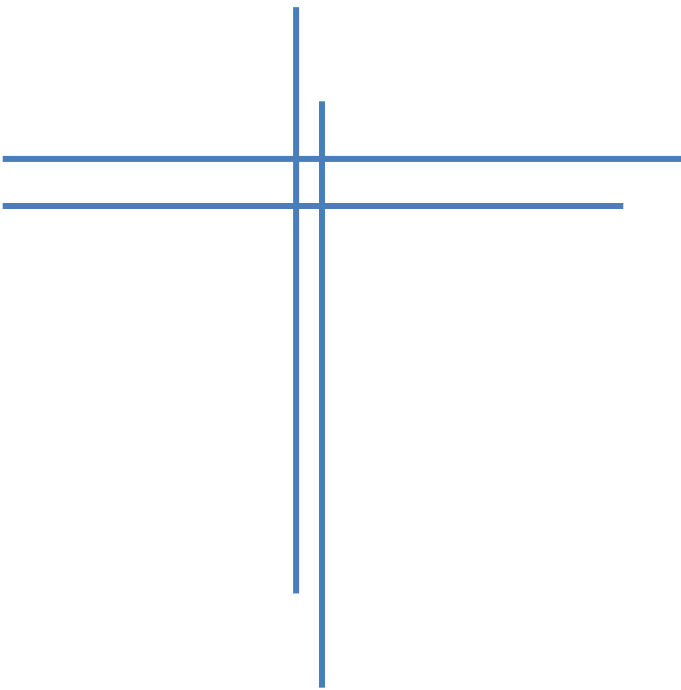
Figure	Page
Figure 1 : Organisation de l'information génétique sous forme de chromatine dans le noyau.	04
Figure 2 : Comparaison de l'incidence des différents types de cancer en Algérie et dans la wilaya de Jijel en 2018.	06
Figure 3 : L'interaction entre l'angiogenèse et le microenvironnement immunitaire tumoral.	08
Figure 4 : Contrôle des cellules tumorales par le système immunitaire.	10
Figure 5 : Régulation épigénétique de l'expression génique.	14
Figure 6 : Les mécanismes épigénétiques régulent directement ou indirectement de nombreux processus cellulaires et jouent un rôle essentiel dans les réponses cellulaires aux stimuli environnementaux et endogènes.	16
Figure 7 : Méthylation de la cytosine de l'ADN.	18
Figure 8 : Méthylation de l'ADN dans les cellules normales et cancéreuses.	19
Figure 9 : Mécanismes hypométhylation et hyperméthylation de l'ADN dans le cancer.	22
Figure 10 : Les mécanismes de déméthylation de l'ADN.	23
Figure 11 : Variété des facteurs qui influencent la thérapeutique épigénétique.	28
Figure 12 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de la décétylation des histones.	29
Figure 13 : Voie métabolique et mécanisme d'action des 5-azanucléosides.	31

Liste des tableaux

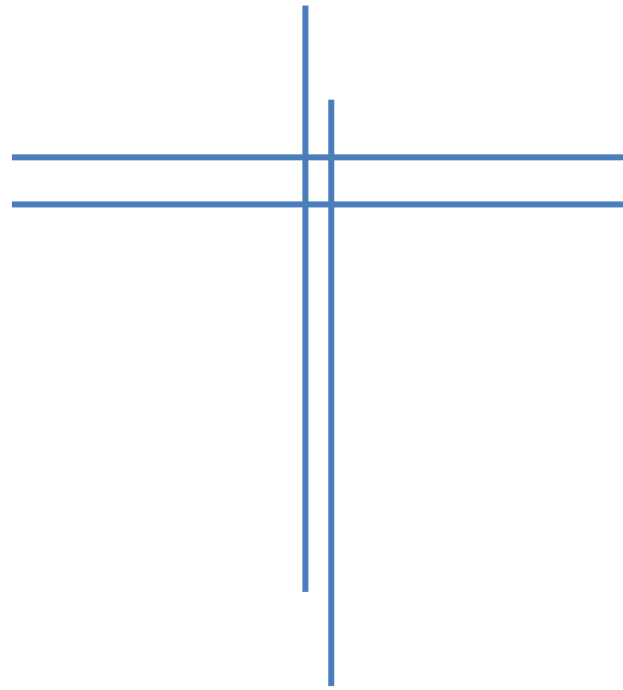
Tableau	Page
Tableau 1 : Promoteur des Gènes suppresseurs de tumeurs (GSTs) et premier exon couramment méthylés dans les cancers humains.	20
Tableau 2 : Mutations de certains enzymes modificatrices d'histones et leur mode d'action dans les cancers humains.	26
Tableau 3 : Inhibiteurs épigénétiques. Inhibition des ADN méthyltransférases (DNMT).	32



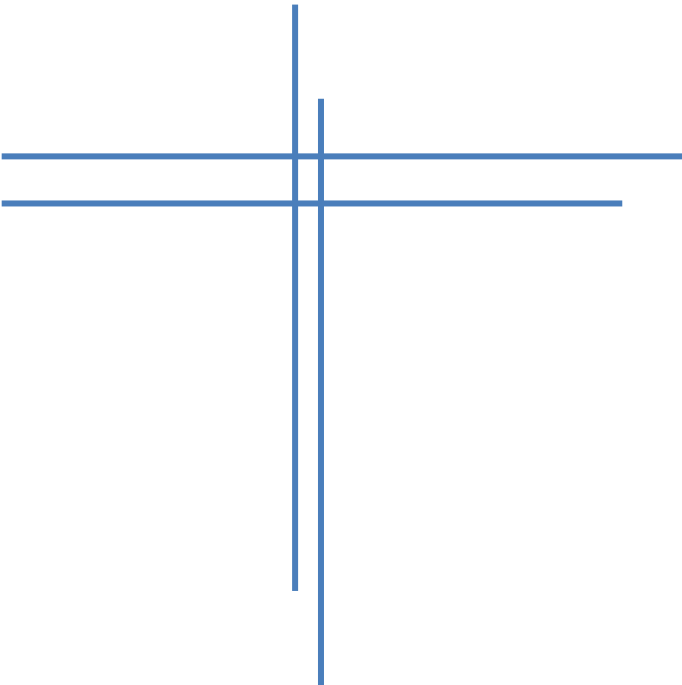
Sommaire



Remerciements.....	I
Liste des abréviations.....	li
Liste des figures.....	V
Liste des tableaux.....	vi
Introduction	1
Partie I : Généralités sur le cancer	
I.1. Définition du cancer.....	2
I.2. Les différents types de cancer.....	3
I.3. Les différentes classes de tumeur.....	3
I.3.1. Tumeurs bénignes : Non cancéreuses.....	3
I.3.2. Tumeurs malignes : Cancéreuses.....	3
I.4. Structure de génome.....	4
I.5. Epidémiologie des cancers.....	5
I.5.1. Au niveau national.....	5
I.5.2. Au niveau de la wilaya de jjel.....	6
I.6. Bases moléculaires de cancer.....	6
I.6.1. Différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer.....	7
I.6.1.1. Agents initiateurs.....	7
I.6.1.2. Agents promoteurs.....	7
I.6.2. Cancer et angiogenèse.....	7
I.6.3. Immunité anti-tumorale.....	9
I.6.3.1. Effecteurs de la réponse immune anti-tumorale.....	9
I.6.3.2. Échappement des tumeurs à la réponse immune.....	10
I.7. Hérité et épigénétique.....	11
Partie II : Implication de l'épigénétique dans le cancer	
II.1. Généralité sur l'épigénétique.....	12
II.2. Définition d'épigénétique.....	12
II.3. Bases moléculaire d'épigénétique.....	13
II.4. Importance de l'épigénétique dans les cancers.....	13
II.5. Mécanismes épigénétiques dans les cellules normales.....	14
II.6. Mécanismes épigénétiques dans les cellules cancéreuses.....	15
II.6.1. La méthylation de l'ADN dans le cancer.....	17
II.6.1.1. Hyperméthylation de l'ADN dans le cancer.....	19
II.6.1.2. Hypométhylation de l'ADN dans le cancer.....	21
II.6.1.3. La déméthylation de l'ADN.....	23
II.6.2. Modification post traductionnelles des histones.....	24
II.6.3. Expression des micro-ARN.....	26
II.7. Thérapie épigénétique.....	27
II.7.1. Les inhibiteurs d'HDACs.....	28
II.7.2. Les inhibiteurs d'DNMTs.....	30
II.7.2.1. Les analogues nucléosidiques.....	30
II.7.2.2. Les analogues non nucléotidiques.....	31
II.7.3. Thérapie épigénétique combinée.....	33
Conclusion	35
Références bibliographiques.....	36



Introduction



« Le cancer est un problème de santé publique majeur, et l'une des pathologies les plus graves : selon l'Organisation Mondiale de la Santé, cette maladie a tué 7,6 millions de personnes en 2005 » (**Laget et Defossez, 2008**). L'incidence et le taux de mortalité de tous les cancers augmentent de façon alarmante dans le monde, avec une estimation de 18,07 millions de nouveaux cas dans les deux sexes en 2018 (**Bray et al., 2018 in Hussain et al., 2021**).

En effet, le cancer, ce groupe de maladies caractérisées par une croissance et une division cellulaires incontrôlées, est la première cause de mortalité dans le monde. Environ la moitié d'entre nous serons tôt ou tard au cours de notre vie confrontés à une certaine forme de cette maladie (**Ennis et Pugh, 2021 ; Pecorino, 2021**).

Depuis des décennies, les scientifiques s'efforcent de disséquer les origines du cancer humain (**Jones et Baylin, 2007**). « La recherche sur le cancer a démontré l'origine génétique des processus tumoraux. Des milliers d'altérations génétiques ont ainsi été répertoriées, impliquant plus d'une centaine de gènes » (**Mottet et Castronovo, 2008**). Cependant, ce paradigme a maintenant été élargi pour intégrer la perturbation des mécanismes de régulation épigénétique qui prévalent dans le cancer (**You et Jones, 2012**).

Les altérations épigénétiques sont tout à fait distinctes des aberrations génétiques car elles se réfèrent à la modification de l'expression des gènes sans apporter de changements permanents à la séquence génomique (**Singh et al., 2021**). Ces dérégulations étant réversibles, des avancées technologiques récentes offrent une meilleure compréhension des altérations épigénétiques sous-jacentes au cours de la cancérogenèse et donnent un aperçu de la découverte de biomarqueurs épigénétiques putatifs pour la détection, le pronostic, l'évaluation des risques et la surveillance des maladies (**Filion et Defossez, 2006 ; Kanwal et al., 2015**).

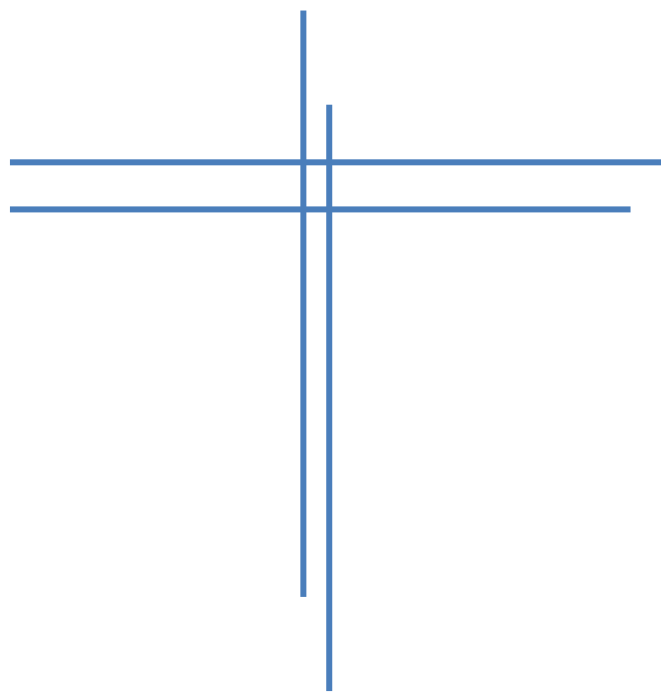
Ce travail consiste à étudier l'implication des altérations épigénétiques dans le développement de cancer. Les mécanismes de régulation de l'épigénétique seront abordés.

Pour atteindre notre objectif, un plan de travail réparti en deux parties est mis en place comme suit :

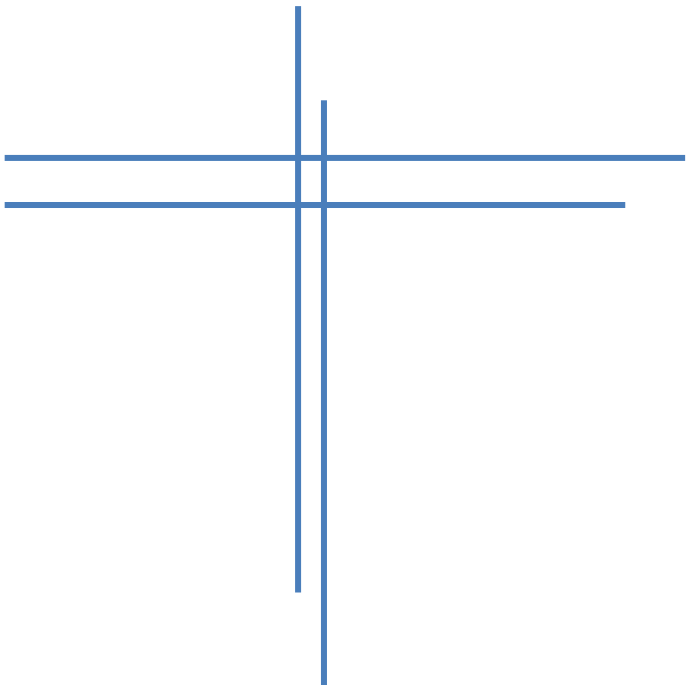
La première partie est consacrée à des généralités sur le cancer : les différents types, l'épidémiologie et les bases moléculaires du cancer.

La deuxième partie est destinée à l'étude des bases moléculaires d'épigénétique, l'importance de l'épigénétique dans les cancers, les mécanismes épigénétiques les plus étudiés et la thérapie épigénétique.

Enfin le travail sera clôturé par une conclusion générale.



Partie I :
Généralités sur le
cancer



I.1. Définition du cancer

Le cancer est un groupe de maladies caractérisées par la croissance et la propagation de cellules anormales. Si la propagation n'est pas contrôlée, cela peut entraîner la mort (**American Cancer Society, 2015**). Le cancer est causé par des facteurs externes, tels que le tabac, les organismes infectieux et une mauvaise santé (régime alimentaire) et des facteurs internes, tels que les mutations génétiques héréditaires, les hormones et les conditions immunitaires. Ces facteurs peuvent agir ensemble ou en séquence pour causer le cancer. Dix ans ou plus passent souvent entre l'exposition à des facteurs externes et un cancer détectable (**American Cancer Society, 2015 ; Feitelson et al., 2015**).

Un cancer est constitué de cellules qui prolifèrent de façon désorganisée, ce qui peut nuire au bon fonctionnement des organes et entraîner la mort (**Hanahan et Weinberg, 2000 ; Feitelson et al., 2015**). Chaque organe et chaque tissu possèdent plusieurs types de cellules bien définies et disposées de façon structurée (**Feitelson et al., 2015**).

Les cancers font partie des maladies non transmissibles. Même si certains cancers peuvent être provoqués par des agents infectieux transmissibles, virus comme le virus d'Epstein-Barr, l'herpèsvirus 8 ou des papillomavirus, un cancer n'est pas directement transmissible. Il existe plus d'une centaine de cancers différents pouvant affecter n'importe quelle partie de l'organisme.

« Les formes les plus fréquentes de cancer sont » (**Godet et al., 2017**):

- **Les carcinomes** : désignent toute forme de tumeur cancéreuse qui naît au niveau des cellules épithéliales des organes (85% des tumeurs).
- **Les sarcomes** : se développent aux dépens des cellules du tissu conjonctif, cellules assurant le lien entre les éléments d'un même organe et occupant la fonction de remplissage et de soutien.
- **Les hémopathies malignes** : formées de trois types :
 - a) Les lymphomes touchant les tissus lymphatiques.
 - b) Les myélomes caractérisés par une prolifération de certains types de globules blancs dans la moelle osseuse.
 - c) Les leucémies affectant les cellules du sang.

I.2. Les différents types du cancer

Il existe plusieurs types de cancers, les plus répondus sont :cancer de l'os, cancer de la bouche, cancer de l'estomac, cancer du foie, cancer de l'ovaire, cancer du rein, cancer de la vessie, cancer du sein, cancer de la rétine, cancer de la gorge, cancer du cerveau, cancer du pancréas, cancer de la vulve, cancer colorectal, cancer de la peau, cancer du poumon, cancer de la prostate, cancer de l'œsophage, cancer du testicule, cancer du sinus et fosses nasales, cancer de la thyroïde, cancer du larynx, cancer de la zone tête et cancer de l'utérus (endomètre) (Hoadley et al., 2018).

I.3. Les différentes classes de tumeurs

Les tumeurs peuvent être classées comme bénignes ou malignes.

I.3.1. Tumeurs bénignes non cancéreuses

Si les cellules ne sont pas cancéreuses, la tumeur est qualifiée de bénigne. Elle n'envahira pas les tissus voisins et ne se propagera pas à d'autres parties du corps (métastases).

Une tumeur bénigne est moins nocive à moins qu'elle ne soit présente dans les organes, les tissus, les nerfs ou les vaisseaux sanguins et qu'elle cause des dommages. Les fibromes de l'utérus et du sein, les polypes du côlon et les grains de beauté sont quelques exemples de tumeurs bénignes. Les tumeurs bénignes ne réapparaissent généralement pas après leur ablation. Mais si elles le font, c'est généralement au même endroit (Sinha, 2018).

