



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



**UNIVERSITE de TLEMCEEN**

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

**Département de Biologie**

*Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie W04144100*

**MEMOIRE**

Présenté par

**BOUHEDDADJ HADJER**

**BOUHEDDADJ ZINEB**

En vue de l'obtention du

**Diplôme de MASTER**

En Immunologie

**Thème**

**Effet du delta-tocopherol sur la KDM5A lors du cancer**

Soutenu le 26 Juin 2023, devant le jury composé de :

Présidente	EL-MEZOUAR Chahrazad	MCB	Université de Tlemcen
Encadrant	MILIANI Maroua	MCB	Université de Tlemcen
Examinatrice	NOUARI Wafa	MCB	Université de Tlemcen

**Année universitaire 2022/2023**

## Résumé

Les mécanismes épigénétiques, y compris les modifications des histones, jouent un rôle essentiel dans le fonctionnement et la différenciation des cellules. De plus, une perturbation de ces mécanismes est associée à des maladies courantes telles que le cancer, qui se caractérise par une prolifération incontrôlée de cellules anormales. Des études ont mis en évidence un dysfonctionnement de la protéine déméthylase spécifique de la lysine 5A (KDM5A) dans les cellules tumorales. Cette protéine est responsable de la régulation de la différenciation cellulaire, de la prolifération et des gènes homéotiques. Par ailleurs, plusieurs études ont suggéré l'effet anticancéreux de la vitamine E et des tocophérols gamma ( $\gamma$ ) et delta ( $\delta$ ).

Dans cette étude, nous avons examiné l'effet inhibiteur du delta-tocophérol sur le domaine Jumonji Catalytique (JmjC) de la protéine KDM5A en utilisant la méthode de docking moléculaire. Nous avons téléchargé la protéine et le ligand à partir des bases de données PDB et PubChem, respectivement. Nous avons utilisé le logiciel Chem 3D pour effectuer la modélisation et la minimisation de l'énergie du delta-tocophérol. Ensuite, en utilisant le programme ArgusLab, nous avons réalisé le docking moléculaire et visualisé les interactions entre le delta-tocophérol et la protéine KDM5A à l'aide de Discovery Studio.

Les résultats de la simulation ont montré que le delta-tocophérol présente une forte affinité pour la KDM5A, avec une très faible énergie de liaison, expliquée par des interactions hydrogène classiques et des interactions hydrophobes entre le delta-tocophérol et la protéine. Par conséquent, le delta-tocophérol pourrait être utilisé comme inhibiteur de la protéine KDM5A dans le traitement du cancer.

**Mots clés :** KDM5A,  $\delta$ -tocophérol, docking moléculaire, inhibiteur, cancer

## Abstract

Epigenetic mechanisms, including histone modifications, play an essential role in cell function and differentiation. Moreover, disruption of these mechanisms is associated with common diseases such as cancer, which is characterized by uncontrolled proliferation of abnormal cells. Studies have demonstrated dysfunction of the lysine-specific protein demethylase 5A (KDM5A) in tumor cells. This protein is responsible for regulating cell differentiation, proliferation and homeotic genes. In addition, several studies have suggested the anticancer effect of vitamin E and tocopherols gamma ( $\gamma$ ) and delta ( $\delta$ ).

In this study, we examined the inhibitory effect of delta-tocopherol on the Jumonji Catalytic domain (JmjC) of the KDM5A protein using the molecular docking method. We downloaded the protein and ligand from the PDB and PubChem databases, respectively. We used Chem 3D software to perform modeling and energy minimization of delta-tocopherol. Then, using the ArgusLab program, we performed molecular docking and visualized the interactions between delta-tocopherol and the KDM5A protein using Discovery Studio.

Simulation results showed that delta-tocopherol has a high affinity for KDM5A, with a very low binding energy, explained by classical hydrogen interactions and hydrophobic interactions between delta-tocopherol and the protein. Consequently, delta-tocopherol could be used as a KDM5A inhibitor in cancer therapy.

**Key words:** KDM5A,  $\delta$ -tocopherol, molecular docking, inhibitor, cancer

## ملخص

تلعب الآليات اللاجينية، بما في ذلك تعديلات الهستون، دورًا أساسيًا في وظيفة الخلية والتميز. علاوة على ذلك، يرتبط تعطيل هذه الآليات بأمراض شائعة مثل السرطان، الذي يتميز بانتشار غير منضبط للخلايا غير الطبيعية. أظهرت الدراسات خللاً في البروتين الخاص بالليسين ديميثيلاز **KDM5A5 (A)** في الخلايا السرطانية. هذا البروتين مسؤول عن تنظيم تمايز الخلايا وتكاثرها والجينات المتجانسة. بالإضافة إلى ذلك، أشارت العديد من الدراسات إلى تأثير مضاد للسرطان لفيتامين هـ وتوكوفيرولز غاما ( $\gamma$ ) ودلتا ( $\delta$ ).

في هذه الدراسة، قمنا بفحص التأثير المثبط لدلتا توكوفيرول على مجال **Jumonji Catalytic (JmjC)** لبروتين **KDM5A** باستخدام طريقة الالتحام الجزيئي. قمنا بتنزيل البروتين والليجاند من قواعد بيانات **PDB** و **PubChem**، على التوالي. استخدمنا برنامج **Chem 3D** لإجراء النمذجة وتقليل الطاقة من دلتا توكوفيرول. بعد ذلك، باستخدام برنامج **ArgusLab**، قمنا بالالتحام الجزيئي وتصورنا التفاعلات بين **delta-tocopherol** والبروتين **KDM5A** باستخدام **Discovery Studio**.

أظهرت نتائج المحاكاة أن دلتا توكوفيرول لها تقارب كبير مع **KDM5A**، مع طاقة ارتباط منخفضة للغاية، تفسرها تفاعلات الهيدروجين الكلاسيكية والتفاعلات الكارهة للماء بين دلتا توكوفيرول والبروتين. وبالتالي، يمكن استخدام دلتا توكوفيرول كمثبط **KDM5A** في علاج السرطان.

**الكلمات المفتاحية:** محدد اليزين **5A** ديميثيلاز، دلتا توكوفيرول، الالتحام الجزيئي، المثبط، سرطان.

## Remerciement

Premièrement nous remercions et louons Dieu pour le succès et l'excellence , pour la perfection et pour ce qui était un rêve hier , devenu une réalité aujourd'hui .

Tout d'abord, nous tenons à exprimer nos vifs remerciements, notre profonde gratitude et notre sincère reconnaissance à Madame **Miliani Maroua**, Maître de Conférences B au Département d'Immunologie de l'Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen, pour avoir accepté d'encadrer ce travail, et pour son aide, ses encouragements, ses précieux conseils , sa disponibilité et sa grande patience pendant toute la durée de la réalisation de cette thèse.

Nos chaleureux remerciements s'adressent à Mme **EL-Mezouar** qui nous donne l'honneur de présider le jury.

Nos sincères remerciements vont à Mme **Nouari Wafa** qui nous a fait l'honneur de nous accorder sa confiance en acceptant d'être l'examinatrice de cette thèse.

# Dédicaces

Premièrement, nous remercions et louons Dieu pour le succès et l'excellence, pour la perfection, et pour ce qui était un rêve hier, devenu une réalité aujourd'hui.

A l'homme qui notre cœurs aimait, a notre plus beau trésor, a notre cher père **Abdelhak**, nous remercions notre père qui a travaillé si dur pour répondre à nos demandes, et pour son temps et sa vie qu'il a consacrés à notre service. Aujourd'hui, nous vous disons que vos filles ont grandi et obtenu leur diplôme. Nous aimerions que vous soyez là pour partager notre joie. Même si tu n'es pas présent aujourd'hui, mais tu es toujours présent dans nos cœurs, nous t'aimons, papa. Que Dieu vous place parmi les gens du Paradis.

A la femme, ou plutôt à cette guerrière qui a combattu le monde avec sa douceur et son amertume, a notre chère mère **Khadoudja** qui s'est efforcée de nous éduquer, qui a veillé pour nous et qui a sacrifié sa jeunesse pour nous, à cette héroïne qui jouait le rôle de la mère et du père à la fois, elle n'a pas nous avons ressenti autrefois le vide et l'absence du père de nous, sans elle nous n'aurions pas été là aujourd'hui. Nous vous disons, maman merci même si le mot merci ne comblera pas tous les sacrifices que tu as consentis, nous te remercions pour tous tes efforts et pour tout ce que tu as fait pour nous, pour ton amour, ton soutien tout au long de notre parcours académique, nous dédions ce travail et ce succès avec fierté et gratitude pour vous.

A nos chers frères **Mouhamed** et **Zine Eddine**, il n'y a pas de mots que nous pouvons vous décrire sauf pour dire que nous sommes heureuses que vous sois nos frères, qui ont toujours été nos idéaux en tout. Nous vous remercions pour votre soutien tout au long de notre parcours académique, pour les conseils que vous nous avez prodigués et pour l'effort que vous avez déployé pour nous.

A **Djahida** et **Meriem** (femmes de mais frères) merci pour vos prières et votre amour pour nous.

A notre cher neveu **Abdelhak Nouh**.

A notre chère cousine, notre chère sœur, notre professeur **Dr.Dounia Mezouar** maitre assistant B au département Biologie, Université Abou-Bekr Belkaid Tlemcen, on est très fière d'être notre cousine, merci pour tes encouragements, tes précieux conseils, pour ton amour, ton soutien, tu nous a beaucoup aidé dans notre parcours universitaire, tu nous a donné beaucoup de force pour continuer, on vous aime.

## Dédicace de Zineb

A ma force, ma joie, ma chère sœur **Hadjer**, je te remercie pour tes encouragements, ton soutien, ton amour, merci pour votre travail acharné et vos efforts pour réaliser ce travail.

A mon soutien moral et source de joie et de bonheur, mon fiancé **Djamel Eddine** pour ses encouragements, ses prières qu'ils m'ont toujours accordés.

## Dédicaces de hadjer

A ma chère **Zineb** ,nous ne sommes pas très différents l'un de l'autre, nous sommes un corps avec deux âmes, ma sœur jumelle, tu es mon âme et l'une des plus belles choses de ma vie .  
Merci de m'avoir soutenu dans mon parcours scolaire.