I.3.2. Tumeurs malignes cancéreuses

Les tumeurs malignes ont des cellules qui se développent de manière incontrôlable et se propagent localement et/ou vers des sites distants. Les tumeurs malignes sont cancéreuses (c'est-à-dire qu'elles envahissent d'autres sites). Ils se propagent à des sites distants *via* la circulation sanguine ou le système lymphatique. Cette propagation est appelée métastase. Les tumeurs malignes peuvent se propager rapidement et nécessitent un traitement pour éviter la propagation. S'ils sont détectés tôt, le traitement est susceptible d'être chirurgical avec éventuellement une chimiothérapie ou une radiothérapie. Si le cancer s'est propagé, le traitement est susceptible d'être systémique, comme la chimiothérapie ou l'immunothérapie (Patel, 2020).

1.4. Structure de génome

Le terme génome a été inventé en 1920 pour décrire « l'ensemble des chromosomes haploïdes, qui, avec le protoplasme pertinent, précise les fondements matériels de l'espèce » (**Lederberg et McCray, 2001**). Le terme ne pas imposé immédiatement. Bien que la génétique mendélienne ait été redécouverte en 1900 et que les chromosomes aient été identifiés comme porteurs d'information génétique en 1902 (**Sutton, 1902**), on ne savait pas en 1920 si l'information génétique était transmise par l'ADN ou la composante protéique des chromosomes (**Avery et al., 1944**).

Le génome est un ensemble du matériel génétique d'une espèce codé dans son acide désoxyribonucléique (ADN) (**Watson et al., 1953**). Il se présente sous la forme d'une double hélice d'ADN contenant environ 30 000 gènes et dont la taille à l'état déroulé est de deux mètres. La fibre d'ADN est organisée sous forme d'une structure appelée chromatine. Cette chromatine est composée d'ADN associé à des protéines. Il existe deux types de chromatine : l'euchromatine et l'hétérochromatine. L'euchromatine correspond à la chromatine à l'état relâché alors que l'hétérochromatine correspond à des régions du génome (**Felsenfeld et Groudine, 2003**). La chromatine est formée d'une répétition de sous-unités appelées nucléosomes (**Luger et al., 1997**) (Figure 1).

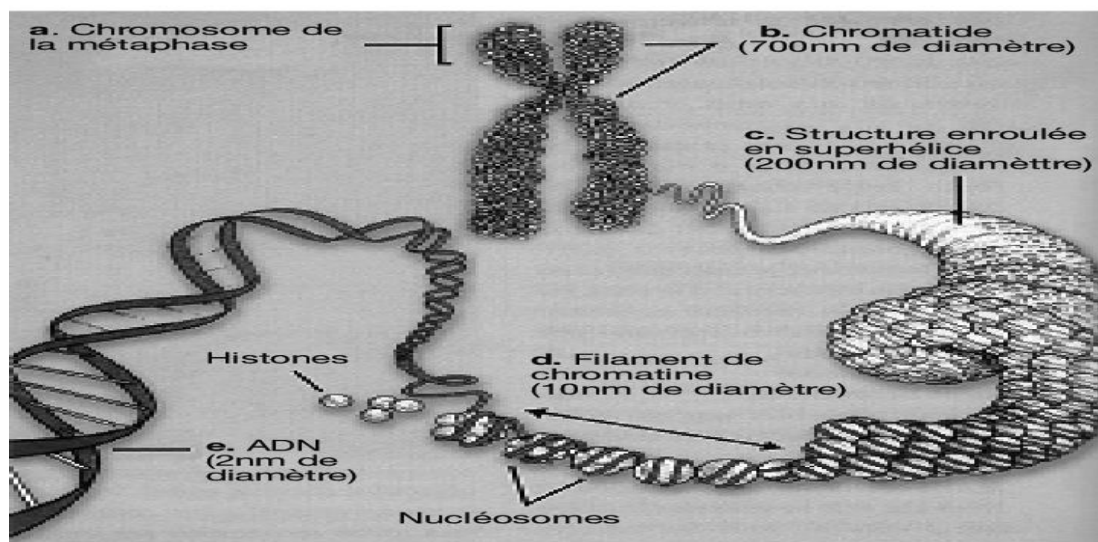


Figure 1 : Organisation de l'information génétique sous forme de chromatine dans le noyau (**Vandermeers et al., 2008**).

L'ADN est constitué d'une succession de nucléotides composés d'un sucre (le désoxyribose), d'un acide phosphorique et d'une base azotée. Un fragment d'ADN est

responsable de la synthèse d'une protéine bien particulière. Elle est constituée de quatre nucléotides : les bases A (Adénine), C (Cytosine), G (Guanine), T (Thymine). La synthèse des protéines est réalisée à partir de 20 acides aminés qui sont générés par une succession spécifique de trois bases. L'ensemble d'un nucléotide, d'un sucre « le déoxyribose » et d'un groupement phosphorique constitue un codon et la combinaison de 64 codons détermine 20 acides aminés et 3 codons stops (TAA, TAG, TGA) (**Macgregor et al., 2003**). «La synthèse d'une protéine est réalisée en deux étapes : la transcription et la traduction. Dans la première étape, la transcription est le transfert d'information d'une matrice double brin à une molécule d'ARN simple brin, le message héréditaire est copié au niveau de l'ARN messager et dans la seconde étape, la traduction, l'ARN messager est utilisé par les ribosomes afin de produire les chaînes des acides aminés » (**Elloumiet al., 2005**).

On distingue deux types de protéines liées à l'ADN : les histones et les protéines chromosomiques non histones. Les histones sont les protéines les plus abondantes de la chromatine qui sont retrouvées uniquement chez les eucaryotes. Elles sont très basiques, riches en résidus lysine et arginine : Il en existe cinq types (Histone **H1** qui sont des histones internucléosomiques est les histones nucléosomiques (**H2A, H2B, H3 et H4**) qui sont responsables de l'enroulement de l'ADN dans les nucléosomes. La chromatine est constituée de 146 pb d'ADN enroulées deux fois autour d'un octamère d'histones. Chaque octamère comprend deux exemplaires des histones H2A, H2B, H3 et H4. Deux nucléosomes sont séparés l'un de l'autre par une cinquantaine de paires de base d'ADN nu et par l'histone internucléosomique H1 (**Vandermeers et al., 2008**).

I.5. Epidémiologie des cancers en Algérie

I.5.1. Au niveau national

En vue de connaître le profil épidémiologique de la maladie cancéreuse en Algérie, à partir de la fin des années 1980, des registres du cancer ont été mis en place dans différentes régions du pays (**Abid, 2009**). Selon les constats des différents registres du cancer, l'incidence de cette redoutable pathologie est en nette augmentation ces dernières années dans notre pays. Actuellement, on compte un peu plus de 41250 nouveaux cas au dernière années (18710 hommes et 22540 femmes) (**Bouchemella et al., 2018**). Ces registres du cancer qui, jusqu'à ce jour, ne font que de l'épidémiologie descriptive, devraient dans l'avenir évaluer les résultats de ces actions (épidémiologie évaluative) et lancer des études d'épidémiologie causale (**Abid, 2009**).

I.5.2. Au niveau de la wilaya de Jijel

La commune de Jijel marque un taux élevé des cancéreux avec pourcentage de (44%) en 2015 par rapport à 2014 (39%) (Nemroudi et Leghouchi, 2018). La répartition de la population selon les types de cancer dans la wilaya de Jijel en 2018 : le cancer du sein occupe la première place des cancers avec (17.32%). Il est suivi par les cancers du côlon (13.87%), de la prostate (7.22%), du poumon (8,71%). La Figure 2 montre une comparaison de l'incidence des différents types de cancer en Algérie et dans la wilaya de Jijel en 2018 (Haddad et al., 2020).

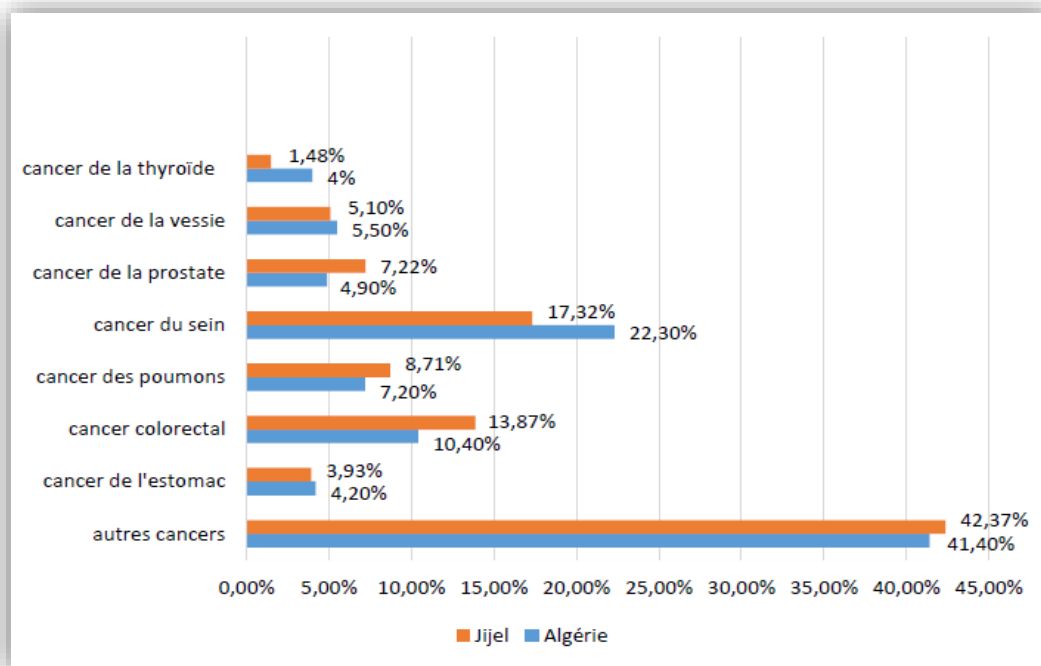


Figure 2 : Comparaison de l'incidence des différents types de cancer en Algérie et dans la wilaya de Jijel en 2018 (Nemroudi et Leghouchi, 2018).

I.6. Bases moléculaires du cancer

La coexistence de plusieurs événements est nécessaire à la transformation cancéreuse. La maladie cancéreuse se caractérise par l'envahissement progressif à partir de nouvelles propriétés biologiques telles qu'une capacité accrue à proliférer et envahir les tissus avoisinants et à se propager dans tout l'organisme, un échappement aux processus associés au vieillissement cellulaire et à l'apoptose, ou encore une capacité à induire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Ces nouvelles caractéristiques biologiques résultent le plus souvent de l'accumulation de multiples altérations génétiques au niveau de l'ADN nucléaire et incluent principalement des amplifications, des délétions, des insertions, des mutations

ponctuelles ainsi que des remaniements chromosomiques ou géniques. Ces derniers peuvent notamment conduire à la formation de gènes chimériques codant des protéines de fusion à activité oncogénique (**Lemaire et al., 2020**). Les oncogènes sont responsables d'une prolifération cellulaire anarchique prédisposant au développement de cellules cancéreuses (**Croce, 2008**).

I.6.1. Différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer

I.6. 1.1. Agents initiateurs

Agent chimique, physique ou biologique capable d'altérer de manière irréversible la structure moléculaire native de la composante génétique (ADN) de la cellule (**Pitot et Sirica, 1980**). *Exemples* : Radiations ionisantes, amines aromatiques (colorants, industrie du caoutchouc), hydrocarbures aromatiques polycycliques [HAP] (pétrole, tabac), métaux lourds, virus (hépatite B, d'Epstein-Barr), etc (**Orsière et al., 2008**).

I.6.1.2. Agents promoteurs

Agent qui modifie l'expression de l'information génétique de la cellule. Parmi ces agents figurent les hormones (on trouve des récepteurs d'œstrogène), les médicaments (esters de phorbol), les produits végétaux (graisses alimentaires), etc., qui en eux-mêmes ne réagissent pas directement avec le matériel génétique, mais affectent plutôt son expression par une variété de mécanismes, y compris leur interaction avec les récepteurs de surface des cellules ou avec les récepteurs cytoplasmiques et des protéines nucléaires, ou par une altération d'autres composants et fonctions cellulaires(**Pitot et Sirica, 1980**).

I.6.2. Cancer et angiogénèse

Les cellules malignes ont besoin d'oxygène et de nutriments pour survivre et proliférer, et doivent donc résider à proximité des vaisseaux sanguins pour accéder au système de circulation sanguine (**Lugano et al., 2020**). Ainsi, la formation d'une tumeur est dépendante du processus d'angiogénèse qui correspond au développement d'un nouveau réseau vasculaire dédié à la croissance tumorale à partir d'un ensemble de vaisseaux sanguins préexistants. De plus, la croissance tumorale est marquée par une clé angiogénique, définie par un déséquilibre entre facteurs pro-et anti-angiogéniques en faveur des signaux favorisant l'angiogénèse, permettant la prolifération et la migration des cellules vasculaires ainsi que leur organisation en vaisseaux tumoraux (**Baeriswyl et Christofori, 2009**).

Sur le plan moléculaire, les cellules tumorales produisent plusieurs facteurs angiogéniques qui favorisent la formation de nouveaux vaisseaux, y compris le VEGF, le facteur de croissance de base de l'endothélium vasculaire, les angiopoïétines (Angs), le facteur de croissance des hépatocytes, les chimiokines et le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) (Bergers et Benjamin, 2003 in Hida et al., 2016). Bien que le VEGF soit le principal facteur angiogénique, il joue un rôle clé dans la suppression de la réponse immunitaire tumorale en affectant négativement les cellules présentatrices d'antigène (APC) et les lymphocytes T effecteurs tout en augmentant les effets des cellules immunosuppressives telles que les lymphocytes T régulateurs (Rahmaet Hodi, 2019). Enfin, Les vaisseaux sanguins tumoraux permettent l'intravasation des cellules tumorales, qui est une première étape dans la métastase (Chang et al., 2000 in Hida et al., 2016).

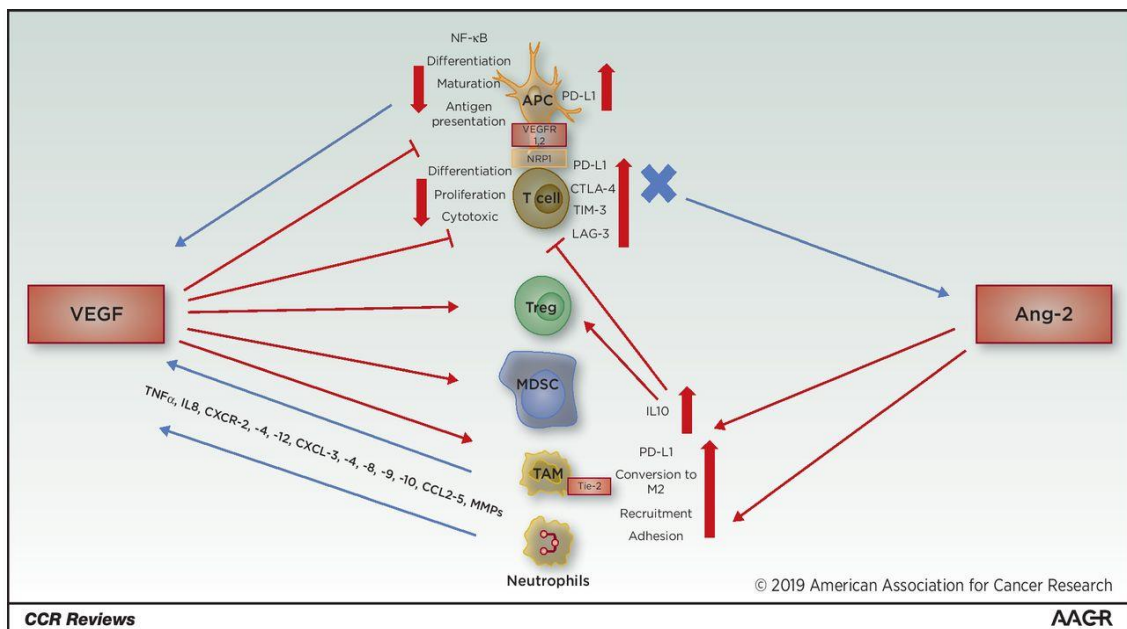


Figure 3 : L'interaction entre l'angiogénèse et le microenvironnement immunitaire tumoral.

La famille VEGF peut supprimer la maturation, la différenciation et la présentation antigénique des APC, des DC et des cellules T, tandis que le VEGF et l'Ang-2 peuvent augmenter l'effet suppresseur des Treg, des TAM et des MDSC. MMP, métalloprotéinases (Rahma et Hodi, 2019).

I.6.3. L'immunité anti-tumorale

Le développement d'une tumeur au sein d'un organisme est étroitement lié à son système immunitaire. Il est clairement établi qu'il existe un processus d'immuno surveillance qui protège l'hôte de la mise en place d'un foyer tumoral (**Calmels, 2004**). La surveillance immunitaire semble représenter un mécanisme efficace de suppression des tumeurs. Cependant, certaines cellules cancéreuses survivent et deviennent des variantes, étant peu immunogènes et capables d'entrer dans une phase d'équilibre. Ces cellules deviennent fonctionnellement dormantes ou restent cachées cliniquement tout au long. Les cellules néoplasiques semblent capables d'instruire les cellules immunitaires de subir des changements favorisant la malignité (**Mendes et al., 2016**). Le système immunitaire joue donc un double rôle dans les relations complexes existantes entre l'hôte et la tumeur (**Calmels, 2004**).

I.6.3.1. Effecteurs de la réponse immune anti-tumorale

Les effecteurs de la réponse immune anti-tumorale sont (**Ghiringhelli, 2013**) :

Les macrophages : sont des phagocytes spécialisés qui éliminent les microbes envahisseurs et les débris cellulaires, présentent des antigènes au système immunitaire adaptatif et libèrent diverses cytokines immunomodulatrices.

Les cellules dendritiques : sont des cellules proches des macrophages et qui, comme ces derniers, ont des fonctions d'endocytose et de phagocytose.

Les lymphocytes T : jouent un rôle majeur dans le contrôle de la prolifération tumorale, les lymphocytes T CD4 (LT CD4) sont considérés comme des auxiliaires ou des régulateurs de la réponse immune adaptative, alors que les lymphocytes T CD8 (LT CD8) matérialisent la phase effectrice par leur activité cytotoxique directe.

Les cellules NK : sont des cellules tueuses innées capables de tuer les cellules tumorales qui, contrairement aux cellules normales, n'expriment plus les molécules inhibitrices bloquant les fonctions tueuses des NK.