# Table des matières

**Résumé**

**Abstract**

**ملخص**

**Avant-propos**

**Table des matières**

**Liste des figures**

**Liste de tableaux**

**Liste des abréviations**

**Introduction**

**1**

**Chapitre 1. Revue de la littérature**

1.Cancer 2

1.1.Généralité 2

1.2.Cancer 2

1.3.Hallmarks 3

1.4.Immunoediting 4

1.4.1.Phase d' élimination 5

1.4.2. Phase d'équilibre 6

1.4.3. Phase d'échappement 7

2.1.Méthylation des histones 9

2.2. Déméthylation de histones 10

2.3.Déméthylases 10

2.4.Classes de déméthylase 10

3.Protéine KDM5A 11

3.1.Définition	11
3.2.Structure	11
3.4.Implication de KDM5A dans la progression tumorale	12
4.Vitamine E	15
4.1.Définition	15
4.2.Structure et métabolisme du vitamine E	16
4.3.Sources alimentaires	16
4.4.Effets de Vitamine E	17
4.4.1. Effets anti-cancéreux	17
4.4.2.Effets antioxydants	17
4.4.3. Effet anti-inflammatoire	18
4.4.4. Effet antiprolifératif	18
4.4.5. Effet anti-angiogénique	19
5.Docking moléculaire	19
5.1.Définition	19
5.2.Docking avec ligand rigide , semi-flexible et flexible	20
5.2.1.Docking rigide	20
5.2.2.Docking semi-flexible	20
5.2.3.Docking flexible	21
5.3. Outils du docking moléculaire	21
5.3.1. Ligand	22
5.3.2. Récepteur	22
5.4.Programme	22
5.5.Principe du Docking	23

5.7. Principe et fonction de scoring	24
<b>Chapitre.2 Matériels et Méthodes</b>	
1.Matériels	26
1.1.Logiciels (Programmes)	26
1.1.1.ChemSketch	26
1.1.2.ArgusLab	26
1.1.3.Discovery Studio	26
1.1.4.ChemDraw	27
1.1.5. ChemDraw Office Ultra 2004	27
1.2.Banques de données	27
1.2.1. Protein Data Base (PDB)	27
1.2.2. PubChem	27
2.Méthodes	28
2.1.Préparation de la protéine	28
2.2. Préparation du ligand	29
2.3.RMSD	29
2.4.Règle de Lipinski	30
<b>Chapitre 3 Résultats</b>	<b>31</b>
1. Analyse visuelle	31
2.Interactions delta-tocopherole et KDM5A	33
<b>Chapitre 4. Conclusion et perspectives</b>	<b>40</b>
<b>Chapitre5.Bibliographie</b>	<b>41</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1.1</b> différence entre cellule normale et cellule cancéreuse	3
<b>Figure1.2.</b> hallmarks du cancer	4
<b>Figure1.3.</b> Phase d'élimination de l'immunoéditing du cancer	6
<b>Figure1.4.</b> Phase d'équilibre de l'immunoediting du cancer	7
<b>Figure1.5.</b> Phase d'échappement de l'immunoediting du cancer	9
<b>Figure 1.6.</b> Structure du KDM5A	12
<b>Figure1.7.</b> Implication de KDM5A dans la progression tumorale	12
<b>Figure 1.8.</b> Implication de KDM5A dans la progression tumorale	13
<b>Figure 1.9.</b> Implication de KDM5A dans la progression tumorale	14
<b>Figure 1.10.</b> Implication de KDM5A dans la progression tumorale	15
<b>Figure1.11.</b> Structures chimiques du tocophérol et du tocotriénol	16
<b>Figure1.12.</b> Activités et mécanismes anti-inflammatoires des formes de vitamine E et des carboxychromanols à longue chaîne	18
<b>Figure1. 13:</b> Représentation schématique du Docking Moléculaire	20
<b>Figure 1.14:</b> Deux modèles docking moléculaire	21
<b>Figure1.15.</b> modèle lock-key complex	24
<b>Figure1.16.</b> Principe de scoring	25
<b>Figure3.17.</b> Structure 2D de (2R)-2,8-dimethyl-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimethyltridecyl]-3,4-dihydrochromen-6-ol (Delta-tocophérol) modélisé par logiciel ChemSketch	32
<b>Figure3.18.</b> Interaction entre binding site et le ligand (Delta-tocophérol) par Discovery Studio	34
<b>Figure3.20.</b> Mode d'interaction du delta-tocophérol avec le site actif de la KDM5A (Diagramme 2D).	35

**Figure 3.21.** Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison pi hydrophobiques (colorée en bleu ciel). 36

**Figure 3.22.** Interactions entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison Alkyl hydrophobique (colorée en bleu). 37

**Figure 3.23.** Interactions entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison MixedPi/Alkyl hydrophobique (colorée en bleu). 38

## Liste des tableau

<b>Tableau 1</b> .Comparaison des programmes de docking les plus cités	23
<b>Tableau 2</b> . codes PDB des complex « KDM5A – inhibiteur » avec leur résolutions	28
<b>Tableau 3</b> .Caractéristiques de calculatation(protein-ligand)	32
<b>Tableau 4</b> . 10 meilleures poses par docking moléculaire	33
<b>Tableau 5</b> .Résultats de la règle de Lipinski sur Delta-tocopherole	39

## Listes d'abréviations

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**CC** : cellules cancéreuses

**CD** : cellules dendritiques

**CD** : cluster de différenciation

**CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité

**CTLA-4** : Antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques

**eIF2B4**:facteur d'initiation de la traduction eucaryote 2B de la sous-unité delta

**eIF5A**: facteur d'initiation de la traduction eucaryote 5A

**Fas** : Premier signal d'apoptose

**GF** : facteurs de croissance

**GPCR** : récepteurs couplés aux protéines G

**GS** : signal de croissance

**HDL** ; high density lipoproteins

**H3K4** : lysine 4 de l'histone H3

**H3K4me2** :lysine 4 de l'histone H3 diméthylés

**H3K4me3**: lysine 4 de l'histone H3 triméthylés

**IDL** ; Intermediate Density Lipoprotein

**IFN- $\alpha/\beta$**  : interférent alpha / beta

**IFN- $\gamma$ - $\delta$**  : interférent gamma et delta

**IL** : interleukine

**JARID1A**: Jumonji AT rich interactive domaine 1A

**KDM5A**: déméthylase spécifique de la lysine 5A

**LAG-3** : Gène 3 d'activation des lymphocytes

**LDL** ; low-density lipoproteins

**LPL** :lipoprotéine lipase

**LT  $\gamma\delta$**  : lymphocytes Tgamma-delta

**M** : macrophage

**M-CSF** : Facteur de stimulation des colonies de macrophages

**MDSC** : Cellules suppressives d'origine myéloïde

**NK** : cellules tueuses naturelles

**Ns** : neutrophiles

**NK T** : cellules tueuses naturelles T

**NPNT** : néphronectine

**PARP** :poly ADP-ribose polymérase

**PDB** : Banque de données sur les protéines

**PDK-1**:PI3K-dépendante kinase-1

**PDL1** : ligand de mort programmée 1

**PI3K**: phosphatidylinositol-3-kinase

**PTEN** : Phosphatase and TENsin homolog

**Rb** : rétinoblastome

**RBP2** :protéine de liaison au rétinoblastome 2

**SBDD** : Découverte de médicaments basée sur la structure

**SFs** : fonction de scoring

**T CD8+** : lymphocytes T cytotoxiques

**TGF-bêta** : Facteur de croissance transformateur beta

**Tim-3** : Immunoglobuline des cellules T et protéine contenant de la mucine-3

**TRAIL** : ligand induisant l'apoptose lié au facteur de nécrose tumorale

**VLDL** ; very low-density lipoproteins

**$\alpha$ -Toc** :  $\alpha$ -tocophérol

## Introduction

Les méthylations des lysines des histones sont des marqueurs épigénétiques fortement associés à la régulation des gènes. Leur modulation dynamique et réversible est assurée par deux types de régulateurs épigénétiques : les lysines méthyltransférases (KMT) et les lysines déméthylases (KDM). La dérégulation de ces types de régulateurs notamment la KDM5A a été impliquée dans le cancer (Upadhyay 2021). Des découvertes récentes ont également révélé que la KDM5A joue un rôle oncogène essentiel dans la croissance et la survie des cellules cancéreuses (Ohguchi et Ohguchi, 2022). La surexpression de la KDM5A favorise la migration tumorale, l'angiogenèse et la résistance aux médicaments (Yang et al., 2019). Des études précliniques suggèrent que l'inhibition de cette protéine peut supprimer la tumorigenèse, ce qui justifie le développement d'inhibiteurs ciblant la KDM5A dans le traitement du cancer (Blair et al., 2011).

Par ailleurs, de nombreuses études ont suggéré l'effet anticancéreux de la vitamine E, notamment des tocophérols delta ( $\delta$ ), en raison de leur fonction antioxydante (Verhagen et al., 2006).

Le docking moléculaire est un outil utilisé en biologie moléculaire structurale et en conception de médicaments assistée par ordinateur. Son objectif est de prédire le mode de liaison préférentiel entre une protéine et un ligand dont la structure tridimensionnelle est connue. Les calculs effectués lors du docking moléculaire permettent d'évaluer les énergies de liaison et les interactions entre le médicament et le récepteur. Ces scores obtenus sont utilisés pour évaluer la qualité de la liaison (Attique et al., 2019 ; Morris et Lim-Wilby, 2008).

Dans cette optique, notre travail vise à réaliser une simulation bioinformatique par docking moléculaire afin d'étudier l'effet inhibiteur du delta-tocophérol sur le domaine Jumonji Catalytique JmjC de la protéine KDM5A.