Les lymphocytes B : différents mécanismes impliquent les anticorps spécifiques des antigènes tumoraux dans la mort des cellules tumorales.

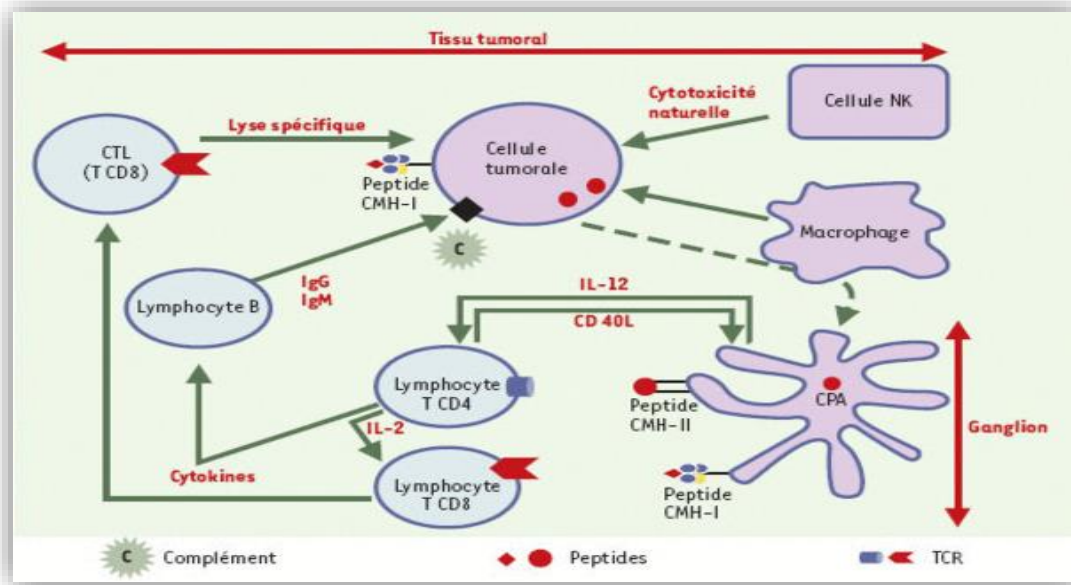


Figure 4 : Contrôle des cellules tumorales par le système immunitaire.

Les cellules présentatrices d'antigène (CPA) déclenchent la réponse immunitaire spécifique dans les aires T des ganglions lymphatiques. Les cellules tumorales exposent des peptides associés aux molécules HLA de classe I à leur surface. La reconnaissance de ces antigènes par des lymphocytes T CD8 spécifiques entraîne leur lyse. Les macrophages sont des cellules spécialisées dans la phagocytose, mais présentent également, comme les cellules NK, une capacité cytotoxique naturelle. Dans un contexte « cytokinique » favorable, les lymphocytes B peuvent sécréter des anticorps capables de reconnaître les cellules tumorales et les lyser en présence de complément (ou par des mécanismes d'ADCC, cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps) (Catros-Quemener *et al.*, 2003).

1.6.3.2. Échappement des tumeurs à la réponse immune

Malgré le rôle important joué par le système immunitaire dans l'élimination de certaines tumeurs, il échoue dans la lutte contre beaucoup d'autres, principalement en raison de la mise en place de mécanismes immunosuppresseurs qui rompent l'équilibre établi lors de la phase d'immunosurveillance (Dunn *et al.*, 2002).

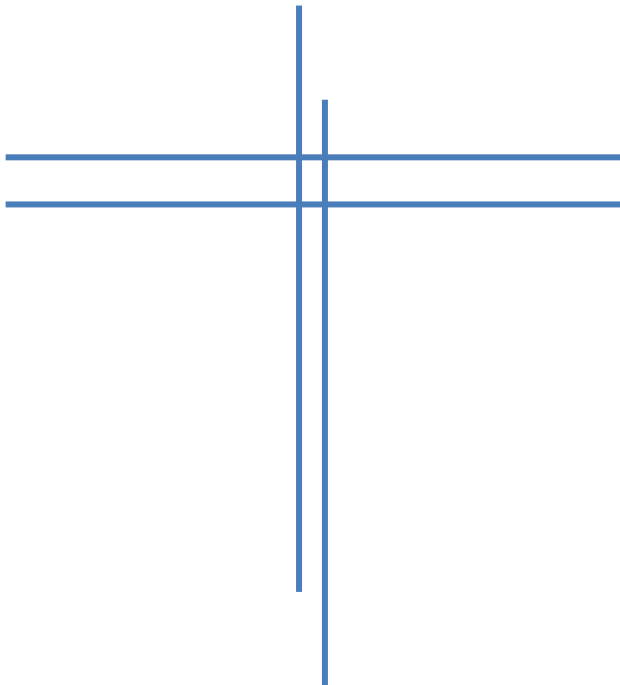
La phase d'échappement au système immunitaire se caractérise essentiellement par la capacité des cellules cancéreuses à développer des moyens de contrôler la réponse immunitaire antitumorale. Ainsi, le système immunitaire contribue à la sélection des variants tumoraux agressifs et capables de bloquer la réponse antitumorale. Les cellules transformées sont capables d'échapper à l'immunosurveillance soit par immunosélection, c'est-à-dire par la sélection de variantes cellulaires tumorales non immunogènes, soit par immunosubversion, c'est-à-dire par le développement de mécanismes de suppression de la réponse immunitaire

capables d'induire une tolérance du système immunitaire vis-à-vis de la tumeur (Ghiringhelli, 2013).

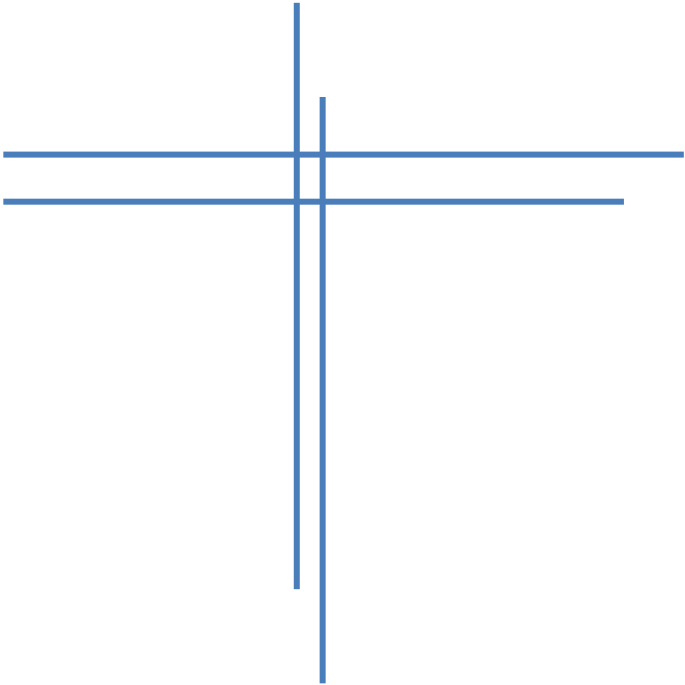
I.7. Hérité et épigénétique

Les caractéristiques du cancer humain (signaux prolifératifs, inactivation des suppresseurs de croissance, angiogenèse, indépendance répllicative conduisant à l'immortalité et acquisition de caractéristiques de progression du cancer telles que l'invasion et les métastases) ont été définies comme les forces motrices de la tumorigenèse (Hanahan et Weinberg, 2011 in Nebbioso et al., 2018). Ces caractéristiques ont identifié le cancer comme une maladie du génome. Le fait que les caractéristiques classiques du cancer humain puissent potentiellement être atteintes par la dérégulation de l'épigénome remet en question la vision actuelle de la tumorigenèse, suggérant que la dérégulation de l'épigénome peut provoquer un cancer sans contribution génétique (Flavahan et al., 2017 in Nebbioso et al., 2018).

L'hérité épigénétique, devient révolutionnaire : premièrement, d'un point de vue théorique, elle remet en question le principe de la variation aveugle des caractères héréditaires, deuxièmement, d'un point de vue empirique, elle remet en question l'hégémonie du substrat génétique comme seul support de l'information transmise (Jablonka et Lamb, 1995 in Pocheville, 2018).



*Partie II : Implication
de l'épigénétique dans
le cancer*



II.1. Définition d'épigénétique

L'épigénétique désigne tous les mécanismes de régulation cellulaire qui ne sont pas codés par la séquence d'ADN, en étant néanmoins transmissibles lors de la mitose et de la méiose. En se greffant sur l'information contenue dans la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques contribuent à moduler l'expression des gènes, c'est-à-dire définir quand, où et à quel degré, ces gènes vont être transcrits en ARN messagers avant d'être traduits en protéines (**Deltour et al., 2005 in Kern et al., 2007**). Globalement, ces modifications épigénétiques correspondent à tout phénomène de transmission héréditaire et dynamique du génome qui se produit indépendamment de la séquence d'ADN. Il nécessite des interactions cohérentes avec diverses enzymes et d'autres composants moléculaires. Les altérations épigénétiques aberrantes peuvent entraîner l'apparition inappropriée d'expressions génétiques et favorisent la tumorigenèse (**Lu et al., 2020**).

II.2. Généralités sur l'épigénétique

Le terme « épigénétique » fut employé pour la première fois en 1942 par C. H. Waddington. Il décrivait alors l'épigénétique comme « l'étude des interactions causales entre les gènes et le produit des gènes qui induisent un phénotype particulier » (**Medawar et Medawar, 1983 in Herceg et Ushijima, 2010**). Depuis lors, le sens de l'épigénétique a changé au fil du temps. Au début, l'épigénétique était considérée comme un phénomène au-delà de la génétique. Des explications épigénétiques ont été invoquées lorsque la génétique ne pouvait pas expliquer un phénomène. A partir du milieu des années 70 l'état de la compréhension a commencé à changer (**Choudhuri, 2011**). En 1980, le sens dominant du terme épigénétique est souvent résumé à l'expression, à fonction comparative : « genetics proposes, epigenetics disposes » (**Medawar et Medawar, 1983**).

L'épigénétique est maintenant passée d'un phénomène à une branche de la science dont les fondements moléculaires sont bien compris. L'état actuel des connaissances en épigénétique a évolué au fur et à mesure que notre compréhension de la méthylation de l'ADN, des modifications de la chromatine et de l'ARN non codant et de leurs effets sur l'expression des gènes augmentait (**Choudhuri, 2011**).

II.3. Bases moléculaires d'épigénétique

L'épigénétique comprend un large éventail de mécanismes moléculaires qui détectent, signalent et propagent les altérations dans la structure de la chromatine (Ng *et al.*, 2009 in Oleksiewicz et Machnik, 2020), par ciblage de la molécule d'ADN spécifiques aux gènes, des combinaisons uniques de modifications post translationnelles des histones. Elle gouverne l'héritage des caractéristiques fonctionnelles prédestinées des cellules normales et les propriétés nouvellement acquises des cellules affectées par le cancer et d'autres maladies des cellules parentales aux cellules de progéniture (Thiagalingam, 2020).

Enfin, puisque l'épigénétique peut être globalement assimilée à une mémoire de l'état de transcription des gènes, une des questions actuelles tient à la possibilité d'une transmission transgénérationnelle d'états épigénétiques et leur implication à long terme sur la santé (Bourc'his, 2010).

II.4. Importance de l'épigénétique dans les cancers

Dans le cancer, la transcription dérégulée des proto-oncogènes et des suppresseurs de tumeurs joue un rôle central. Les éléments cis-régulateurs distaux qui sont décorés par des marques épigénétiques spécifiques sont connus sous le nom d'amplificateurs, et ils sont cruciaux pour la régulation de l'expression des gènes spécifiques aux tissus. Les mutations de la séquence de l'amplificateur, l'altération de la communication amplificateur-promoteur et la mauvaise régulation des enzymes épigénétiques et les facteurs de transcription qui se lient aux amplificateurs entraînent un dysfonctionnement de l'amplificateur, qui sont souvent responsables d'un programme de transcription dérégulé du cancer. Le mécanisme fondamental conduisant à la cancérogenèse est l'activation des oncogènes ou la désactivation des gènes suppresseurs de tumeur a longtemps été accepté (Cao et Shilatifard, 2019 in Ilango *et al.*, 2020).

Par les phénomènes épigénétiques qui incluent la méthylation de l'ADN, les modifications histoniques, le remodelage de la chromatine et les ARN non codant ont favorisé le ciblage de divers gènes, diverses voies biochimiques. La méthylation de l'ADN est un processus épigénétique majeur qui joue un rôle dans les différents stades d'évolution et de développement du cancer (Ebrahimi *et al.*, 2020). « L'alliance de l'épigénétique du cancer s'est encore renforcée par l'existence de mutations dans les gènes contrôlant les acteurs épigénétiques ». Donc l'importance de l'épigénétique dans les cancers reste toutefois à

préciser (Lemaire *et al.*, 2020). Compte tenu de l'importance de la régulation épigénétique dans les cancers, le traitement ciblant l'épigénétique devient une stratégie intéressante de la thérapie contre le cancer. Le traitement épigénétique peut donc bénéficier aux patients cancéreux en monothérapie et en traitement combiné avec d'autres thérapies actuelles (Lu *et al.*, 2020).

II.5. Mécanismes épigénétiques dans les cellules normales

Les mécanismes épigénétiques notamment la méthylation de l'ADN, les modifications covalentes des histones, le positionnement des nucléosomes et les miARN sont essentiels pour le développement normal et le maintien de la régulation de l'expression des gènes spécifiques aux tissus chez les mammifères. Ces modifications épigénétiques présentent des propriétés uniques et des schémas de distribution dans différentes cellules de mammifères. Les modèles combinatoires distincts de ces modifications, collectivement appelés l'épigénome, sont des déterminants clés du destin cellulaire et de l'activité des gènes. Les cellules ES maintiennent un épigénome plus plastique nécessaire aux processus de développement. En revanche, l'épigénome des tissus différenciés présente une structure relativement restreinte qui est maintenue de manière stable à travers de multiples divisions cellulaires (Sharma *et al.*, 2010).

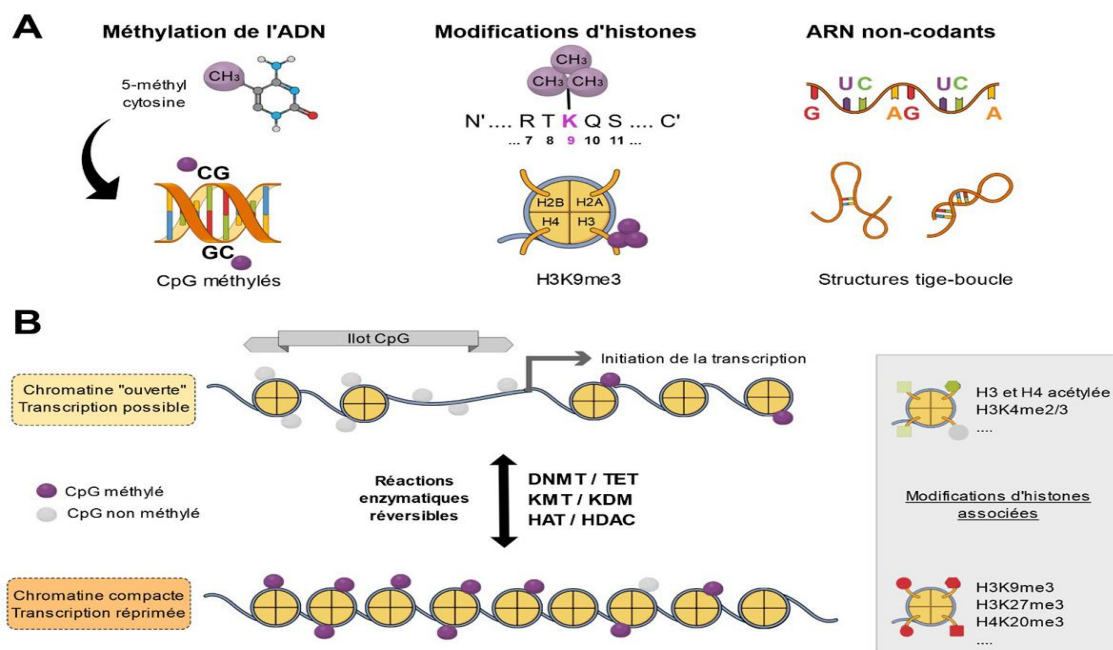


Figure 5 : Régulation épigénétique de l'expression génique.

A. La méthylation de l'ADN sur les cytosines des dinucléotides CpG, les modifications d'histones au cœur des nucléosomes et les ARN non codants qui adoptent parfois des structures spécifiques appelées « tige-boucle » sont les principaux régulateurs épigénétiques présentés ici. Dans le cas des modifications d'histones, on citera d'abord l'histone ciblée, le résidu et sa position par rapport à la queue N-terminale puis le type et le nombre de modifications (par exemple H3K9me3 pour la tri-méthylation de l'histone H3 sur la lysine en position 9).

B. En fonction de l'environnement, différentes marques épigénétiques peuvent être présentes, notamment au niveau des îlots CpG en amont du site d'initiation de la transcription des gènes, conférant une structure plus ou moins « ouverte » à la chromatine. Les modifications épigénétiques sont réversibles. Ce processus est médié par plusieurs familles d'enzymes aux activités antagonistes : DNMT et TET pour la méthylation de l'ADN, KMT et KDM pour la méthylation des histones, HAT et HDAC pour l'acétylation des histones (**Beaujean et al., 2020**).

Les mécanismes épigénétiques modifient la structure de la chromatine, il existe principalement plusieurs modifications régulant la structure de chromatine et les mécanismes épigénétiques de l'expression des gènes (**Sharma et al., 2010 in Chen et al., 2014**). La méthylation de l'ADN et la modification des histones sont les principaux mécanismes épigénétiques les plus étudiés dans le contexte de la transcription des gènes (**Herceg et Ushijima, 2010**). La méthylation de l'ADN c'est le premier mécanisme de modification épigénétique connue et bien caractérisée qui se trouve chez l'humain (**Jaenisch et Bird, 2003 in Ebrahimi et al., 2020**). Elle modifie l'action d'un gène en lui ajoutant une molécule, appelée groupe méthyle (CH₃) (**Patel et al., 2017**). L'autre mécanisme épigénétique, c'est la modification des histones, lui, a une action plus physique. Les histones sont des protéines ressemblant à des bobines autour desquelles l'ADN s'enroule (**De la mère, 2015**). L'interaction de ces modifications crée un « paysage épigénétique » qui régule la façon dont le génome des mammifères se manifeste dans différents types de cellules, stades de développement et états pathologiques, y compris le cancer. Les modèles distincts de ces modifications présentes dans différents états cellulaires servent de gardien de l'identité cellulaire (**Jones et al., 2007 ; Jiang et Pugh, 2009 in Sharma et al., 2010**).

II.6. Mécanismes épigénétiques dans les cellules cancéreuses

Le paysage épigénomique précis présent dans les cellules normales subit une distorsion importante dans le cancer (**Egger, 2004**). Ces épimutations, ainsi que des altérations génétiques généralisées, jouent un rôle important dans l'initiation et la progression du cancer. L'épigénome du cancer est caractérisé par des changements globaux dans les schémas de méthylation de l'ADN et de modification des histones ainsi que par des profils

d'expression altérés des enzymes de modification de la chromatine (**Jones, 2007**). Des études ont démontré l'importance de ces changements épigénétiques dans la régulation de l'organisation nucléaire et du programme d'expression génétique de la cellule et ont montré que leurs altérations par des stimuli environnementaux et extrinsèques pourraient favoriser le développement tumoral (**Herceg et Vaissière, 2011**). Les épimutations peuvent conduire au silence des gènes suppresseurs de tumeur indépendamment et également en conjonction avec des mutations ou des délétions génétiques délétères ; ainsi, servant de deuxième coup requis pour l'initiation du cancer selon le modèle « à deux coups » proposé par Alfred Knudson. En plus d'inactiver les suppresseurs de tumeurs, les épimutations peuvent également favoriser la tumorigenèse en activant les oncogènes (**Pugh et Laird, 1999 in Sharma et al., 2010**).

En général, le degré de différence épigénétique entre les cellules cancéreuses et les cellules normales dépasse largement les différences épigénétiques observées entre les cellules normales de différents phénotypes et même différentes couches germinales (par exemple, les fibroblastes et les cellules épithéliales). Étant donné que les mécanismes épigénétiques sont un déterminant principal régissant l'identité des cellules normales, cette comparaison souligne à quel point les cellules cancéreuses épigénétiquement différentes sont des cellules normales. La mutation et l'expression altérée des protéines impliquées dans l'écriture ou la lecture du code épigénétique sont deux mécanismes qui aident à produire des changements épigénétiques aberrants observés non seulement dans le cancer, mais aussi dans d'autres maladies humaines (**Ilango et al., 2020**).

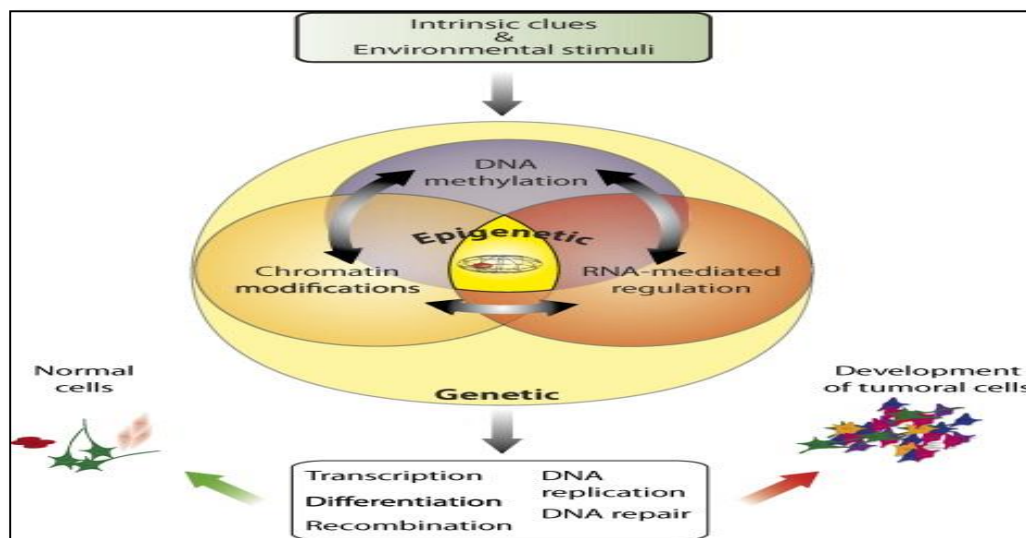


Figure 6 : Les mécanismes épigénétiques régulent directement ou indirectement de nombreux processus et jouent des rôles critiques dans les réponses cellulaires aux stimuli environnementaux et endogènes.

Il existe un dialogue intime et auto-renforcé entre les différents types d'informations épigénétiques. Il est proposé de constituer le « code épigénétique » qui module le code génétique en réponse aux indices endogènes et environnementaux. Le code épigénétique est important pour maintenir les profils d'expression des gènes et la structure de la chromatine de manière héréditaire sur de nombreuses générations de cellules et peut dicter les résultats cellulaires en régulant les processus cellulaires tels que la transcription des gènes, la prolifération et la réparation de l'ADN. La déréglementation des mécanismes épigénétiques peut favoriser le développement de phénotypes anormaux et de maladies, y compris le cancer (**Sawan et al., 2008**).

« La dérégulation épigénétique que l'on observe dans les cancers repose sur plusieurs phénomènes biologiques tels que la méthylation de l'ADN, des modifications post traductionnelles des histones, le positionnement des nucléosomes et l'expression des micro-ARNs » (**Cheng et al., 2019 in Auroy et Louvel, 2022**).

II.6.1. La méthylation de l'ADN dans le cancer

La méthylation de l'ADN est le processus épigénétique le plus largement étudié. Généralement, ce processus est le synonyme de silençage génique à long terme, car elle façonne un état inaccessible de la chromatine pour le processus de transcription (**García-Guede et al., 2020**). C'est une modification covalente chimique qui consiste à l'ajout d'un groupement méthyle (CH₃) sur le carbone 5 d'une cytosine précédant les nucléotides de guanosine dit CpG (cytosine-phosphate-guanine) généralement situés dans les sites riches en GC (îlots CpG) dans les régions promotrices des gènes (**Calcagno et al., 2013 ; Qu et al., 2013 in Patel et al., 2017**). La majorité des îlots CpG se trouvent au niveau des régions promotrices des gènes alors qu'une très faible proportion se localise au cœur des séquences exoniques ou introniques (**Jones et Baylin, 2002**). Cette modification est médiée par la famille de l'ADN méthyltransférases (DNMTs), qui utilise la méthionine S-adénosyl comme donneur du groupe méthyle. Il y a trois principaux DNMTs, à savoir. DNMT1, DNMT3a, et DNMT3b. Le DNMT1 maintient les schémas de méthylation existants après la réplication de l'ADN, et le DNMT3a et le DNMT3b sont des enzymes de novo qui ciblent les CpGs non méthylés pour amorcer la méthylation, et sont fortement exprimés pendant l'embryogenèse et au minimum exprimés dans les tissus adultes (**Kanwal et al., 2015**).

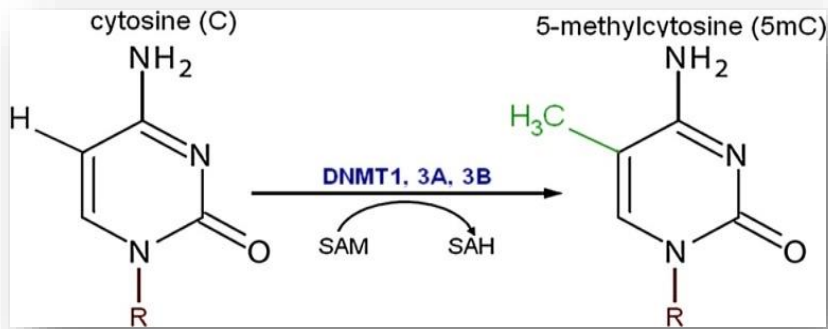


Figure 7 : Méthylation de la cytosine de l'ADN (**Sadakierska-Chudy et al., 2015**).

Un exemple classique d'une telle méthylation CpG naturelle est l'inactivation du chromosome X et les gènes empreints (**Toh et al., 2017**). L'inactivation du chromosome X constitue un excellent modèle pour l'étude de la mise en place de marques épigénétiques au cours du développement embryonnaire (**Delaroche et al., 2012**). « Elle est déclenchée par l'accumulation d'un ARN non codant, qui isole le chromosome concerné de la machinerie transcriptionnelle » (**Moscattelli et al., 2021**). Dans les cellules somatiques, l'état inactif du chromosome X est extrêmement stable grâce à l'action combinée de facteurs protéiques. Cette inactivation est la parfaite illustration de la manière dont différentes sortes de régulations épigénétique de changements chromatiniens, de la méthylation des promoteurs des gènes X inactif et de son organisation nucléaire particulière. Cependant, des études récentes montrent qu'une réactivation anormale de certains gènes du chromosome X inactif peut survenir dans les cancers du sein et de l'ovaire. « De plus, une disparition du chromosome X inactif, ou corpuscule de Barr, est souvent observée par les pathologistes dans ces cancers » (**Chaligné et Heard, 2015 ; Ennis et Pugh, 2021**). Dans le cas du cancer, environ 5 à 10 % des régions du promoteur deviennent anormalement méthylées (**Baylin et Jones, 2011 in Ocker et al., 2019**).

« La méthylation anormale est une caractéristique bien connue du développement et de la progression du cancer et peut transformer des cellules souches normales en cellules souches cancéreuses » (**Mazloui et al., 2022**). Toutefois, dans les cellules cancéreuses, les îlots CpG précédant les promoteurs du gène suppresseur de tumeur sont méthylés par inactivation de H3K4me3 et le gène est réduit au silence et le cancer progresse (**Yi et al., 2011 in Patel et al., 2017**).

Les altérations de la méthylation de l'ADN sont reconnues comme le premier marqueur épigénétique associé au cancer qui modifie la fonction génétique normale. Ces modifications comprennent l'hyperméthylation dans certains types de tumeurs et l'hypométhylation dans d'autres types, provoquent soit l'expression soit l'inhibition des gènes (Lo et Sukumar, 2008 in Kanwal et al., 2015).

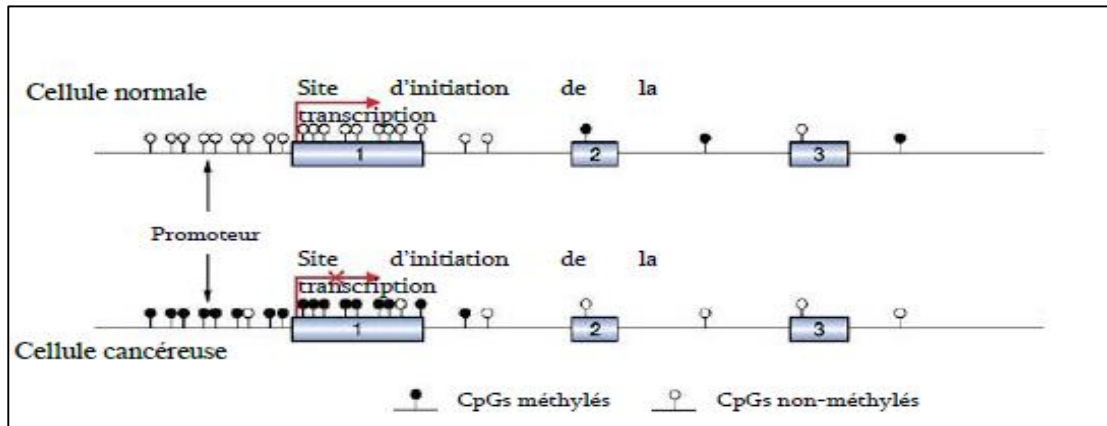


Figure 8 : Méthylation de l'ADN dans les cellules normales et cancéreuses. Cercles blancs : sites CpG; cercles noirs : sites hyperméthylés ; 1, 2, 3 : exons du gène représenté ; X : répression transcriptionnelle (Baylin, 2005).

II.6.1.1. Hyperméthylation de l'ADN dans le cancer

L'hyperméthylation de l'ADN est un événement précoce de la tumorigénèse jouant un rôle majeur dans l'initiation et la progression de la tumeur (Issa, 2008 in Taby et Issa, 2010). Cette événement principalement appelée gain de méthylation aux sites spécifiques, se produit dans les îlots porteurs de CpG (Kanwal et al., 2015). Représente donc un changement dans la distribution de la 5-méthylcytosine à travers le génome plutôt qu'une augmentation globale de la quantité totale de méthylation (Feinberg et Tycko, 2004 ; Riggs et Jones, 1983 in Jones et Baylin, 2007). Des études récentes ont révélé que le modèle dont les îlots CpG sont le plus souvent hyperméthylés variait selon le type de cancer. Parmi les tumeurs présentant la plus forte fréquence d'hyperméthylation des îlots CpG, il y avait les cancers du côlon. Les cancers testiculaires avaient la plus faible fréquence de cette hyperméthylation (Ehrlich, 2002). Ce changement de l'ADN à des gènes spécifiques qui affecte généralement les îlots de promoteur CpG, inactive la transcription (Kanwal et al., 2015). L'inactivation transcriptionnelle causée par l'hyperméthylation du promoteur affecte les gènes impliqués dans les principales voies cellulaires, y compris la réparation de l'ADN, l'apoptose, la métastase...etc. (Jin et Robertson, 2013 in Kanwal et al., 2015). Cela fournit des cellules

tumorales avec un avantage de croissance plus élevé et augmente l'instabilité génétique et le phénotype malin (Kanwalet Gupta, 2012 in Kanwal et al.,2015).Au niveau fonctionnel, les conséquences d'une hyperméthylation dans le promoteur sont identiques à celles d'une mutation dans le gène: un avantage de croissance conféré par l'inactivation d'un GST qui favorise une expansion clonale (Hermanet Baylin, 2003 ; Feinberget Tycko, 2004 in Kern et al., 2007). Le Tableau 1 montre le Promoteur des Gènes suppresseurs de tumeurs (GSTs) et premier exon couramment hyperméthylés dans les cancers humains.

Tableau 1. Promoteur des Gènes suppresseurs de tumeurs (GSTs) et premier exon couramment hyperméthylés dans les cancers humains (Luczak et Jagodziński, 2006 ; Deltour et al., 2005).

GSTs	Rôles biologiques	Principaux types de cancer associés
AKAP12	Transduction de signal	Gastrique
APC	Prolifération cellulaire, migration et adhésion	Colorectal
BRCA1	Régulation de la transcription et réparation de l'ADN	Poumon, prostate, sein, ovaire.
CASP8	Apoptose (Clivage de substrats lors de l'activation des récepteurs de mort)	Médulloblastome
CDH1	Cellule-adhésion cellulaire	Sein, prostate, colorectal
GSTP1	Prévention de l'oxydation dommages à l'ADN	Prostate
ING1	Croissance cellulaire et apoptose	Poumon
RASSF1	Arrêt du cycle cellulaire	Rein
P53	Transcription de gènes et réparation de l'ADN	Sein, ovaire
E-cadhérine	Invasion tissulaire et métastase	Gastrique, thyroïde, sein
ER	Contrôle de la prolifération	Sein, prostate

Des mutations dans les enzymes TET (Ten-Eleven Translocation) peuvent être liées à une hyperméthylation de l'ADN avec un métabolisme cellulaire altéré, lié aux enzymes IDH1 et IDH2 isocitrate déshydrogénase, qui pourrait être impliqué dans le cancer (**Ilango et al., 2020**). Ces enzymes produisent normalement de l' α -kétooglutarate, un cofacteur essentiel des hydroxylases TET. Cependant, les mutations dans IDH1/2 entraînent une augmentation marquée de la formation d'un métabolite anormal, le 2-hydroxy-glutarate, formé à partir de l' α -cétoglutarate. Dans ce scénario, une fréquence accrue d'hyperméthylation de l'ADN peut être observée, comme dans le cas des leucémies et des tumeurs cérébrales (**Shen et Laird, 2013 ; Turcan et al., 2012 in Baylin et Jones, 2016**).

II.6.1.2. Hypométhylation de l'ADN dans le cancer

Un autre changement reconnu dans les schémas de méthylation de l'ADN dans les cellules cancéreuses était la diminution régionale de cette modification (**Feinberg et al., 1983**), désormais reconnue par des analyses à l'échelle du génome comme une hypométhylation globale de l'ADN (**Berman et al., 2012**). « Elle se caractérise par une baisse de 20 à 60 % de la teneur en 5-méthylcytosine par rapport à des cellules normales » (**Feinberg et al., 1988 in De Fraipont et al., 2009**).

La perte de méthylation de l'ADN associée au cancer englobe des régions géniques, y compris des séquences de contrôle de la transcription permettant la transcription des répétitions, des éléments transposables (ET) et des oncogènes (**Wilson et al., 2007**). La majorité des promoteurs affectés par la perte de méthylation de l'ADN appartiennent à des gènes spécifiques aux tissus. Par exemple, une famille d'antigènes cancer/testicules (CT), qui sont limités aux cellules germinales testiculaires adultes dans des conditions normales, ont été signalés comme étant anormalement activés dans divers types de cancer humain (**Caballero et al., 2012**). Cet événement ne se limitait pas à l'ADN répété. En effet, l'hypométhylation de l'ADN liée au cancer se produit souvent dans des séquences uniques dans et autour des gènes, y compris des gènes associés à la métastase (**Ehrlich et al., 2013**).

L'hypométhylation de séquences répétitives de l'ADN augmente leur instabilité, en particulier dans les régions centromériques, favorisant ainsi des réarrangements et la fragilité chromosomiques (**Wilson et al., 2007**).