## Chapitre 1. Revue de la littérature

---

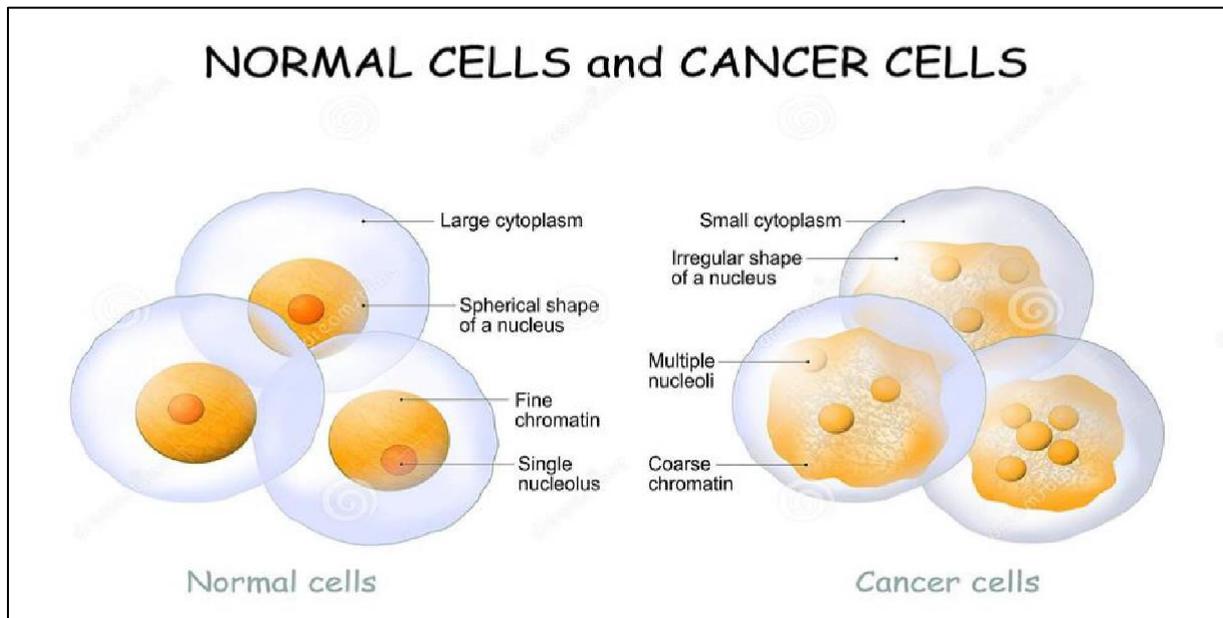
### **1.CANCER**

#### **1.1.Généralité**

Le cancer est aujourd'hui l'une des principales causes de décès dans le monde(Binder et al. 2014). Le mot cancer vient du mot latin qui signifie crabe, au IV<sup>e</sup> siècle, Hippocrate a été le premier à décrire et nommer la maladie. Il a comparé le cancer aux crabes par analogie avec le développement de tumeurs mammaires chez cet animal lorsqu'il se propage sur la peau. En fait, la tumeur est centrée par une formation arrondie entourée d'extensions radiales qui ressemblent à des pattes de crabe(Platel 2009). Selon Hippocrate, la maladie était causée par un déséquilibre des quatre humeurs : le sang, la bile jaune, le flegme et la bile noire(Faguet 2015).

#### **1.2.Cancer**

Le cancer est une maladie caractérisée par une signalisation et un métabolisme altérés, entraînant une division et une survie incontrôlées des cellules transformées. Les cancers sont classés selon leur organe ou tissu d'origine, mais de plus en plus selon les propriétés moléculaires des cellules cancéreuses associées(Upadhyay 2021) . Ces dernières ont les mêmes besoins et les mêmes caractéristiques que les cellules normales, mais elles sont indépendantes des mécanismes de contrôle qui assurent le bon fonctionnement de notre organisme(Regnard et Kindlen 2018. Le processus de transformation des cellules normales en cellules au comportement anormal prend beaucoup de temps et il est souvent déclenché par des facteurs externes.(Bailar et Gornik 1997).



**Figure1. 1. différence entre cellule normale et cellule cancéreuse(Knapp 2021)**

#### 1.4.Hallmarks

L'élaboration du cancer résulte de la transformation phénotypique du génome et est au cœur des progrès de la médecine de précision pour le cancer. Hanahan et Weinberg ont soutenu cette notion lorsqu'ils ont envisagé que la recherche sur le cancer évolue vers une science logiquement basée sur les principes mécanistes qui déterminent la façon dont les cellules normales ragissent à la transformation maligne. En 2000, Hanahan et Weinberg ont décrit six caractéristiques trouvées dans pratiquement tous les cancers humains (**figure 2**) ; l'autosuffisance en signaux de croissance, l'insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance (anti-croissance), l'évasion de la mort cellulaire programmée (apoptose), le potentiel réplicatif illimité, l'angiogenèse soutenue, l'invasion tissulaire et métastases (O'Neill et al. 2018) . En 2011, Hanahan et Weinberg ont identifié quatre autres caractéristiques clés du cancer, en plus des six caractéristiques déjà connues. Ces quatre nouvelles caractéristiques comprennent deux caractéristiques habilitantes, à savoir l'instabilité et la mutation du génome, ainsi que l'inflammation favorisant les tumeurs. De plus, il y a deux caractéristiques émergentes, à savoir la reprogrammation du

## Chapitre 1. Revue de la littérature

métabolisme énergétique et l'évasion à la destruction immunitaire (Hanahan et Weinberg, 2011).

Plus récemment, Welch et Hurst ont proposé quatre caractéristiques du cancer spécifiquement associées au processus métastatique : la motilité et l'invasion, la colonisation, la plasticité et la modulation, mais ces quatre caractéristiques sont pratiquement identiques aux étapes successives du processus métastatique décrites il y a plus d'une décennie (Paul 2020).

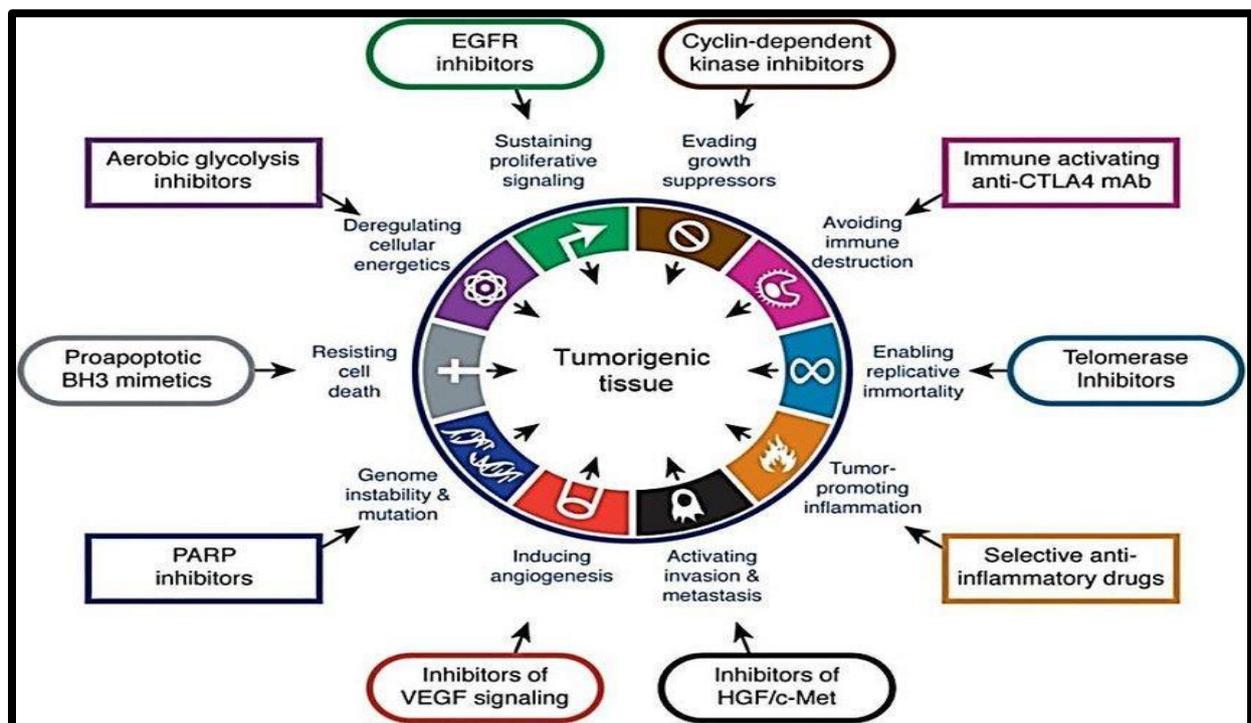


Figure1.2. hallmarks du cancer (Hanahan et Weinberg 2000)

### 1.5. Immunoediting

L'immunoédition du cancer est le processus par lequel les cellules immunitaires empêchent le développement du cancer en façonnant l'immunogénicité des tumeurs en développement (O'Sullivan et al. 2012). Ce processus se déroule en trois étapes : l'élimination, l'équilibre et l'échappement (3E), au cours desquelles le système immunitaire élimine d'abord les cellules tumorales, maintient ensuite un état d'équilibre avec les cellules

## Chapitre 1. Revue de la littérature

cancéreuses résiduelles, puis favorise finalement leur transformation maligne (Kheshtchin et al. 2022).

### 1.5.1. Phase d' élimination

Au cours de la phase d' élimination, les systèmes immunitaires innés et adaptatifs travaillent ensemble pour reconnaître et éliminer les cellules transformées avant qu'elles ne deviennent cliniquement apparentes (Borroni et Grizzi 2021).