L'hypométhylation globale de l'ADN génomique est observée dans de nombreuses cellules tumorales et est responsable de la surexpression des proto oncogènes, des facteurs de croissance et des gènes qui, par leurs produits protéiques sont impliqués dans l'invasion et la

prolifération des cellules cancéreuses. L'expression de gènes tumoraux tels que l'activateur plasminogène de type urokinase (PLAU), l'héparatanase et la protéine liant le calcium (S100A4) est induite par l'hypométhylation de l'ADN. Les produits protéiques de ces gènes favorisent le mouvement des cellules malignes uniques à travers la matrice extracellulaire vers les capillaires lymphatiques ou sanguins (Szyf *et al.*, 2004 in Luczak et Jagodziński, 2006).

Les mécanismes exacts par lesquels la méthylation de l'ADN est perdue de l'épigénome du cancer et comment les conséquences fonctionnelles se produisent ne sont pas encore entièrement compris (Baylin et Jones, 2016). Par exemple, typiquement dans le cancer, une meilleure action est que de nombreuses régions d'hypométhylation d'ADN pourraient être intégralement liées à des changements généraux dans l'organisation de chromatine. Les grands changements épigénomiques, à leur tour, pourraient, dans certains cas, être les conséquences des mutations dans les régulateurs de chromatine qui influencent l'homéostasie de méthylation d'ADN, de sorte que l'action active ou passive de l'élimination de la méthylation d'ADN est favorisée (Ilango *et al.*, 2020). La **figure 9** montre les différents mécanismes de l'hypométhylation et hyperméthylation de l'ADN dans le cancer.

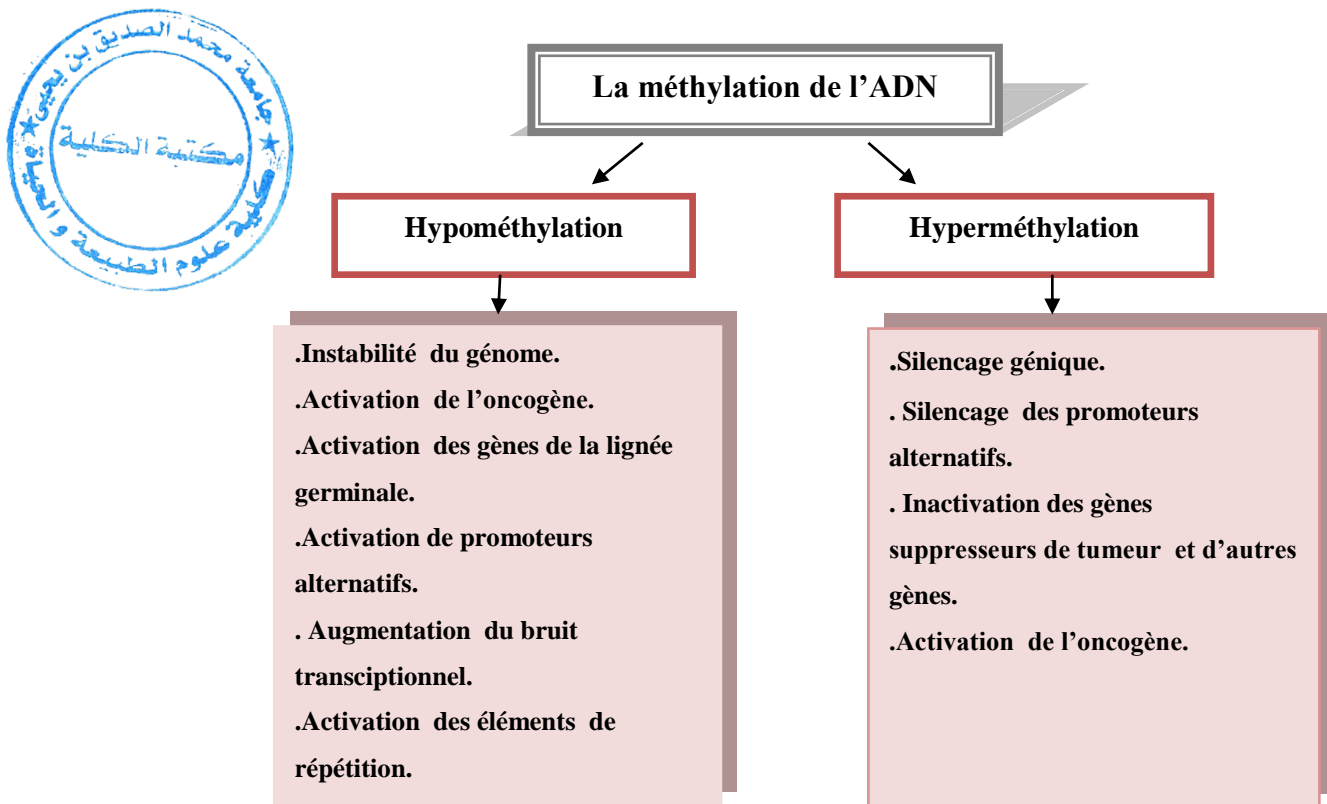


Figure 9 : Mécanismes hypométhylation et hyperméthylation de l'ADN dans le cancer (Ilango *et al.*, 2020).

II.6.1.3. La déméthylation de l'ADN

L'équilibre entre méthylation et la déméthylation de l'ADN apparaît aujourd'hui comme un précis et pouvant être conservé dans la régulation épigénétique. La déméthylation des 5-mC de l'ADN est réalisée par le biais de plusieurs processus biochimiques qui comprennent l'oxydation en série des 5-mC en 5-hydroxyméthylcytosine (5hmC), 5-formylcytosine (5fC) et 5-carboxylcytosine (5caC), suivie d'une dilution dépendante de la réplication de 5mC oxydé (Ito et al., 2011 ; He et al., 2011). Les enzymes responsables de ces processus biochimiques sont la famille des Ten-Eleven Translocation (TET) et les enzymes impliquées dans un mécanisme de réparation de l'ADN (Maiti et Drohat, 2011 ; He et al., 2011).

Les protéines TET constituent donc une voie active pour la déméthylation de l'ADN et jouent donc un rôle dans la régulation de l'expression génétique (Tsioupliset al., 2021). La famille des TET est composée de trois enzymes nommées TET1, TET2 et TET3. TET1 est responsable d'oxyder le 5-mC pour former le 5-hydroxyméthylcytosine (5-hmC), TET2 est responsable d'oxyder le 5-hmC pour former le 5-formylcytosine (5-fC) et TET3 est responsable d'oxyder le 5-fC pour former le 5-carboxylcytosine (5-caC) (Ito et al., 2011; Mahfoudhi et al., 2016 ; d'Oliveira et Guerra-Sá, 2020).

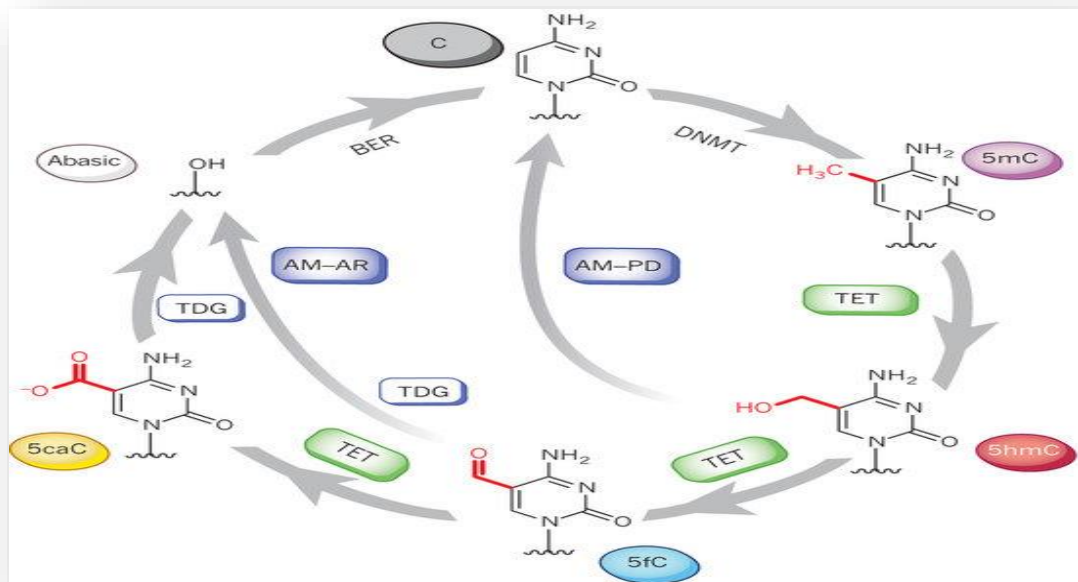


Figure 10 : Les mécanismes de déméthylation de l'ADN. On distingue deux voies après modification de la 5-mC en 5-hmC par l'enzyme TET : la déméthylation passive par dilution (AM-PD), et la déméthylation active par le système de réparation par excision de base (BER) impliquant l'enzyme TGD (AM-AR) (Kohli et Zhang, 2013).

«Théoriquement, la déméthylation de l'ADN dans les cellules tumorales pourrait éventuellement se produire par deux processus distincts communément appelés déméthylation active et déméthylation passive»(Chen et Riggs, 2011 in Smet et Lorient, 2013 ; Cartron et al., 2015). La déméthylation passive, reposerait sur l'inhibition des ADN méthyltransférases, qui préservent normalement les marques de méthylation de l'ADN à travers les cycles de réplication successifs (Smet et Lorient, 2013). A l'inverse, la déméthylation active dépend de l'activité d'une ou plusieurs enzymes et peut se produire indépendamment de la réplication de l'ADN (Cartron et al., 2015; Branco et al., 2012).

Le paysage aberrant de la méthylation de l'ADN dans les cellules cancéreuses a longtemps été imputé au dysfonctionnement de la machinerie de méthylation, sous la forme des enzymes DNMT. La découverte de 5hmC, 5fC et 5caC, cependant, incite à réévaluer la relation entre la déméthylation de l'ADN et le développement du cancer, car elle soulève la possibilité qu'une fonction altérée de la machinerie de déméthylation puisse également conduire à un déséquilibre et à une reprogrammation de la méthylation de l'ADN (Song et He, 2012).

Il est intéressant de noter qu'une étude récente évaluant les niveaux de méthylation du génome dans une série isogénique de cultures de cellules épithéliales mammaires humaines passant d'une transformation normale à une transformation maligne a révélé que la plupart des pertes de méthylation de l'ADN se sont produites au stade de l'acquisition de durée de vie (Novak et al., 2009 in Smet et Lorient, 2013).

La preuve que le processus de déméthylation à l'échelle du génome, commun à de nombreux cancers, affecte non seulement les séquences répétées, mais aussi les gènes à copie unique, et peut conduire à des gènes aberrants. La Co-activation fréquente des gènes CG dans les tumeurs le processus global de déméthylation de l'ADN, qui peut affecter simultanément (Andersen et Jones, 2013).

II.6.2. Modification post traductionnelles des histones

Au cours de la tumorigénèse, outre l'altération des profils de la méthylation de l'ADN, on observe des changements dans les modifications post-traductionnelles des histones qui sont provoquées par des mutations peuvent perturber l'ensemble des mécanismes de régulation épigénétique, et entraîner des modèles d'expression génique aberrants (You et Jones, 2012).

Agissant individuellement ou en combinaison, on pense que ces modifications qui sont réversibles chiffrent les programmes épigénétiques héréditaires qui codent pour des fonctions nucléosomiques distinctes telles que la formation d'hétérochromatine, l'inactivation du chromosome X, la mitose et la réparation et la réplication de l'ADN (**Sharma et al., 2010 ; Kouzarides, 2007 in Chen et al., 2014**).

L'ADN s'enroule autour d'un octamère d'histones qui constituées un domaine C-terminal globulaire et une queue N-terminale non structurée (**De Procé, 2015 ; Luger et al., 1997 in Sharma et al., 2010**). Les extrémités N-terminaux des histones, qui font saillie à l'extérieur du nucléosome, subissent facilement une série de modifications covalentes, telles que la méthylation, la phosphorylation, l'acétylation (**Deltour et al., 2005 ; Kern et al., 2007**), par exemple : l'acétylation de la lysine est en corrélation avec l'activation de la transcription (**Kouzarides, 2007 ; Hebbes et al., 1988 in Sharma et al., 2010**), alors que la méthylation de la lysine conduit à l'activation de la transcription ou la répression (**Sharma et al., 2010**).

Chaque tumeur peut donc être distinguée par un profil d'expression spécifique des enzymes de modification des histones ; y compris les histones acétyltransférases (ATH) et les désacétylases (HDAC), les méthyltransférases (TMH) et les déméthylases (HDM), les kinases, les phosphatases (**Kouzarides, 2007 ; Esteller, 2007 in Kanwal et Gupta, 2012**).

Un autre ensemble d'enzymes appelé lecteurs, identifient des codes ou des marques d'histone PTM (**Musselman et al., 2012 in Hussain et al., 2021**). Il est bien établi que l'ouverture et la fermeture de la structure de chromatine, l'activation et la répression de l'expression du gène est médiée par ces enzymes (**Bannister et Kouzarides, 2011 ; Rodríguez-Paredes et Esteller, 2011 in Hussain et al., 2021**). Par exemple, acétylation de H3K9 et H3K14 ; triméthylation de H3K4me₃, H3K36me₃, et H3K79me₃ ; la mono-méthylation de lysine de H4K20 et H2BK5 entraîne l'activation des gènes, tandis que la triméthylation de H3K27 et la di ou tri-méthylation de H3K9 dans la répression des gènes (**Rodríguez-Paredes et Esteller, 2011 in Hussain et al., 2021**).

Tableau 2. Mutations de certaines enzymes modificatrices d'histones et leur mode d'action dans les cancers humains (You et Jones, 2012 ; Baylin et Jones, 2016).

Gène	Fonction	Type de tumeur	Altération
MLL1/2/3	Histone méthyltransférase H3K4	Vessie TCC, ALL et AML, lymphome non hodgkinien, lymphome à cellules B, prostate (primaire)	Translocation, mutation, expression aberrante
EZH2	Histone méthyltransférase H3K27	Sein, prostate, vessie, côlon, pancréas, foie, gastrique, tumeurs utérines, mélanome, lymphome, myélome et sarcome d'Ewing	Mutation, expression aberrante
PCAF	Histone acétyltransférase	Épithélium	Mutation
BMI1	Sous-unité PRC1	Lymphomes ovariens, à cellules du manteau et carcinomes à cellules de Merkel	Surexpression
G9a	Histone méthyltransférase H3K9	CHC, cancer du col de l'utérus, de l'utérus, de l'ovaire et du sein	Expression aberrante
LSD1	Histone déméthylase H3K4/H3K9	Prostate	Mutation
EP300	Histone désacétyltransférase	Cancer du sein, colorectal, pancréatique	Mutation
HDAC2	Histone désacétyltransférase	Cancer colique, gastrique, endométrial	Mutation

II.6.3. Expression des micro-ARN

Les micro-ARN (miARN) sont une classe de petits ARN non codants (Ryan et al., 2010 in You et al., 2012) de 21 à 25 nucléotides jouent un rôle essentiel dans le programme génique d'une cellule et la régulation des processus biologiques comme l'homéostasie, la division, la mort ou la motilité cellulaires, mais aussi dans certaines pathologies chez l'Homme et notamment dans le cancer (Trézéguet et al., 2019). Les altérations d'expression de plusieurs miARN pourraient être directement impliquées dans les mécanismes de carcinogénèse, les miARN pouvant agir comme de véritables oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs (Ladeiro et Zucman-Rossi, 2009). Elles peuvent également être

dérégulées par une **méthylation anormale** de l'ADN ou par des altérations des PTMs des histones régulant leur transcription (**Suzuki et al., 2012**).

D'autre part, plusieurs miARNs, les épi-miARNs, sont capables de réguler différents acteurs épigénétiques (PRC1, PRC2, DNMTs, HDACs...) et sont souvent dérégulés dans les cancers (**Lei et al., 2016 ; Fabbri et al., 2007 in Ramassone et al., 2018**). Cependant, la modification épigénétique des gènes des miRNA offre la possibilité de modifier de façon dynamique et réversible leur niveau d'expression. Par exemple, dans les cellules du cancer du poumon, l'expression forcée des membres de la famille des miARN-29 (miR-29a, -29b et -29c) peut inverser le paysage épigénomique des gènes suppresseurs de tumeurs, affectant finalement la croissance du cancer du poumon (**Watanabe et Takai, 2013 in Miozzo et al., 2015**). Le mécanisme moléculaire qui sous-tend ces effets est le ciblage des DNA méthyltransférases 3A et 3B par les miRNAs-29 (**Miozzo et al., 2015**). « Ces miARN constituent donc des marqueurs, non seulement pour évaluer le pronostic de certaines tumeurs et guider le diagnostic. En effet, l'existence d'une population de miARN circulant sous forme de complexes protéiques ou encore encapsulés dans des vésicules (exosomes) permet d'envisager leur détection dans différents fluides biologiques (sérum, plasma, salive, etc.), et d'offrir ainsi un outil diagnostique non invasif » (**Gougelet et Colnot, 2013**).

II.7. Thérapie épigénétique

« Contrairement aux causes génétiques du cancer qui affectent la séquence de l'ADN » (**Deltour et al., 2005**), les altérations épigénétiques ont des fonctions fondamentales dans la progression du cancer caractérisées par la réversibilité et la susceptibilité aux facteurs externes. Ils apparaissent comme des cibles prometteuses pour les thérapies anticancéreuses (**Lu et al., 2020**). L'explosion récente des connaissances concernant l'instabilité épigénomique en tant que force motrice de l'oncogenèse fournit une justification convaincante pour l'utilisation des thérapies épigénétiques (**Lakshmaiah et al., 2014**).

Les thérapies épigénétiques visent à inverser les aberrations épigénétiques qui se produisent dans le cancer afin de rétablir un état épigénétique plus normal (**Baylin et Jones, 2011 in Andreu-Vieyra et al., 2013**). Actuellement sont orientées vers deux catégories fonctionnelles de régulateurs épigénétiques : les inhibiteurs des DNMT et les inhibiteurs des HDAC (**Kern et al., 2007**).

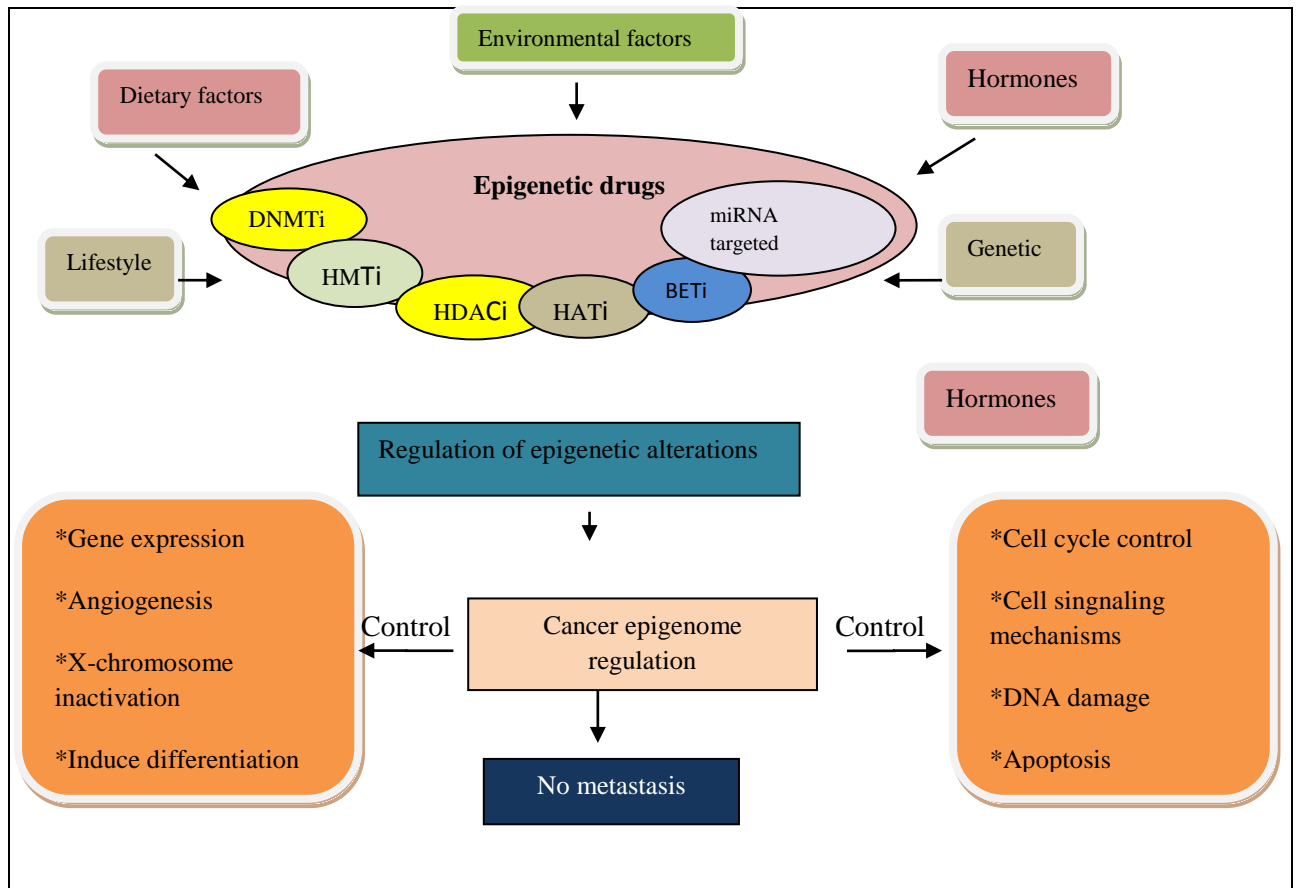


Figure 11 : Variété des facteurs qui influencent la thérapie épigénétique (Singh et al., 2021).

II.7.1. Inhibiteurs des d'HDACs

L'acétylation des histones est un facteur déterminant important de l'expression des gènes, et généralement associée à une transcription élevée, tandis que les histones désacétylées sont souvent associées à une répression génique. Les désacétylases d'histone (HDAC) sont des régulateurs critiques de l'expression des gènes qui éliminent enzymatiquement le groupe acétylique des histones (West et al., 2014). Ces molécules constituent actuellement un grand espoir de remèdes contre certains cancers. En inhibant les HDACs de classe I et II, ces inhibiteurs provoquent l'arrêt de la prolifération des cellules cancéreuses, l'induction de leur différenciation et/ou leur mise en apoptose (Marks et al., 2001 ; Vigushin et Coombes, 2002 in Kelly et al., 2002).

Les inhibiteurs de HDACs peuvent être classés en plusieurs catégories en fonction de leur **structure** : acides hydroxamiques, peptides cycliques, benzamides et acides gras à chaîne

courte (**Vandermeers et al., 2008**). Les inhibiteurs des HDAC (HDACi) ont des mécanismes d'action multiples entraînent un arrêt du cycle cellulaire en G1/S ou G2 en activant des protéines comme P21 (**Prebet et Collette, 2008**). Ils sont capable d'activer la transcription et leur utilisation thérapeutique dans le traitement du cancer ont été présumés être en grande partie par l'activation de GST anormalement silencieux, bien que cela éminemment reste à prouver (**Baylin et al., 2016**).

Deux de ces inhibiteurs, l'acide subéryloylanilide hydroxamique (SAHA ou Vorinostat) et le depsipeptide (Romidepsin), qui sont des inhibiteurs plus spécifiques des HDAC ont maintenant été approuvés par la FDA pour le traitement du lymphome cutané à cellules T (**Perri et al., 2017**). Cependant, les mécanismes moléculaires responsables de la sensibilité inhabituelle de ce type de tumeur à ces médicaments ne sont toujours pas clairs, ces essais cliniques utilisant des inhibiteurs HDAC contre d'autres cancers, en particulier les tumeurs solides, ont échoué (**Hull et al., 2016**). Les effets de HDACi sur la transcription génique sont complexes et impliquent de multiples facteurs de transcription et des altérations en aval de l'expression génique. La figure 12 montre les mécanismes d'action des inhibiteurs de la désacétylation des histones.

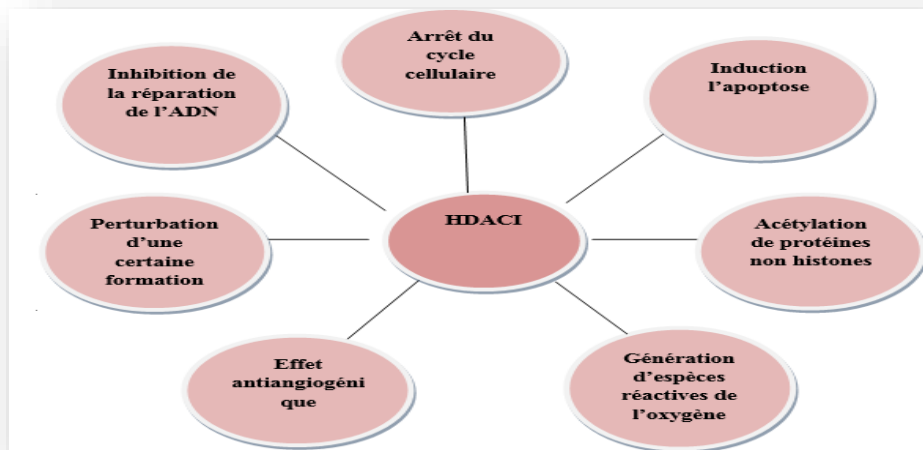


Figure 12 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'histone désacétylase (**Lakshmaiah et al., 2014**).

« Ces effets biologiques varient d'un type de tumeur à l'autre, la contribution des différents mécanismes impliqués peut également varier selon l'inhibiteur exact » (**Prebet et Collette, 2008**). D'autres travaux de recherche sont nécessaires pour comprendre leurs mécanismes d'action, ainsi que pour déterminer les caractéristiques des patients et les sous-

ensembles de cancers pour lesquels les inhibiteurs d'HDAC présentent le meilleur potentiel de traitement efficace (Shabason et al., 2010).

II.7.2. Les inhibiteur d' DNMTs

Un autre ensemble clé de protéines ciblées pour le traitement du cancer c'est les DNMTs, une des approches anticancéreuses les plus attractives et les plus étudiées (Agrawal et al., 2018). Dans de nombreux cancers, il a été démontré que certains gènes suppresseurs de tumeurs, comme par exemple P₁₆, étaient hyperméthylés. La conséquence de cette hyperméthylation est l'inactivation de ce gène régulateur du cycle cellulaire. Par contre, les inhibiteurs bloquant l'activité DNA méthyltransférase provoquent l'hypométhylation de ces gènes suppresseurs de tumeurs et possèdent des propriétés anticancéreuses (Herman et al., 1995 in Vandermeers et al., 2008).

Selon les mécanismes de régulation des nucléotides, les DNMTI peuvent être divisés en deux classes : les inhibiteurs analogues **nucléosidiques** et les inhibiteurs analogues **non nucléosidiques** (Lu et al., 2020).

II.7.2.1. Les analogues nucléosidiques

Les analogues nucléosidiques bien caractérisés sont de cinq types ; 5-azacytidine, 5-aza-2-deoxycytidine (5-azadR), 5-fluoro-2-deoxycytidine, zebularine and decitabine (Ali et al., 2015). Ces composés peuvent donc s'insérer dans l'ADN en lieu et place de la cytosine, permettant ainsi la réexpression de gènes suppresseurs de tumeur éteint par l'hyperméthylation. Toute méthylation de l'ADN néosynthétisé sera donc inhibée après la division cellulaire (Worm et al., 2002 ; in Vandermeers et al., 2008 ; Villar-Garea et Esteller, 2003 in Deltour et al., 2005). Des études récentes ont révélé que la 5-aza-CR et la 5-aza-CdR sont les deux inhibiteurs nucléosidiques les plus utilisés. **L'azacytidine** et la **décitabine** sont des inhibiteurs analogues de la cytosine et ont été approuvées par la FDA pour le traitement des hémopathies malignes (Silverman et al., 2002 ; Kantarjian et al., 2006 in Lu et al., 2020). De nos jours, ils sont largement impliqués dans différentes tumeurs solides. L'azacytidine a une grande partie incorporée dans l'ARN (voir la figure 14), tandis que la décitabine n'est incorporée que dans l'ADN (Lu et al., 2020). Cependant, ces inhibiteurs de méthylation montrent une forte toxicité et une faible stabilité (Vandermeers et al., 2008).

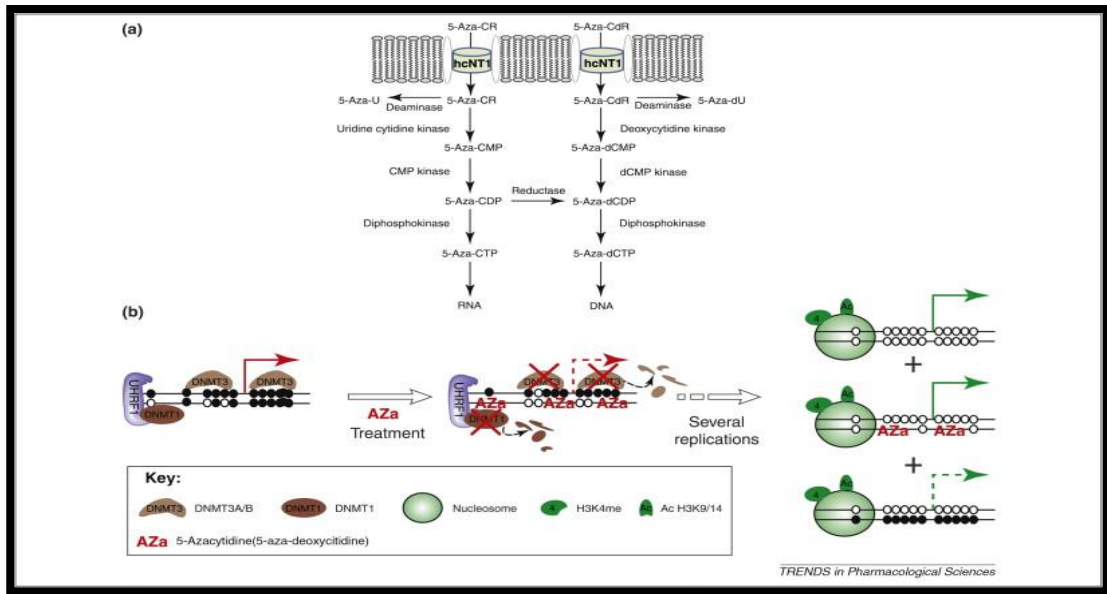


Figure 13 : Voie métabolique et mécanisme d'action des 5-azanucléosides.

(a). Le transporteur de nucléoside concentré humain 1 (hcNT1) facilite l'entrée de 5-Aza-CR et 5-Aza-CdR dans les cellules, où ils sont phosphorylés par l'uridine-cytidine kinase et désoxycytidine kinase, respectivement. Le 5-aza-CMP et le 5-aza-dCMP sont ensuite phosphorylés en leurs formes triphosphate actives. Le 5-Aza-dCR peut être incorporé uniquement dans l'ADN, tandis que le 5-Aza-CR peut être incorporé dans l'ARN ainsi que dans l'ADN après la réduction de sa forme 5-Aza-CDP en forme 5-Aza-dCDP. L'incorporation de 5-azanucléosides dans l'ADN induit une hypométhylation des brins d'ADN filles, tandis que l'incorporation de 5-Aza-CR dans l'ARN perturbe les fonctions cellulaires cruciales. Processus tel que la traduction des protéines et provoque le désassemblage ribosomique. Cependant, les 5-azanucléosides sont également très instables et peuvent être désaminés en uridine inactive.

(b). Modèle de travail schématisé des 5-azanucléosides. Lors de la réplication de l'ADN, les 5-azanucléosides sont incorporés dans l'ADN et piègent les DNMT, qui sont ensuite ciblés pour la dégradation protéasomale. Les azanucléosides contenus dans l'ADN sont hémiméthylés après le premier cycle de réplication de l'ADN et deviennent complètement déméthylés après plusieurs cycles de réplication. À l'aide d'agents d'hypométhylation, les modifications épigénétiques réduites au silence pourraient passer à un statut actif (par exemple, H3K4me3 et AcH₃) (Yang *et al.*, 2010).

II.7.2.2. Les analogues non nucléosidiques

Dans la classe d'inhibiteurs analogues non nucléosidiques, ces sont de petites molécules peu nombreuses qui empêchent la liaison des DNMT aux séquences cibles soit en se liant au site catalytique des DNMT, soit en se liant aux séquences riches en CpG (Lu *et al.*, 2020), ils comprennent la procaine, l'(-)-epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) et le RG108. « Ces inhibiteurs sont moins toxiques que les inhibiteurs nucléosidiques » (Vandermeers *et al.*,

2008). Ces épi-médicaments ont des effets légèrement inhibiteurs sur plusieurs cellules cancéreuses par rapport aux inhibiteurs analogues de la cytosine (voir le tableau 3), (Lu et al., 2020).

Tableau 3. Inhibiteurs épigénétiques. Inhibition des ADN méthyltransférases (DNMT) (Chappuis et al., 2007 ; Hussain et al., 2021).

Inhibiteurs épigénétiques	Autres dénominations	Mécanismes, structures chimiques	Etat de développement
5-azacytidine	Azacitidine Vidaza	Inhibiteur DNMT, analogue nucléosidique	Approuvé par la FDA en 2004 et par Swissmedic en 2006 pour les syndromes myélodysplasiques. Phase I, II, III pour d'autres hémopathies malignes
5-aza-2'-déoxycytidine	Décitabine Dacogen	Inhibiteur DNMT, analogue nucléosidique	Approuvé par la FDA en 2006 pour les syndromes myélodysplasiques. Phase I, II, III pour d'autres hémopathies malignes, Ca col utérus, Ca poumon
5,6-dihydro-5-azacytidine	DHAC	Inhibiteur DNMT, analogue nucléosidique	Phase I, II pour Ca ovaire et lymphomes
Hydralazine		Inhibiteur DNMT, analogue non nucléosidique	Phase I pour Ca col utérus
MG98	DNMT1 antisense	Inhibiteur DNMT, oligonucléotide antisense	Phase I, II pour tumeurs solides avancées

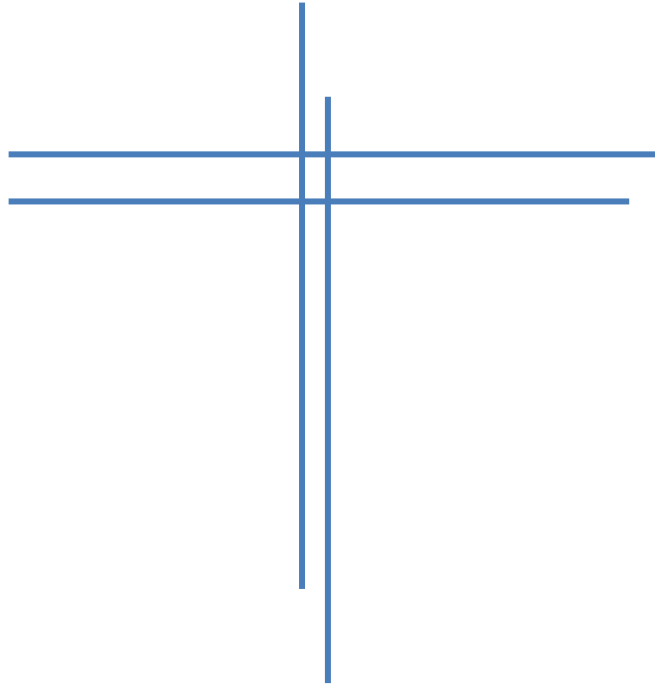
II .7.3. Thérapie épigénétique combinée

La thérapie combinée, une modalité de traitement qui combine deux ou plusieurs agents thérapeutiques, est une pierre angulaire de la thérapie contre le cancer. La fusion de médicaments anticancéreux améliore l'efficacité par rapport à l'approche de la monothérapie car elle cible des voies clés d'une manière synergique ou additive caractéristique (**Mokhtari et al., 2017**). Les combinaisons de médicaments les plus explorées sont celles qui inhibent simultanément la méthylation de l'ADN (comme le DNMTi) et la désacétylation des histones (comme HDACi) (**Jones et al., 2016**). Ces inhibiteurs de la DNMT et de l'HDAC induisent respectivement la déméthylation de l'ADN et l'acétylation des histones, entraînant la réactivation des gènes silencieux et des changements morphologiques et fonctionnels spectaculaires dans les cellules cancéreuses (**Xu et al., 2014**).