Les cellules normales peuvent être transformées en cellules cancéreuses par des carcinogènes ou des mutations, et peuvent alors exprimer des antigènes tumoraux (tels que les ligands NKG2D et les molécules MHC-I) reconnus par les cellules NK et les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Les cellules NK induisent l'apoptose des cellules cancéreuses en libérant des molécules cytotoxiques comme la perforine, ou en recrutant des macrophages et des neutrophiles pour éliminer les cellules tumorales mourantes (Dunn, Old, et Schreiber 2004). Les cellules dendritiques agissent comme des messagers entre le système immunitaire inné et système immunitaire adaptatif, en traitant et présentant le matériel antigénique aux différents éléments de l' AIS tels que les cellules CD4+ T, les cellules CD8+ T, les cellules NKT et les cellules B. Les cellules T et les NK activées sécrètent de l' IFN-gamma, qui active les Macrophages et les Neutrophiles, et inhibe l' angiogénèse. Les lymphocytes B activés produisent des anticorps spécifiques à la tumeur, tandis que les lymphocytes T CD8+ induisent l' apoptose par interaction avec les cytokines et les récepteurs TRAIL sur les cellules cancéreuses. Les IFN- $\gamma$ - $\delta$  (interférons gamma-delta), les lymphocytes T CD8+ et les cellules NK reconnaissent les antigènes, qu' ils soient induits ou non, grâce à leur liaison avec les récepteurs NKG2D. **(figure 1.3)** (Rojas-Domínguez et al. 2022).

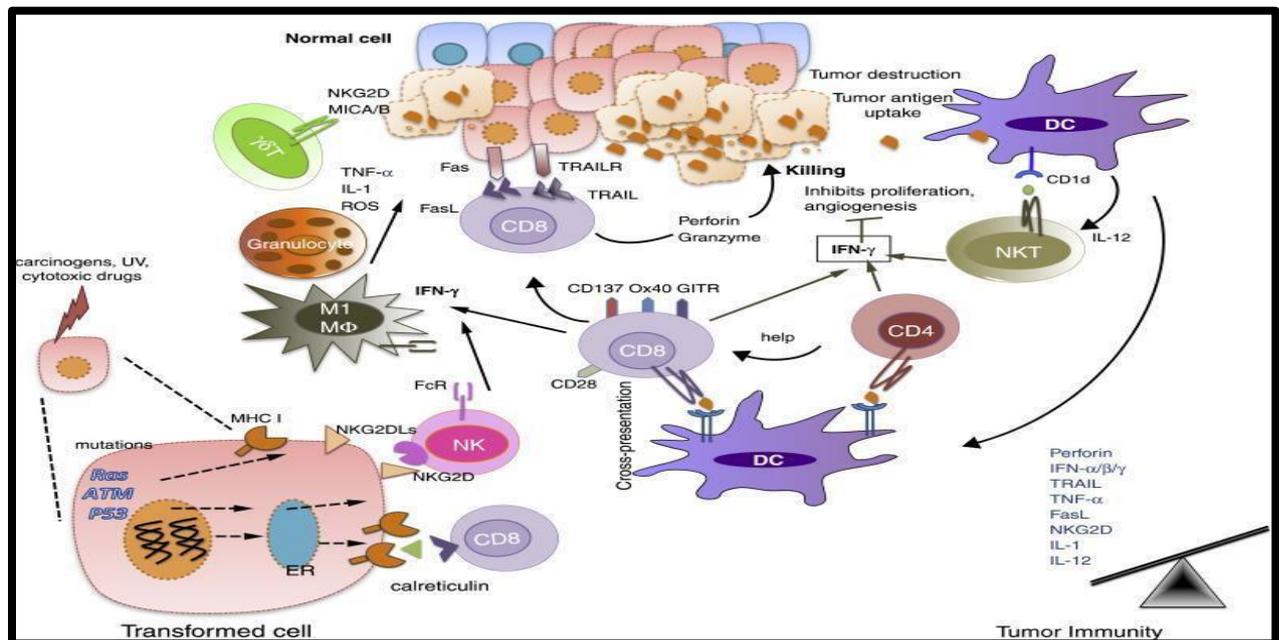


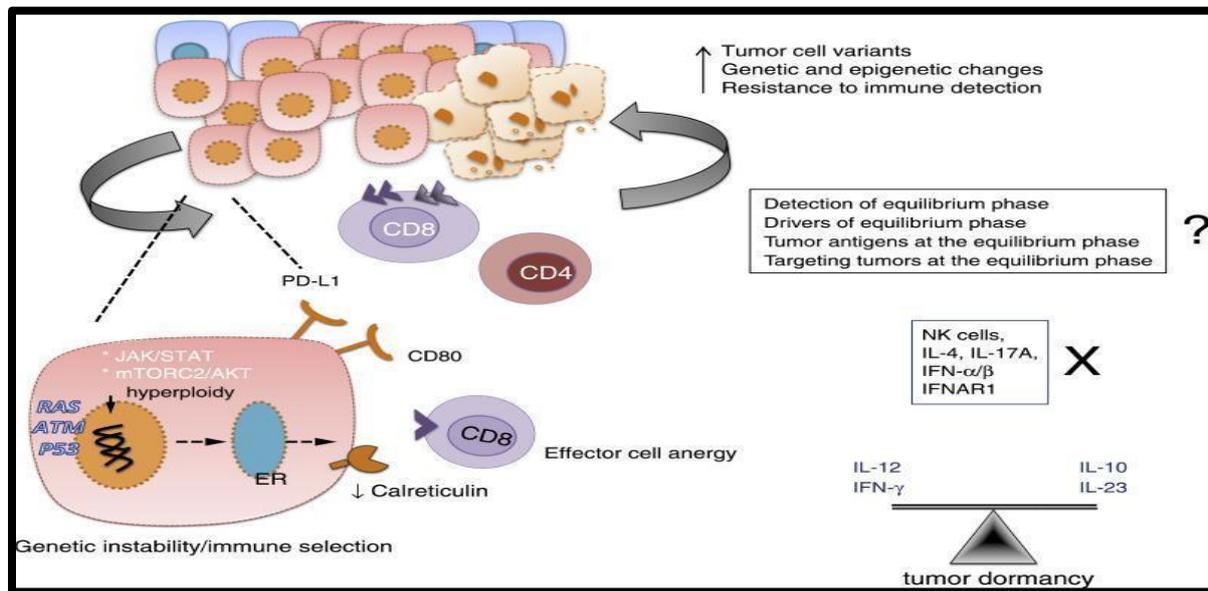
Figure1.3. Phase d'élimination de l'immunoédition du cancer(Mittal et al. 2014)

### 1.5.2. Phase d'équilibre

La phase d'équilibre correspond à une période durant laquelle le système immunitaire contrôle la prolifération des cellules tumorales. L'immunité adaptative limite la prolifération des cellules tumorales cliniquement indétectables et altère l'immunogénicité des cellules tumorales(Borroni et Grizzi 2021).

Pendant cette phase, un équilibre est établi entre les cytokines antitumorales telles que l'IFN- $\gamma$  et l'IL-12, et les cytokines favorisant l'initiation des tumeurs telles que l'IL-10 et l'IL-23. Les nouvelles variantes de cellules tumorales subissent une perte d'immunogénicité et induisent une immunosuppression, notamment par l'expression de PDL-1 (figure 4) (Mittal et al., 2014).

Il convient de noter que cette phase peut être la plus longue des trois phases de l'immunoédition du cancer et peut durer des années (Borroni et Grizzi, 2021).



**Figure 1.4. Phase d'équilibre de l'immunoediting du cancer** (Mittal et al. 2014)

### 1.5.3. Phase d'échappement

Les cellules tumorales modifiées qui survivent à la phase d'équilibre du processus d'immuno-édition du cancer entrent dans une phase d'échappement au cours de laquelle elles peuvent croître sans être entravées par la pression immunitaire. (Dunn, Old, et Schreiber 2004).

Les cellules cancéreuses diminuent souvent l'expression des antigènes tumoraux, du CMH de classe I ou des molécules co-stimulatrices. De plus, les variantes du cancer peuvent augmenter l'expression de molécules de résistance telles que STAT3, qui suppriment l'induction de molécules immunostimulatrices comme la calréticuline, entraînant ainsi une altération de la maturation des cellules dendritiques. En outre, les cellules cancéreuses favorisent la résistance à l'apoptose en augmentant l'expression de molécules anti-apoptotiques telles que Bcl-2 afin d'améliorer leur survie (Mittal et al. 2014).

## Chapitre 1. Revue de la littérature

Les cellules cancéreuses peuvent sécréter des médiateurs paracrins tels que l'adénosine et la prostaglandine E<sub>2</sub>, ainsi que des cytokines inhibitrices telles que l'IL-10, le TGF- $\beta$ , l'IL-6 et le M-CSF. Ces médiateurs ont de multiples effets, notamment la suppression des cellules dendritiques, l'inhibition indirecte de l'infiltration des lymphocytes T, l'inactivation directe des lymphocytes T effecteurs et l'activation des T régulateurs suppresseurs. D'autres mécanismes impliquent la sécrétion de ligands NKG2D solubles qui inhibent fortement la cytotoxicité médiée par les lymphocytes T-gamma-delta (T- $\gamma\delta$ ) (Groh et al. 2002).

Les cellules cancéreuses peuvent également augmenter l'expression des ligands de surface tels que PD-L1, qui bloquent la fonction des cellules T en induisant une anergie ou un épuisement des cellules T. De plus, Les cellules T, y compris les Tregs, peuvent exprimer des récepteurs inhibiteurs tels que PD-1, CTLA-4, Tim-3 et LAG-3, qui suppriment l'immunité anti-tumorale et favorisent la croissance tumorale. Les cellules cancéreuses surproduisent également d'autres molécules inhibitrices de la fonction des lymphocytes T telles que l'indoleamine 2,3-dioxygénase, la galectine-1/3/9, CD39 et CD73 (Mittal et al. 2014).

De plus, les tumeurs peuvent également recruter différents types de cellules immunitaires dans le microenvironnement tumoral qui suppriment la fonction immunitaire, favorisant ainsi la croissance tumorale. Ces types de cellules immunosuppressives comprennent les cellules B productrices d'IL-10, les cellules régulatrices B, les MDSC, les cellules NKT productrices d'IL-13, les cellules NK et les cellules T $\gamma\delta$ . En particulier, les MDSC peuvent supprimer l'activation des cellules T et NK par la production d'oxyde nitrique, d'espèces réactives de l'oxygène, d'arginase, d'IL-10 et de TGF- $\beta$  (**figure 1.5**) (Gabrilovich et Nagaraj 2009).