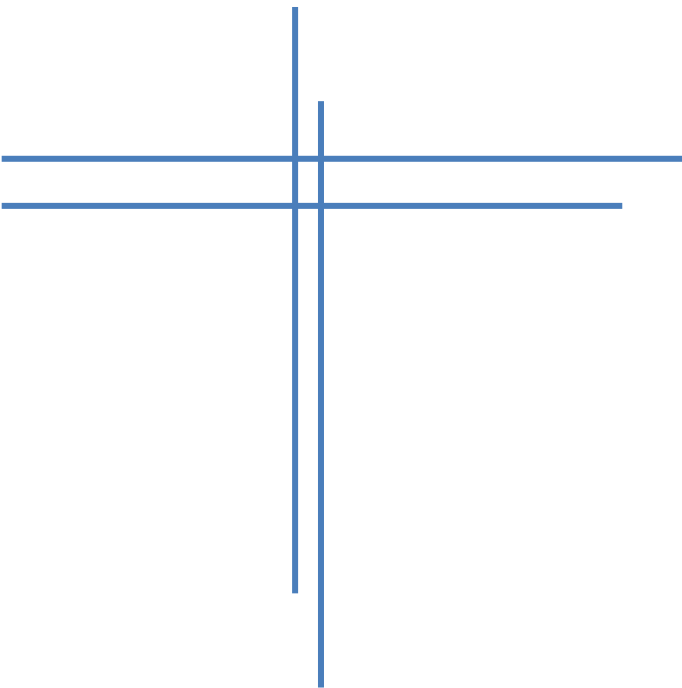
Les traitements par HDACi et DNMTi ont montré leur efficacité lorsqu'ils sont associés à des médicaments chimiothérapeutiques (**Jones et al., 2016**). Le traitement par DNMTi, par exemple, a diminué la résistance au platine des cellules cancéreuses (**Li et al., 2009**), et des essais cliniques de phase I ont prouvé que la décitabine associée au carboplatine pouvait réduire la résistance à la chimiothérapie dans le cancer de l'ovaire récurrent résistant au platine (**Fang et al., 2010**).

Les données précliniques ont prouvé l'efficacité de divers inhibiteurs d'HDAC en tant qu'agents anticancéreux, les effets les plus importants étant observés lorsque les inhibiteurs d'HDAC sont utilisés en association avec d'autres thérapies. De nombreux inhibiteurs d'HDAC sont étudiés dans des essais cliniques, soit en monothérapie, soit en association avec d'autres traitements tels que la chimiothérapie et la radiothérapie (**Shabason et al., 2010**). Comme il a été démontré que les HDACi et les DNMTi étaient capables d'affecter le système immunitaire, l'association de médicaments épigénétiques et d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire a été considérée comme une thérapie anticancéreuse prometteuse (**Daskalakis et al., 2018**). Des études en laboratoire ont fermement établi que la réexpression de tels gènes est augmentée par un traitement initial avec de faibles doses de DNMTi suivi de l'application de HDACi (**Ahuja et al., 2016 ; Azad et al., 2013**). « Ainsi, une étude clinique récente vient de démontrer l'efficacité d'une combinaison de 5-azacytidine et de phénylbutyrate dans le cadre de tumeurs solides ainsi que de leucémies et d'autre cancer » (**Vandermeers et al., 2008**).

En résumé, ces études ont montré que les thérapies combinées sont les plus efficaces, le concept de thérapie épigénétique pour le cancer a une justification et une base théorique en expansion, et des efficacités cliniques émergent, ce qui laisse présager de grandes promesses (**Baylin et al.,2016 ; Lakshmaiah et al., 2014**). Cependant, beaucoup reste à faire au niveau mécaniste et clinique pour réaliser cette promesse, en particulier pour les cancers humains courants. Un problème qui est largement discuté est le manque de spécificité de certains des agents les plus anciennement utilisés (**Baylin et al., 2016**).



Conclusion



Notre travail a permis de mettre en évidence l'importance des mécanismes de la régulation épigénétiques.

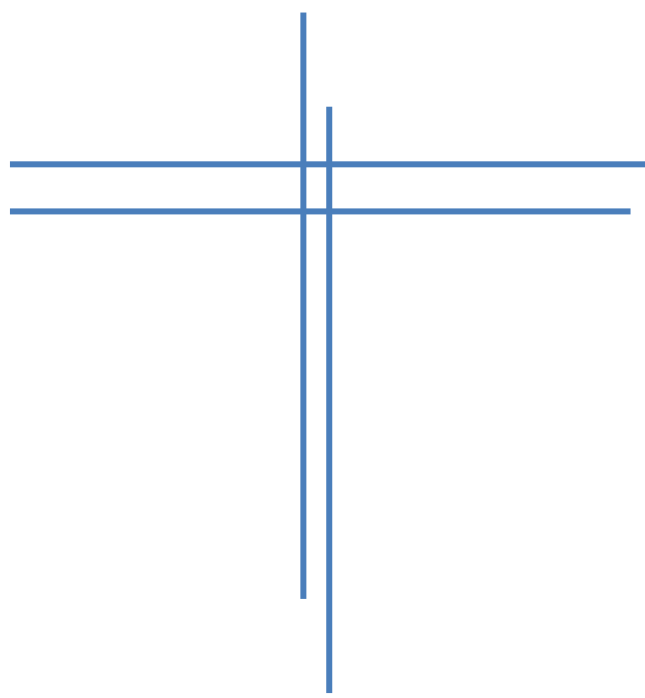
L'épigénétique représente une série d'altérations dynamiques indépendantes des modifications génétiques. Ils sont impliqués de manière critique dans l'apparition et le développement de la tumorigenèse en régulant les états activés et désactivés des oncogènes et des GST.

Les événements épigénétiques sont distribués de manière omniprésente dans les cellules normales et cancéreuses. En effet, certains cancers dépendent de certaines altérations épigénétiques et représentent une cible thérapeutique intéressante à fort potentiel pour le développement de nouvelles stratégies de reprogrammation des cellules cancéreuses plus sélectives que les chimiothérapies actuelles.

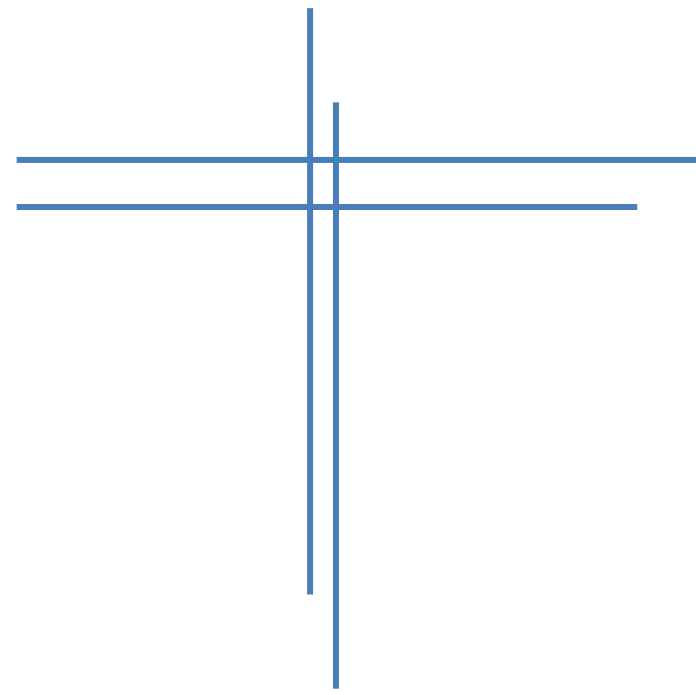
D'un autre côté, de nombreux tests cliniques seront probablement utilisés, basés sur des marqueurs d'hypométhylation de l'ADN pour la détection et le pronostic du cancer. En particulier, l'utilisation de combinaisons avec d'autres thérapies constitue une piste intéressante.

Les récents progrès concernant la compréhension des phénomènes épigénétiques permettent d'envisager dès présent des approches plus rationnelles, notamment au niveau de la modélisation moléculaire d'agents ciblant spécifiquement ces modifications épigénétiques.

On espère que ces stratégies seront prises en considération et appliquées le plus tôt possible pour sauver les gens atteints de cancer.



***Références
bibliographiques***



A

- **Abid, L. (2009).** Épidémiologie des cancers en Algérie : problématique des registres des cancers. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*, 1(2), 98-103.
- **Agrawal, K., Das, V., Vyas, P., & Hajdúch, M. (2018).** Nucleosidic DNA demethylating epigenetic drugs—a comprehensive review from discovery to clinic. *Pharmacology & therapeutics*, 188, 45-79.4.
- **Ahuja, N., Sharma, A. R., & Baylin, S. B. (2016).** Epigenetic therapeutics: a new weapon in the war against cancer. *Annual review of medicine*, 67, 73-89.
- **Ali, M., Hanif, M., & Farooqi, A. A. (2015).** Epigenetic therapy for cancer. *Pak. J. Pharm. Sci*, 28(3), 1023-1032.
- **American Cancer Society. (2015).** Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition. *American Cancer Society*, 800, 1-64.
- **Andersen, A., & Jones, D. A. (2013).** APC and DNA demethylation in cell fate specification and intestinal cancer. *Epigenetic Alterations in Oncogenesis*, 167-177.
- **Andreu-Vieyra, C. V., & Liang, G. (2013).** Nucleosome occupancy and gene regulation during tumorigenesis. *Epigenetic Alterations in Oncogenesis*, 109-134.
- **Auroy, L., & Louvel, S. (2022).** Épigénétique et cancérologie-Deux visages de la personnalisation de la médecine. *médecine/sciences*, 38(3), 296-302.
- **Avery, O. T., MacLeod, C. M., & McCarty, M. (1944).** Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *The Journal of experimental medicine*, 79(2), 137-158.
- **Azad, N., Zahnow, C. A., Rudin, C. M., & Baylin, S. B. (2013).** The future of epigenetic therapy in solid tumours—lessons from the past. *Nature reviews Clinical oncology*, 10(5), 256-266.

B

- **Baeriswyl, V., & Christofori, G. (2009).** The angiogenic switch in carcinogenesis. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 19, No. 5, pp. 329-337).
- **Baylin, S. B. (2005).** DNA methylation and gene silencing in cancer. *Nature clinical practice Oncology*, 2(1), S4-S11.
- **Baylin, S. B., & Jones, P. A. (2016).** Epigenetic Determinants of Cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 8(9), a019505.

- **Beaujean, N., Boutinaud, M., Devinoy, E., Jammes, H., Le Guillou, S., Le Provost, F., ... & Kiefer, H. (2020).** L'épigénétique et la construction du phénotype chez le bovin. *INRAE Productions Animales*, 33(2), 109-124.
- **Berman, B. P., Weisenberger, D. J., Aman, J. F., Hinoue, T., Ramjan, Z., Liu, Y., & Laird, P. W. (2012).** Regions of focal DNA hypermethylation and long-range hypomethylation in colorectal cancer coincide with nuclear lamina-associated domains. *Nature genetics*, 44(1), 40-46.
- **Bourc'his, D. (2010).** Les bases de l'épigénétique. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 194(2), 271-285.
- **Bouchemella, N., Filali, L., & Krika, A. E. (2018).** Contribution à l'étude et à la cartographie de quelques types de cancer (cancer du sein, cancer de la prostate et cancer colorectal) répertoriés dans la wilaya de Jijel (Master, Université de Jijel).
- **Branco, M. R., Ficiz, G., & Reik, W. (2012).** Uncovering the role of 5-hydroxymethylcytosine in the epigenome. *Nature Reviews Genetics*, 13(1), 7-13.

C

- **Caballero, OL, & Chen, YT (2012).** Antigènes du cancer/des testicules : cibles potentielles pour l'immunothérapie. *Régulation immunitaire innée et immunothérapie du cancer*, 347-369.
- **Calmels, B. (2004).** Immunologie et cancer. 1re partie : réponse immunitaire antitumorale. *Oncologie*, 6(7), 467-478.
- **Cartron, P. F., Pacaud, R., & Salbert, G. (2015).** Méthylation/déméthylation de l'ADN et expression du génome. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2015(473), 37-48.
- **Catros-Quemener, V., Bouet, F., & Genetet, N. (2003).** Immunité anti-tumorale et thérapies cellulaires du cancer. *M/S : médecine sciences*, 19(1), 43-53.
- **Chaligné, R., & Heard, E. (2015).** Le chromosome X inactif : un modèle pour l'étude des mécanismes épigénétiques, Correspondances en Onco-Théranostic - Vol. IV - n° 1.
- **Chappuis, I. K. M. R. P. (2007).** Epigénétique et cancer. *Revue Médicale Suisse*, 3, 5-540.
- **Chen, Q., Zhu, X. Y., Li, Y. Y., & Meng, Z. Q. (2014).** Epigenetic regulation and cancer. *Oncology reports*, 31(2), 523-532.

- **Choudhuri, S. (2011).** From Waddington's epigenetic landscape to small noncoding RNA: some important milestones in the history of epigenetics research. *Toxicology mechanisms and methods*, 21(4), 252-274.
- **Croce, C. M. (2008).** Oncogenes and cancer. *New England journal of medicine*, 358(5), 502-511.

D

- **Daskalakis, M., Brocks, D., Sheng, Y. H., Islam, M. S., Ressenrova, A., Assenov, Y., & Plass, C. (2018).** Reactivation of endogenous retroviral elements via treatment with DNMT-and HDAC-inhibitors. *Cell Cycle*, 17(7), 811-822.
- **Delaroche, L., Demailly, P., Ancelin, K., & Patrat, C. (2012).** Le modèle de l'inactivation du chromosome X chez la souris. *médecine/sciences*, 28(5), 526-530.
- **De Fraipont, F., & Richard, M. J. (2009).** L'hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeur comme marqueur en cancérologie. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 24(1), 9-15.
- **De la mère, D. L. V. (2015).** L'épigénétique. *Le Médecin du Québec*, 50 (12), L'épigénétiques.
- **Deltour, S., Chopin, V., & Leprince, D. (2005).** Modifications épigénétiques et cancer. *médecine/sciences*, 21(4), 405-411.
- **d'Oliveira, D. T., & Guerra-Sá, R. (2020).** Uncovering epigenetic landscape: a new path for biomarkers identification and drug development. *Molecular Biology Reports*, 47(11), 9097-9122.
- **De Procé, S. M. (2015).** Des fragments d'ADN synthétisés par l'ADN polymérase α modifient notre génome. *médecine/sciences*, 31(10), 821-823.
- **Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2002).** Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature immunology*, 3(11), 991-998.

E

- **Ebrahimi, V., Soleimani, A., Ebrahimi, T., Azargun, R., Yazdani, P., Eyvazi, S., & Tarhriz, V. (2020).** Epigenetic modifications in gastric cancer: Focus on DNA methylation. *Gene*, 742, 144577.

- **Egger, G., Liang, G., Aparicio, A., & Jones, P. A. (2004).** Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, 429(6990), 457-463.
- **Ehrlich, M., & Lacey, M. (2013).** DNA hypomethylation and hemimethylation in cancer. *Epigenetic alterations in oncogenesis*, 31-56.
- **Elloumi, A., Lachiri, Z., & Ellouze, N. (2005).** Exploration des séquences d'ADN : Du séquençage de l'ADN à la prédiction des gènes. In *3rd International Conferenc: Sciences of Electronic, Technologies of Information and Telecommunications* (pp. 1-6).
- **Ennis, C., & Pugh, O. (2021).** L'épigénétique du cancer. In *L'épigénétique en images* (pp. 133-142). EDP Sciences.
- **Ennis, C., & Pugh, O. (2021).** L'inactivation du chromosome X. In *L'épigénétique en images* (pp. 84-85). EDP Sciences.

F

- **Fang, F., Balch, C., Schilder, J., Breen, T., Zhang, S., Shen, C., ... & Matei, D. E. (2010).** A phase 1 and pharmacodynamic study of decitabine in combination with carboplatin in patients with recurrent, platinum-resistant, epithelial ovarian cancer. *Cancer*, 116(17), 4043-4053.
- **Feitelson, MA, Arzumanyan, A., Kulathinal, RJ, Blain, SW, Holcombe, RF, Mahajna, J., & Newsheer, S. (2015).** Prolifération soutenue dans le cancer : mécanismes et nouvelles cibles thérapeutiques. Dans *Séminaires de biologie du cancer* (35, S25-S54). Presse académique
- **Felsenfeld G. & Groudine M., (2003).** Controlling the double helix. *Nature*, 421, 448-453.
- **Filion, G. J., & Defosse, P. A. (2006).** Epigénétique et cancer. *Bulletin du cancer*, 93(4), 343-347.

G

- **García-Guede, Á., Vera, O., & Ibáñez-de-Caceres, I. (2020).** When oxidative stress meets epigenetics: Implications in cancer development. *Antioxidants*, 9(6), 468.
- **Ghiringhelli, F. (2013).** Surveillance immune antitumorale et échappement. *Correspondances en Onco-Théranostic*, 1, 6-10.
- **Godet, J., Gombé, M. C., Gueye, S., Belembaogo, E., & Harif, M. (2017).** Les cancers en Afrique francophone. *Focus sur certains cancers fréquents ou spécifiques en Afrique*, 13-53.

- **Gougelet, A., & Colnot, S. (2013).** Les microARN dans le cancer du foie. *médecine/sciences*, 29(10), 861-867.