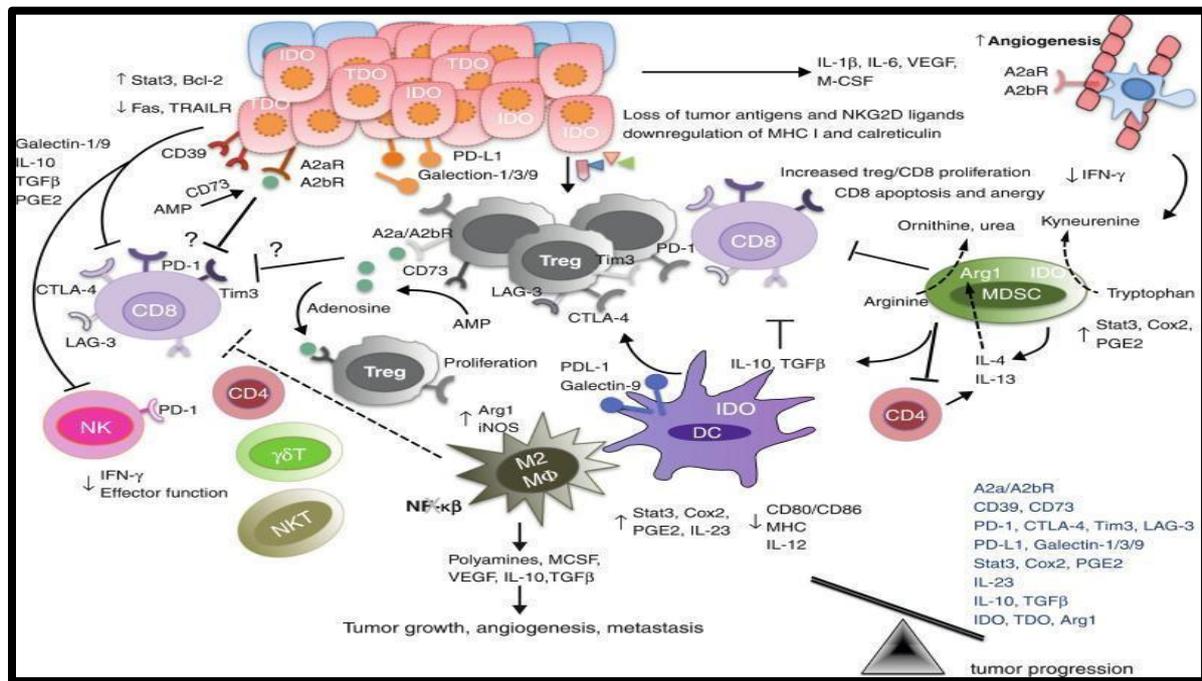


Figure1.5. Phase d'échappement de l'immunoediting du cancer(Mittal et al. 2014)

## 2.1.Méthylation des histones

La méthylation de l'histone-lysine est un marqueur épigénétique fortement associé à la régulation des gènes. Elle est régulée de manière dynamique et réversible par deux types de régulateurs épigénétiques : la lysine méthyltransférase (KMT) et la lysine déméthylase (KDM) (Ohguchi et Ohguchi, 2022a). La dérégulation de ces enzymes est donc associée au cancer. De plus, la méthylation de la lysine peut créer des sites de liaison pour les protéines, lesquelles peuvent modifier les propriétés locales de la chromatine en vue de la transcription. Dans le cas de la méthylation de H3K4, ce marquage est généralement associé à une transcription active. Le rôle de la méthylation de la lysine dans les histones peut affecter la conformation, l'hydrophobicité ou l'affinité pour l'ADN des histones méthylées (Eissenberg et Shilatifard, 2010).

---

## 2.2. Déméthylation de histones

La déméthylation des histones est un processus au cours duquel les histones déméthylases catalysent l'élimination des groupes méthyle des acides aminés spécifiques situés à l'extrémité N-terminale des histones, notamment les résidus de lysine contenant du K4. Cette réaction est catalysée par le domaine JmjC, dont l'activité dioxygénase dépend de l' $\alpha$ -cétoglutarate et du fer divalent. Ce processus est également connu sous le nom d'histone lysine déméthylase (KDM) (Vandamme et Angrand, 2006).

## 2.3. Déméthylases

Les déméthylases sont des enzymes responsables de l'élimination des groupes méthyle CH<sub>3</sub> des acides nucléiques, notamment des protéines telles que les histones (Pilka, James, et Lisztwan, 2015). Elles jouent un rôle crucial en tant que protéines épigénétiques dans la régulation transcriptionnelle du génome en contrôlant la méthylation de l'ADN et des histones (Lan, Nottke, et Shi, 2008). En 2004, la découverte de la première déméthylase d'histone, appelée LSD1 (Lysine Demethylase 1A) ou KDM1A, a été réalisée. Cette enzyme a été identifiée comme un homologue de l'amine oxydase nucléaire (Shi et al., 2004). Les déméthylases d'histones sont impliquées dans différentes maladies humaines, notamment le cancer (Pedersen et Helin, 2010).

## 2.4. Classes de déméthylase

La déméthylase spécifique de la lysine KDM est regroupée en deux classes. La première classe est la famille KDM1, qui dépend de la flavine comme cofacteur. Elle comprend la déméthylase spécifique à la lysine 1A (LSD1) et la déméthylase spécifique à la lysine 2A (LSD2).

La deuxième classe est la classe KDM5, qui comprend quatre membres du domaine Jumonji C. Il s'agit de la déméthylase spécifique à la lysine 5A (KDM5A), la KDM5B, la KDM5C et la KDM5D (Yang et al., 2021a).

---

### 3. Protéine KDM5A

#### 3.1. Définition

La déméthylase spécifique de la lysine 5A (KDM5A) a été découverte pour la première fois en 2007 (Christensen et al., 2007). Elle est également connue sous le nom de déméthylase spécifique de la lysine 5A, protéine de liaison au rétinoblastome 2 (RBP2) ou protéine 1A contenant le domaine Jumonji / ARID (JARID1A) (Yang et al., 2021c). La KDM5A est une histone déméthylase qui nécessite les cofacteurs Fe(II) et acide  $\alpha$ -cétoglutarique (2OG) pour son activité déméthylase. La KDM5A est capable d'éliminer les groupes lysine 4 des histones H3 (H3K4) diméthylées (H3K4me2) et triméthylées (H3K4me3), mais pas ceux monométhylés (Guo et al., 2019). Sa surexpression favorise la migration tumorale, l'angiogenèse et la résistance aux médicaments (Yang et al., 2019).

La KDM5A inhibe également les gènes suppresseurs de tumeurs dépendants de la déméthylase, tels que p27 et p16, ce qui entraîne l'arrêt cellulaire et la sénescence et inhibe ainsi la prolifération des cellules cancéreuses (Chu, Hengst, et Slingerland, 2008).

#### 3.2. Structure

La protéine KDM5A est localisée sur les euchromosomes (12p13.33) et elle est composée de 1690 acides aminés. Sa structure comprend plusieurs domaines fonctionnels importants. Elle possède un domaine Jumonji N (JmjN) et un domaine catalytique (JmjC) qui sont essentiels pour sa stabilité protéique et son activité déméthylase. De plus, elle présente un motif hélicoïdal C5HC2 contenant un domaine à doigt de zinc (C5HC2-ZF) et un domaine interactif riche en AT appelé ARID, qui lui permet de se lier à l'ADN.

La protéine KDM5A est également dotée de trois homéodomains du domaine végétal PHD1, PDH2 et PDH3, qui agissent comme des portions de liaison pour médier l'occupation et la spécificité du substrat. Parmi ces domaines, le domaine PHD1 se distingue particulièrement. Il reconnaît les queues d'histone H3K4 non méthylées, ce qui augmente l'activité déméthylase de KDM5A. Mécaniquement, la liaison du domaine PHD1 à la queue H3 maintient de manière allostérique la liaison du substrat au domaine catalytique, améliorant ainsi l'efficacité enzymatique (Ohguchi et Ohguchi, 2022a).

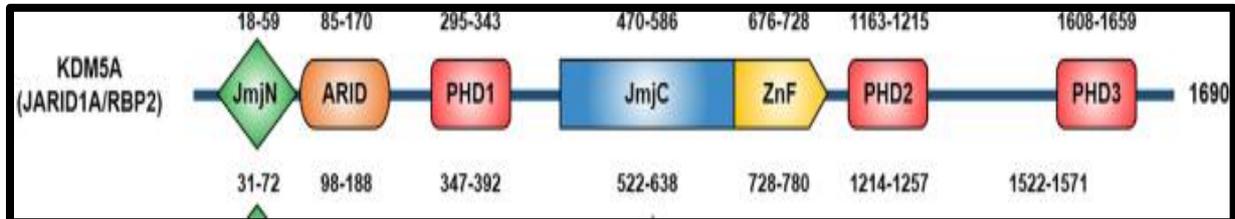


Figure 1.6. Structure du KDM5A(Yoo et al. 2022a)

### 3.4.Implication de KDM5A dans la progression tumorale

La KDM5A, une protéine oncogénique, joue un rôle crucial dans la prolifération tumorale et la progression du cancer. Sa surexpression a été observée dans divers types de cancer, tels que le cancer du sein, le cancer de la prostate et le cancer du poumon (Blair et al., 2011). La KDM5A interagit avec la protéine du rétinoblastome (pRb) et favorise la tumorigenèse en stimulant la progression du cycle cellulaire et en bloquant la différenciation des cellules dépourvues de pRb (figure 2) (Ohguchi et Ohguchi, 2022b). Cette interaction entre la KDM5A et la pRb joue un rôle clé dans les mécanismes sous-jacents à la progression tumorale et met en évidence l'importance de KDM5A en tant que cible potentielle pour le développement de thérapies anticancéreuses.