H

- **Haddad, H., Haddad, N., & Leghouchi, E. (2020).** *Risque de développement des cancers thyroïdiens liés à l'exposition aux pesticides : état de lieu des cancers thyroïdiens dans la wilaya de Jijel* (Mémoire de master, Université de Jijel).
- **Herceg, Z., & Ushijima, T. (2010).** Introduction: epigenetics and cancer. *Advances in genetics*, 70, 1-23.
- **Herceg, Z., & Vaissière, T. (2011).** Epigenetic mechanisms and cancer: an interface between the environment +and the genome. *Epigenetics*, 6(7), 804-819.
- **He, Y. F., Li, B. Z., Li, Z., Liu, P., Wang, Y., Tang, Q., ... & Xu, G. L. (2011).** Tet-mediated formation of 5-carboxylcytosine and its excision by TDG in mammalian DNA. *Science*, 333(6047), 1303-1307.
- **Hida, K., Maishi, N., Torii, C., & Hida, Y. (2016).** Tumor angiogenesis—characteristics of tumor endothelial cells. *International journal of clinical oncology*, 21(2), 206-212.
- **Hill, P. W., Amouroux, R., & Hajkova, P. (2014).** DNA demethylation, Tet proteins and 5-hydroxymethylcytosine in epigenetic reprogramming: an emerging complex story. *Genomics*, 104(5), 324-333
- **Hoadley, K. A., Yau, C., Hinoue, T., Wolf, D. M., Lazar, A. J., Drill, E., & Cope, L. (2018).** Cell-of-origin patterns dominate the molecular classification of 10,000 tumors from 33 types of cancer. *Cell*, 173(2), 291-304.
- **Hull, E. E., Montgomery, M. R., & Leyva, K. J. (2016).** HDAC inhibitors as epigenetic regulators of the immune system: impacts on cancer therapy and inflammatory diseases. *BioMed research international*.
- **Hussain, S., Tulsyan, S., Dar, S. A., Sisodiya, S., Abiha, U., Kumar, R., & Haque, S. (2021, June).** Role of epigenetics in carcinogenesis: recent advancements in anticancer therapy. In *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press, 12, 1-8.

I

- **Ilango, S., Paital, B., Jayachandran, P., Padma, P. R., & Nirmaladevi, R. (2020).** Epigenetic alterations in cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 25(1), 1058-109.

- **Ito, S., Shen, L., Dai, Q., Wu, S. C., Collins, L. B., Swenberg, J. A., ... & Zhang, Y. (2011).** Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine. *Science*, 333(6047), 1300-1303.

J

- **Jones, P. A., & Baylin, S. B. (2007).** The epigenomics of cancer. *Cell*, 128(4), 683-692.
- **Jones PA, Baylin SB. (2002).** The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet*, 3:415—28.
- **Jones, P. A., Issa, J. P. J., & Baylin, S. (2016).** Targeting the cancer epigenome for therapy. *Nature Reviews Genetics*, 17(10), 630-641.

K

- **Kanwal, R., Gupta, K., & Gupta, S. (2015).** Cancer epigenetics: an introduction. *Cancer epigenetics*, 3-25.
- **Kanwal, R., & Gupta, S. (2012).** Epigenetic modifications in cancer. *Clinical genetics*, 81(4), 303-311.
- **Kelly W.K., O'Connor O.A. & Marks P.A. (2002).** Histone deacetylase inhibitors: from target to clinical trials. *Expert Opin.Invest.Drugs*, 11, 1695-1713.
- **Kern, I., Rossier, M. F., & Chappuis, P. O. (2007).** Epigénétique et cancer. *Revue Médicale Suisse*, 3, 540-5.
- **Kohli, R. M., & Zhang, Y. (2013).** TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature*, 502(7472), 472-479.

L

- **Ladeiro, Y., & Zucman-Rossi, J. (2009).** Micro-ARN (miARN) et cancer : le cas des tumeurs hépatocellulaires. *médecine/sciences*, 25(5), 467-472.
- **Laget, S., Defosse, P. A. (2008).** Le double jeu de l'épigénétique-Cible et acteur du cancer. *médecine/sciences*, 24(8-9), 725-730.
- **Lakshmaiah, K. C., Jacob, L. A., Aparna, S., Lokanatha, D., & Saldanha, S. C. (2014).** Epigenetic therapy of cancer with histone deacetylase inhibitors. *Journal of cancer research and therapeutics*, 10(3), 469.
- **Lederberg, J., & McCray, A. T. (2001).** Ome SweetOmics--A genealogical treasury of words. *The scientist*, 15(7), 8-8.

- **Li, Y., Hu, W., Shen, D. Y., Kavanagh, J. J., & Fu, S. (2009).** Azacitidine enhances sensitivity of platinum-resistant ovarian cancer cells to carboplatin through induction of apoptosis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 200(2), 177-e1.
- **Lemaire, J., Larrue, R., Perrais, M., Cauffiez, C., & Pottier, N. (2020).** Fundamental aspects of oncogenesis. *Bulletin du Cancer*.
- **Lu, Y., Chan, Y. T., Tan, H. Y., Li, S., Wang, N., & Feng, Y. (2020).** Epigenetic regulation in human cancer: The potential role of epi-drug in cancer therapy. *Molecular cancer*, 19(1), 1-16.
- **Luczak, MW, & Jagodziński, PP. (2006).** Le rôle de la méthylation de l'ADN dans le développement du cancer. *Folia histochemica et cytobiologica* , 44 (3), 143-154.
- **Lugano, R., Ramachandran, M., & Dimberg, A. (2020).** Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 77(9), 1745-1770.
- **Luger, K., Mäder, AW, Richmond, RK, Sargent, DF et Richmond, TJ (1997).** Structure cristalline de la particule centrale du nucléosome à une résolution de 2,8 Å. *Nature*, 389 (6648), 251-260.

M

- **Macgregor Jr, R. B., & Poon, G. M. (2003).** The DNA double helix fifty years on. *Computational biology and chemistry*, 27(4-5), 461-467.
- **Medawar, P. B., & Medawar, J. S. (1983).** *Aristotle to zoos: a philosophical dictionary of biology*. Harvard University Press , 3, 305.
- **Mahfoudhi, E., Talhaoui, I., Cabagnols, X., Della Valle, V., Secardin, L., Rameau, P., ... & Plo, I. (2016).** TET2-mediated 5-hydroxymethylcytosine induces genetic instability and mutagenesis. *DNA repair*, 43, 78-88.
- **Maiti, A., & Drohat, A. C. (2011).** Thymine DNA glycosylase can rapidly excise 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine: potential implications for active demethylation of CpG sites. *Journal of Biological Chemistry*, 286(41), 35334-35338.
- **Mazloui, Z., Farahzadi, R., Rafat, A., Asl, KD, Karimipour, M., Montazer, M., ... & Charoudeh, HN. (2022).** Effet de la méthylation aberrante de l'ADN sur les propriétés des cellules souches cancéreuses. *Pathologie expérimentale et moléculaire*, 104757.

- **Mendes, F., Domingues, C., Rodrigues-Santos, P., Abrantes, A. M., Goncalves, A. C., Estrela, J., ... & Rosa, M. S. (2016).** The role of immune system exhaustion on cancer cell escape and anti-tumor immune induction after irradiation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1865(2), 168-175.
- **Miozzo, M., Vaira, V., & Sirchia, S. M. (2015).** Epigenetic alterations in cancer and personalized cancer treatment. *Future oncology*, 11(2), 333-3485.
- **Mokhtari, R. B., Homayouni, T. S., Baluch, N., Morgatskaya, E., Kumar, S., Das, B., & Yeger, H. (2017).** Combination therapy in combating cancer. *Oncotarget*, 8(23), 38022
- **Moscatelli, M., & Rougeulle, C. (2021).** Dernières nouvelles du chromosome X-Des principes généraux nuancés. *médecine/sciences*, 37(2), 152-158.
- **Mottet, D., & Castronovo, V. (2008).** Les histones désacétylases-Nouvelles cibles pour les thérapies anti-cancéreuses. *médecine/sciences*, 24(8-9),742-746.

N

- **Nebbioso, A., Tambaro, F. P., Dell'Aversana, C., & Altucci, L. (2018).** Cancer epigenetics: moving forward. *PLoS genetics*, 14(6), e1007362.
- **Nemroudi, N., & Leghouchi, E. (2018).** Etude épidémiologique des cancers dans la wilaya de Jijel2014-2016 (Mémoire de master, Université de Jijel).

O

- **Ocker, M., Al Bitar, S., Monteiro, A. C., Gali-Muhtasib, H., & Schneider-Stock, R. (2019).** Epigenetic Regulation of p21cip1/waf1 in Human Cancer. *Cancers*, 11(9), 1343.
- **Oleksiewicz, U., & Machnik, M. (2020).** Causes, effects, and clinical implications of perturbed patterns within the cancer epigenome. In *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press, 83 , 15-35.
- **Orsière, T., Iarmarcovai, G., & Botta, A. (2008).** Les micronoyaux, un biomarqueur de susceptibilité?. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 69(3), 475-484.

P

- **Patel, A. (2020).** Benign vs malignant tumors. *JAMA oncology*, 6(9), 1488-1488.
- **Patel, T. N., Roy, S., & Ravi, R. (2017).** Gastric cancer and related epigenetic alterations. *Ecancermedicalscience*, 11,714.

- **Pecorino, L. (2021).** *Molecular biology of cancer: mechanisms, targets, and therapeutics.* Oxford university press, 45, 436.
- **Perri, F., Longo, F., Giuliano, M., Sabbatino, F., Favia, G., Ionna, F., ... & Pisconti, S. (2017).** Epigenetic control of gene expression: Potential implications for cancer treatment. *Critical reviews in oncology/hematology, 111*, 166-172.
- **Pitot, H. C., & Sirica, A. E. (1980).** The stages of initiation and promotion in hepatocarcinogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 605(2)*, 191-215.
- **Pocheville, A. (2018).** L'Hérédité épigénétique en évolution. *IV-Épigénétique et développement P 45 .V-Hérédité épigénétique en évolution P51 . VI-Influence de l'environnement sur les marques épigénétiques et le fonctionnement des organismes P 57*, 51.
- **Prebet, T., & Collette, Y. (2008).** Les inhibiteurs des histones déacétylases en onco hématologie. *Correspondances en onco-hématologie, 3(4)*, 172-176.

R

- **Rahma, O. E., & Hodi, F. S. (2019).** The intersection between tumor angiogenesis and immune suppression. *Clinical Cancer Research, 25(18)*, 5449-5457.
- **Ramassone, A., Pagotto, S., Veronese, A., & Visone, R. (2018).** Epigenetics and microRNAs in cancer. *International journal of molecular sciences, 19(2)*, 459.

S

- **Sadakerska-Chudy, A., Kostrzewa, R. M., & Filip, M. (2015).** A comprehensive view of the epigenetic landscape part I: DNA methylation, passive and active DNA demethylation pathways and histone variants. *Neurotoxicity research, 27(1)*, 84-97.
- **Sawan, C., Vaissière, T., Murr, R., & Herceg, Z. (2008).** Epigenetic drivers and genetic passengers on the road to cancer. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 642(1-2)*, 1-13.
- **Shabason, J. E., Tofilon, P. J., & CAMPAUSEN, K. (2010).** HDAC inhibitors in cancer care. *Oncology (Williston Park, NY), 24(2)*, 180.
- **Sharma, S., Kelly, T. K., & Jones, P. A. (2010).** Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis, 31(1)*, 27-36.

- **Singh, M., Kumar, V., Sehrawat, N., Yadav, M., Chaudhary, M., Upadhyay, S. K., & Sharma, A. K. (2021).** Current paradigms in epigenetic anticancer therapeutics and future challenges. In *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press.
- **Sinha, T. (2018).** Tumors: benign and malignant. *Cancer Therapy & Oncology International Journal*, 10(3), 52-54.
- **Smet, C. D., & Loriot, A. (2013).** DNA hypomethylation and activation of germline-specific genes in cancer. *Epigenetic Alterations in Oncogenesis*, 149-166.
- **Song, CX, & He, C. (2012).** Équilibre de la méthylation et de la déméthylation de l'ADN dans le développement du cancer. *Biologie du génome*, 13 (10), 1-3.
- **Sutton, W. S. (1902).** On the morphology of the chromoso group in *Brachystola magna*. *The Biological Bulletin*, 4(1), 24-39.
- **Suzuki, H., Maruyama, R., Yamamoto, E., & Kai, M. (2012).** DNA methylation and microRNA dysregulation in cancer. *Molecular oncology*, 6(6), 567-578.
- **Szyf, M., Pakneshan, P., & Rabbani, S. A. (2004).** DNA demethylation and cancer: therapeutic implications. *Cancer letters*, 211(2), 133-143.

T

- **Taby, R., & Issa, J. P. J. (2010).** Cancer epigenetics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 60(6), 376-392.
- **Thiagalingam, S. (2020).** Epigenetic memory in development and disease: Unraveling the mechanism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1873(2), 188349.
- **Toh, T. B., Lim, J. J., & Chow, E. K. H. (2017).** Epigenetics in cancer stem cells. *Molecular cancer*, 16(1), 1-20.
- **Trézéguet, V., & Grosset, C. F. (2019).** Les microARNs, de petits régulateurs géniques à fort potentiel thérapeutique en cancérologie. *Bulletin du Cancer*, 106(10), 833-836.
- **Tsiouplis, N. J., Bailey, D. W., Chiou, L. F., Wissink, F. J., & Tsagaratou, A. (2021).** TET-mediated epigenetic regulation in immune cell development and disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 1829.

V

- **Vandermeers, F., Kettmann, R., & Willems, L. (2008).** Implication des modifications épigénétiques dans les cancers : développement de nouvelles approches thérapeutiques. *BASE*, 12(2), 211-218.

W

- **Watson J.D. & Crick F.H. (1953).** The structure of DNA. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 18, 123-131.
- **Weinberg, R. A. (2014).** The biology and genetics of cells and organisms. *The biology of cancer. 2nd ed. New York, NY: Garland Science*, 1-29.
- **West, A. C., & Johnstone, R. W. (2014).** New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. *The Journal of clinical investigation*, 124(1), 30-39.
- **Wilson, A. S., Power, B. E., & Molloy, P. L. (2007).** DNA hypomethylation and human diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1775(1), 138-162.

X

- **Xu, S., Ren, J., Bin Chen, H., Wang, Y., Liu, Q., Zhang, R.,& Li, J. (2014).** Cytostatic and apoptotic effects of DNMT and HDAC inhibitors in endometrial cancer cells. *Current pharmaceutical design*, 20(11), 1881-1887.

Y

- **Yang, X., Lay, F., Han, H., & Jones, P. A. (2010).** Targeting DNA methylation for epigenetic therapy. *Trends in pharmacological sciences*, 31(11), 536-546.
- **You, J. S., & Jones, P. A. (2012).** Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin?. *Cancer cell*, 22(1), 9-20.



<p>Soutenu le 13 /07/2022par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • BOUAKIRA Yassmine • KHELIFI Amina • OUNNAR Amina 	<p>Présidente : Dr. BENGUEDOUAR L Examineur : Dr. KEBSA W. Encadrant : Pr. LEGHOUCHI E.</p>
<p><u>Thème</u></p> <p>Implication des altérations épigénétiques dans le développement du cancer</p>	
<p style="text-align: center;"><u>Résumé</u></p> <p>Les cancers restent une des maladies les plus graves malgré tous les progrès thérapeutiques. Leur complexité ne peut pas être expliquée seulement par les altérations génétiques mais implique également des changements épigénétiques. Ces derniers sont héréditaires et réversibles et comprennent des changements dans la méthylation de l'ADN, des modifications d'histones et l'expression de petits microARN non codants (miARN). La perturbation des processus épigénétiques peut entraîner une altération de la fonction des gènes et une transformation cellulaire maligne. Ces processus aberrants surviennent probablement à un stade très précoce du développement néoplasique et sont largement décrits comme acteurs essentiels de la progression du cancer. Dans ce contexte, une stratégie thérapeutique actuellement très prometteuse consiste à corriger des erreurs épigénétiques à l'aide de composés modulant l'acétylation des histones et la méthylation de l'ADN utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres agents anticancéreux.</p> <p>Mots clés : Cancers, altérations génétiques, épigénétiques, héréditaires, méthylation.</p>	
<p style="text-align: center;"><u>Abstract</u></p> <p>Cancers remain one of the most serious diseases despite all the therapeutic progress. Their complexity cannot be explained only by genetic alterations but also involves epigenetic changes. These epigenetic changes are heritable and reversible and include changes in DNA methylation, histone modifications and the expression of small non-coding microRNAs (miRNAs). Disruption of epigenetic processes can lead to altered gene function and malignant cell transformation. These aberrant processes likely occur at a very early stage of neoplastic development and are widely described as a key player in cancer progression. Currently, in this context, a very promising therapeutic strategy consists in correcting epigenetic errors using compounds modulating histone acetylation and DNA methylation used alone or in combination with other anticancer agents.</p> <p>Keywords: Cancers, genetic, epigenetic, hereditary alterations, methylation.</p>	
<p style="text-align: center;"><u>المخلص</u></p> <p>يبقى السرطان أحد أخطر الأمراض بالرغم من كل التقدم العلاجي. لا يمكن تفسير تعقيده من خلال التعديلات الجينية فقط ولكنه يتضمن أيضًا تغييرات لاجينية. هذه الأخيرة قابلة للوراثة وقابلة للانعكاس وتتضمن تغييرات في مثيلة الحمض النووي تعديلات في الهيستون، والتعبير عن الحمض النووي الريبوزي الصغير غير المشفر. يمكن أن يؤدي اضطراب العمليات اللاجينية إلى تغييرات في وظيفة الجينات وتحول الخلايا العادية إلى خلايا خبيثة. تعود هذه العمليات الشادة المرحلة مبكرة جدًا من تطور الأورام ويتم تقديمها على نطاق واسع كعوامل رئيسية في تطور السرطان. في هذا السياق يتم حالياً استخدام إستراتيجية علاجية واعدة لتصحيح الأخطاء اللاجينية باستخدام المركبات التي تعدل أسئلة الهيستون ومثيلة الحمض النووي المستخدمة بمفردها أو بالاشتراك مع عوامل أخرى مضادة للسرطان.</p> <p>الكلمات المفتاحية: السرطانات، التغييرات الجينية، علم التخلق الوراثة، المثيلة.</p>	