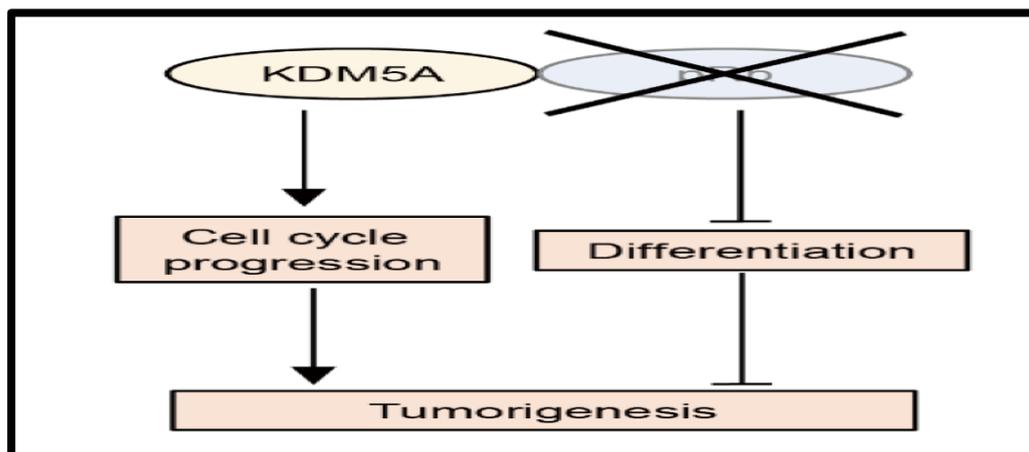
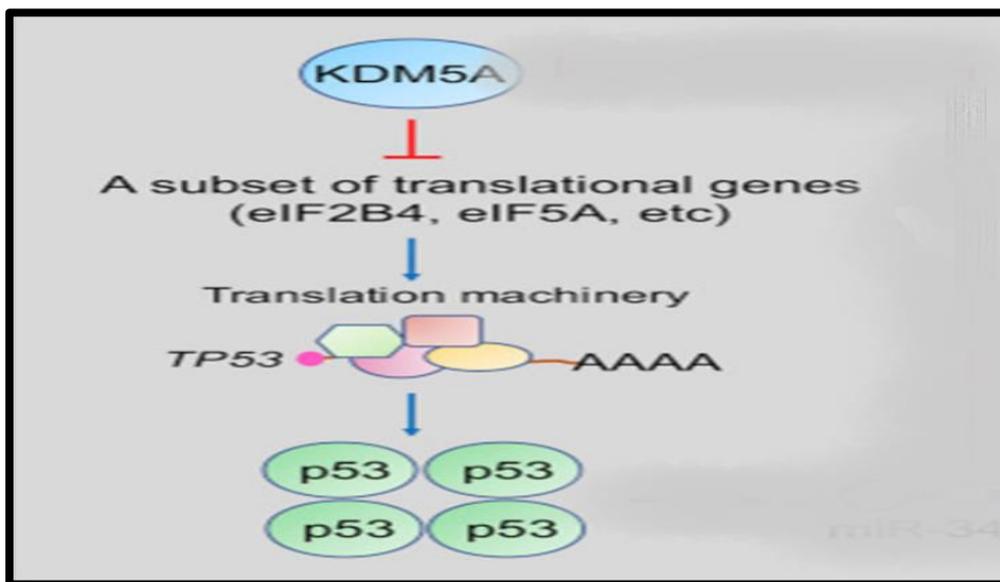


Figure1.7. Implication de KDM5A dans la progression tumorale

(Ohguchi et Ohguchi 2022).

## Chapitre 1. Revue de la littérature

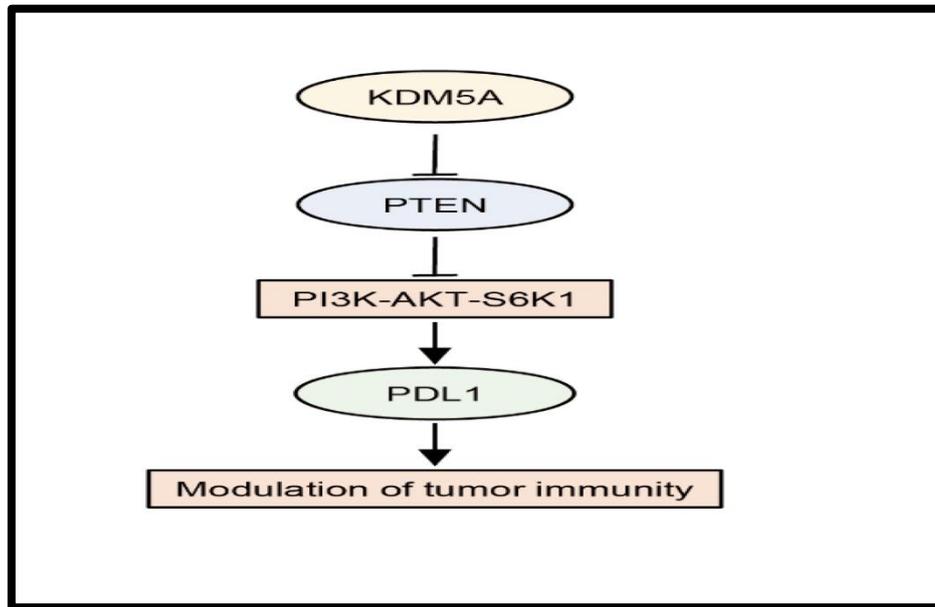
La KDM5A est également impliquée dans l'inhibition de la voie de signalisation du suppresseur de tumeur p53 en supprimant l'expression de certains gènes de traduction, tels que le facteur d'initiation de la traduction eucaryote 2B de la sous-unité delta (eIF2B4) et le facteur d'initiation de la traduction eucaryote 5A (eIF5A), afin de moduler la progression du cancer (figure 4) (Hu et al., 2018).



**Figure1.8. Implication de KDM5A dans la progression tumorale**

**(Hu et al. 2018).**

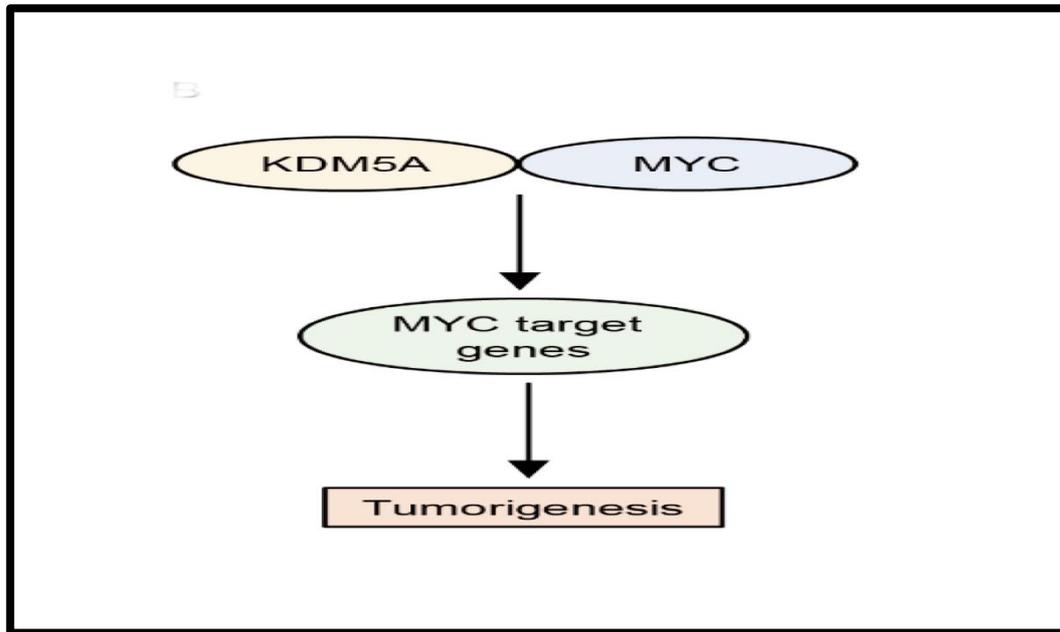
Aussi, la surexpression de la KDM5A inhibe la Pten en supprimant la H3K4me3 au niveau du promoteur de Pten, ce qui active la cascade de signalisation PI3K-AKT-S6K1. Cela conduit à l'accumulation de PD-L1 et provoque une sensibilisation au blocage des points de contrôle immunitaire (figure 3) (Wang et al., 2020).



**Figure 1.9. Implication de KDM5A dans la progression tumorale**

**(Ohguchi et Ohguchi 2022).**

Effectivement, des études ont montré que la KDM5A (lysine-specific demethylase 5A) peut s'associer à la fonction de MYC (c-Myc), un facteur de transcription impliqué dans l'oncogénèse. Cette association entre la KDM5A et la MYC est conservée chez l'homme. La KDM5A et la MYC agissent de manière coordonnée pour favoriser la tumorigénèse en activant l'expression des gènes cibles de MYC (figure 4) (Secombe et al., 2007).



**Figure 1.10. Implication de KDM5A dans la progression tumorale**

**(Ohguchi et Ohguchi 2022)**

## **4. Vitamine E**

### **4.1. Définition**

La vitamine E, ou tocophérol, est une vitamine liposoluble qui agit comme un antioxydant et protège les membranes cellulaires (Medina et Gupta, 2022) ainsi que les tissus contre les effets nocifs des radicaux libres (Feki, Souissi et Mebazaa, 2001). Elle provient uniquement de l'alimentation et se trouve principalement dans la bicouche phospholipidique des membranes cellulaires (Böhm, 2018).

Dans la nature, il existe huit types de vitamine E appelés alpha, bêta, gamma et delta ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -) tocophérols et tocotriénols (Yamauchi et al., 2001), où le  $\gamma$ -tocophérol est le tocophérol alimentaire le plus abondant, tandis que l' $\alpha$ -tocophérol ( $\alpha$ -Toc) est le plus abondant chez l'homme, présent dans les tissus et le sérum (M. Keen et Hassan, 2016).

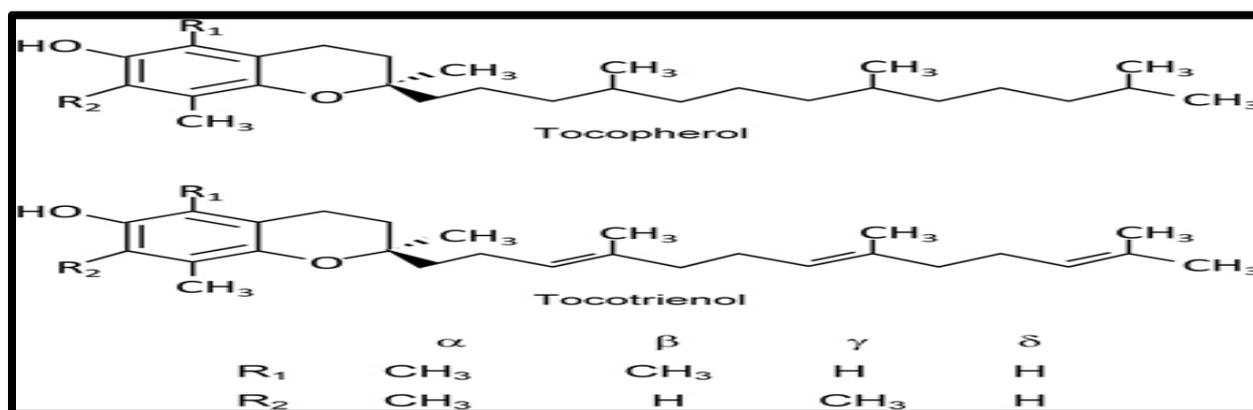
## Chapitre 1. Revue de la littérature

**4.2. Structure du vitamine E**

Les tocophérols et les tocotriénols partagent la même structure chimique, avec une chaîne latérale à 16 carbones attachée à la position 2 du cycle benzopyrane (**figure12**) (Gamna et Spriano 2021).

Cependant, les deux isoformes diffèrent grandement par le degré de saturation des longues chaînes radicalaires. Les tocophérols ont des chaînes entièrement saturées, tandis que les tocotriénols ont des chaînes latérales isoprényles insaturées contenant trois doubles liaisons en C3', C7' et C11' (Niki 2019).

Le delta-tocophérol est l'un des tocophérols qui présente une modification du cycle chroman-6-ol par l'ajout d'un groupe méthyle en position 8. Il a une masse moléculaire de 402,7 g/mol..



**Figure1.11. Structures chimiques du tocophérol et du tocotriénol (Mohd Zaffarin et al. 2020)**

**4.3. Sources alimentaires**

La vitamine E se trouve dans de nombreux aliments et huiles. Les meilleures sources de cette vitamine sont les huiles végétales, en particulier l'huile de palme et l'huile de son de riz. L'alpha-tocophérol, quant à lui, se retrouve en abondance dans les noix, les graines, les huiles végétales, les légumes à feuilles vertes et les céréales enrichies (Rizvi et al., 2014; M. A. Keen et Hassan, 2016). Les tocotriénols sont principalement présents dans l'huile de palme, l'orge, le rocou, ainsi que dans certaines noix et céréales (Jiang, 2014a). D'autres sources de

tocotriénols comprennent l'huile de pépins de raisin, l'avoine, les noisettes, le maïs, l'huile d'olive, la baie de nerprun, le seigle, l'huile de lin, l'huile de pavot et l'huile de tournesol (Ahsan, Ahad et Siddiqui, 2015).

#### **4.4.Effets de Vitamine E**

##### **4.4.1. Effets anti-cancéreux**

Les effets anticancéreux de la vitamine E sont principalement dus à ses mécanismes antioxydants, anti-inflammatoires, anti-prolifératifs, anti-angiogéniques et immunomodulateurs (Abraham et al., 2019).

##### **4.4.2.Effets anti-oxydants**

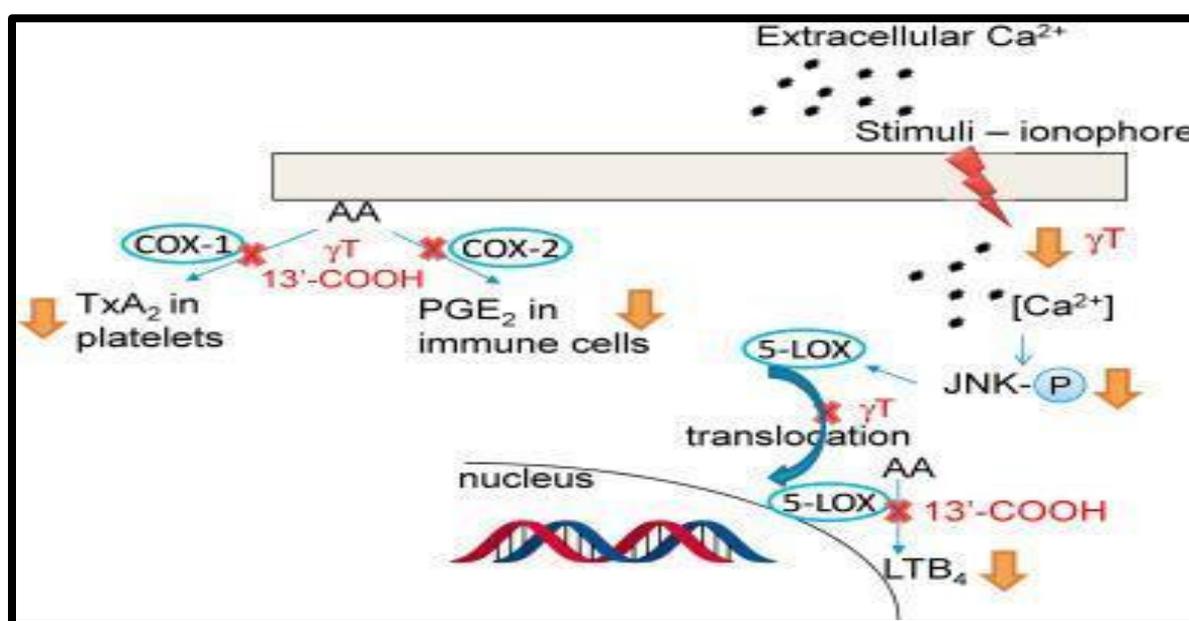
Les antioxydants jouent un rôle protecteur en préservant les cellules des dommages causés par les radicaux libres, qui sont des molécules contenant des électrons non appariés. Ces radicaux libres peuvent endommager les cellules et favoriser le développement de maladies cardiovasculaires et de cancers (Verhagen et al., 2006).

La vitamine E agit comme un antioxydant grâce à la présence d'hydrogène phénolique dans son cycle chromanol. Elle est essentielle pour protéger les membranes biologiques en interrompant la réaction en chaîne des radicaux libres et en prévenant la peroxydation des lipides (Burton et Traber, 1990). Toutes les formes de vitamine E piègent les espèces réactives de l'oxygène (Mahmood, Hameed, et Hussain, 2020). Parmi les différentes formes de vitamine E, le  $\gamma$ -tocophérol et le  $\delta$ -tocophérol, qui possèdent une position C-5 non méthylée sur leur cycle chromanol, sont considérées comme les plus puissantes (Smolarek et Suh, 2011).

Les tocotriénols exercent également un effet antioxydant et sont capables de piéger plus efficacement les radicaux peroxydes lipidiques que les tocophérols (Aggarwal et al., 2010).

#### 4.4.3. Effet anti-inflammatoire

L'inflammation joue un rôle significatif dans le développement de maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires et le cancer (Balkwill et Mantovani, 2001). Des études mécanistiques ont montré que certaines formes de vitamine E, telles que le  $\gamma$ -tocophérol, le  $\delta$ -tocophérol et les tocotriénols, inhibent les eicosanoïdes produits par la cyclooxygénase et la 5-lipoxygénase, et suppriment les voies de signalisation NF- $\kappa$ B et JAK-STAT6/3 dans divers types de cellules, ce qui leur confère un effet anti-inflammatoire (**figure14**)(Jiang, 2014b).



**Figure1.13.** Activités et mécanismes anti-inflammatoires des formes de vitamine E et des carboxychromanols à longue chaîne (Jiang, 2014c).  $\alpha$ T,  $\beta$ T,  $\gamma$ T et  $\delta$ T:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - et  $\delta$ -tocophérol,  $\alpha$ TE,  $\beta$ TE,  $\gamma$ TE et  $\delta$ TE:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - et  $\delta$ -tocotriénol, 13'-COOH: 13'carboxychromanol, 5-LOX: 5-lipoxygénase, COX: cyclooxygénase, NF- $\kappa$ B: facteur nucléaire  $\kappa$ B, STAT: transducteur de signal et activateur de transcription, CEBP: CCAAT-enhancer binding protein, PGE2: prostaglandine E2, LTB4: leucotriène B4.

#### 4.4.4. Effet anti-prolifératif

L'apoptose peut se produire soit par une voie extrinsèque via la signalisation des récepteurs de la mort, soit par une voie intrinsèque via la perturbation des mitochondries et la libération de cytochrome c dans le cytosol (Elmore, 2007). Ces deux voies finissent par

## Chapitre 1. Revue de la littérature

activer les caspases d'exécution, notamment la caspase-3, qui entraînent la clivage de la poly ADP-ribose polymérase (PARP) (Green, 1998). Les  $\alpha$ -,  $\gamma$ - et  $\delta$ -tocotriénols, ainsi que le  $\gamma$ -tocophérol, ont des effets antiprolifératifs dans plusieurs cellules cancéreuses humaines en régulant les voies de signalisation qui conduisent à l'apoptose (Hasani et al., 2008). Parmi les tocophérols, le  $\delta$ -tocophérol et le  $\gamma$ -tocophérol sont plus efficaces que l' $\alpha$ -tocophérol pour induire l'apoptose (Ju et al., 2010). Les tocotriénols induisent l'apoptose par différents mécanismes, notamment en agissant sur les récepteurs de la mort, en augmentant le rapport Bax/Bcl-2 ou en activant le p53, ce qui entraîne l'activation de la caspase-9 (Agarwal et al., 2004). Les tocotriénols inhibent également la voie de signalisation NF- $\kappa$ B, ce qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 et favorise l'apoptose. De plus, ils inhibent la voie phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/PI3K-dépendante kinase-1 (PDK-1)/Akt, qui est impliquée dans la prolifération et la survie des cellules cancéreuses (Abraham et al., 2019).

### 4.4.5. Effet anti-angiogénique

L'angiogenèse joue un rôle crucial dans la croissance tumorale et les métastases (Nishida et al., 2006). Des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que les tocotriénols inhibent l'angiogenèse (Miyazawa et al., 2009). Ainsi, les tocotriénols peuvent être utilisés comme suppléments nutritionnels thérapeutiques pour réduire l'angiogenèse tumorale (Inokuchi, Washio, et Motoda, 2003).

## 5. Docking moléculaire

### 5.1. Définition

Le docking moléculaire est l'une des méthodes les plus couramment utilisées dans la conception de médicaments basée sur la structure (SBDD). Il permet de déterminer la conformation des ligands de petites molécules au niveau de leurs sites de liaison cibles (Ferreira et al., 2015). L'objectif de l'amarrage ligand-protéine est de prédire le mode de liaison prédominant entre un ligand et une protéine de structure tridimensionnelle connue (Figure 15) (Morris et Lim-Wilby, 2008). Lors du processus de docking moléculaire, un programme exécute un algorithme de recherche qui évalue de manière récursive les différentes conformations du ligand jusqu'à atteindre la convergence vers l'énergie minimale

Chapitre 1. Revue de la littérature

(Pagadala, Syed, et Tuszynski, 2017). Enfin, une fonction de score favorable est utilisée pour exprimer l'affinité de liaison d'un composé (Yang, Chen, et Zhang, 2022).

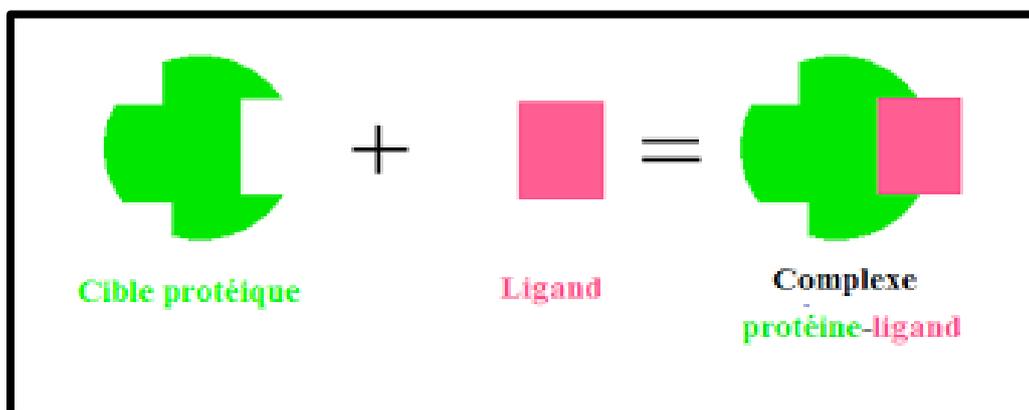


Figure 1.14: Représentation schématique du Docking Moléculaire

## 5.2. Docking avec ligand rigide, semi-flexible et flexible

### 5.2.1. Docking rigide

Le docking rigide est une méthode où le ligand et la cible sont considérés comme rigides, limitant ainsi les degrés de liberté de translation et de rotation pendant la phase d'échantillonnage. Le ligand subit des translations et des rotations dans chacune des trois dimensions. (Raval et Ganatra 2022). Cette approche est similaire au modèle de liaison "lock-key" et est principalement utilisée pour le couplage protéine-protéine, où le nombre de degrés de liberté conformationnels est trop élevé pour être échantillonné. En général, ces méthodes représentent le site de liaison et le ligand par des points chauds et évaluent la superposition du point d'appariement (Salmaso et al. 2016).

### 5.2.2. Docking semi-flexible

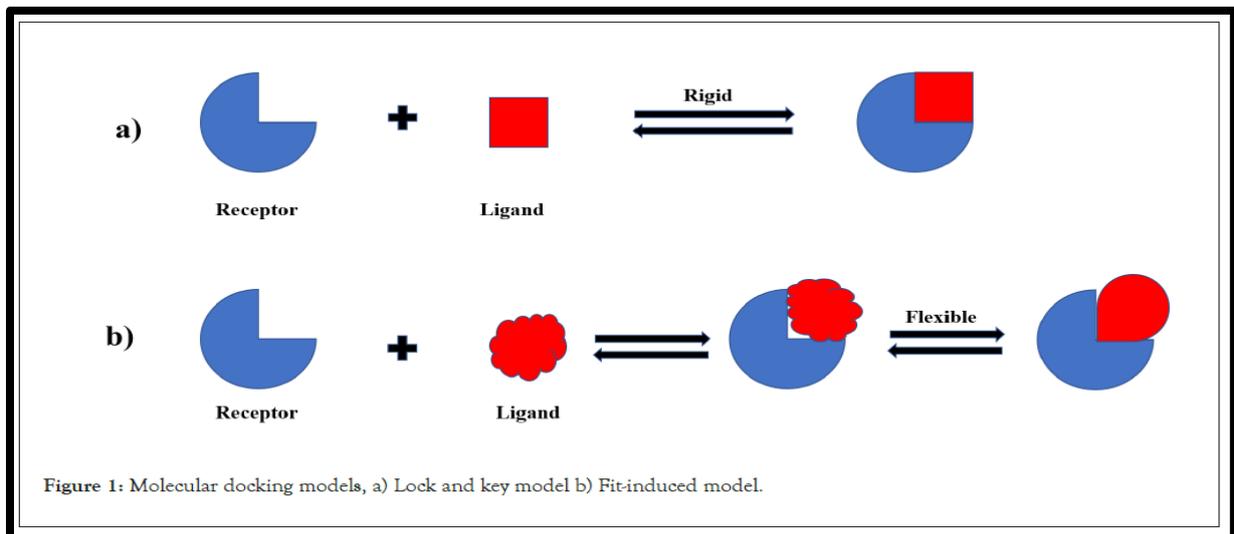
Dans le docking semi-flexible, le ligand est considéré comme flexible tandis que la protéine est considérée comme rigide. Cela signifie que les différentes conformations du ligand sont échantillonnées en termes de degrés de liberté de conformation, de translation et de rotation.

## Chapitre 1. Revue de la littérature

Ces méthodes reposent sur l'hypothèse selon laquelle une conformation fixe d'une protéine peut correspondre à celle capable de reconnaître les ligands à ancrer. (Salmaso et al. 2016).

### 5.2.3. Docking flexible

Le docking flexible repose sur le concept que la protéine n'est pas rigide et passive lors de la liaison, mais qu'elle peut adopter des conformations flexibles. Cette approche considère à la fois le ligand et la protéine comme des entités flexibles homologues (**figure 16**). Au fil des ans, différentes méthodes ont été développées, certaines basées sur le modèle de liaison par ajustement induit, tandis que d'autres se basent sur la sélection conformationnelle. (Salmaso et al. 2016).



**Figure 1.15: Deux modèles docking moléculaire (Dudhat 2022)**

### 5.3. Outils du docking moléculaire

Le logiciel de docking est un outil très utile en biologie, médecine, et dans d'autres domaines. La plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique (récepteur) d'intérêt thérapeutique (Agarwal et Mehrotra 2016).

### 5.3.1. Ligand

En biologie, un ligand est un messenger chimique libéré par une cellule qui transmet un signal à elle-même ou à une autre cellule (Miller et Lappin 2022). En biochimie, un ligand est une molécule ou un atome, un ion unique, qui se lie de manière réversible à une protéine. Les ligands peuvent être des molécules naturelles, organiques ou inorganiques (Editors 2018). Il existe deux méthodes pour obtenir la structure chimique tridimensionnelle d'un ligand. La première méthode est généralement commerciale et implique l'utilisation de bases de données de structures chimiques appelées chimiothèques ou banques chimiques. Le deuxième moyen consiste à utiliser des logiciels de construction moléculaire tels que chemDraw, Arguslab, Titan ou Sybyl, qui permettent de dessiner, optimiser et enregistrer les structures dans différents formats (pdb, mol, mol2, etc.) (Rose et al. 2015).

### 5.3.2. Récepteur

Les récepteurs sont des protéines qui fonctionnent en se liant à des ligands spécifiques. Lorsqu'un ligand se lie à son récepteur, celui-ci peut modifier sa structure et transmettre un signal à la cellule. (Casem 2016).

Chaque type de signalisation (autocrine, paracrine et endocrine) nécessite des ligands et des récepteurs. Les récepteurs peuvent être classés en récepteurs intracellulaires, récepteurs de surface cellulaire, récepteurs de canaux ioniques, récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) et récepteurs liés aux enzymes. (Tse et Wong 2019).

### 5.4. Programme

Les programmes de docking moléculaire visent à prédire avec précision les modes d'interaction entre deux produits chimiques et à identifier le meilleur d'entre eux. Plusieurs programmes de docking moléculaire, qu'ils soient commerciaux ou non, sont disponibles, mais les plus couramment utilisés sont AutoDock, AutoDock Vina, GOLD, FlexX, DOCK et ICM (tableau 1) (Warren et al. 2006a).

**Tableau 1.1 .Comparaison des programmes de docking les plus cités(Taylor, Jewsbury, et Essex 2003).**

NOM	EDITEUR	SITE INTERNET
AutoDock	Scripps	<a href="http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/">http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/</a>
Dock	UCSF	<a href="http://dock.compbio.ucsf.edu/">http://dock.compbio.ucsf.edu/</a>
ArgusLab	M. Thompson	<a href="http://www.arguslab.com/arguslab.com/ArgusLab.html">http://www.arguslab.com/arguslab.com/ArgusLab.html</a>
FlexX	BioSolveIT	<a href="http://www.biosolveit.de/FlexX/">http://www.biosolveit.de/FlexX/</a>
Fred	OpenEyes	<a href="http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html">http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html</a>
Glide	Schrödinger	<a href="http://www.schrodinger.com/Products/glide.html">http://www.schrodinger.com/Products/glide.html</a>
Gold	CCDC	<a href="http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/">http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/</a>
ICM	Molsoft	<a href="http://www.molsoft.com/products.html">http://www.molsoft.com/products.html</a>
LigandFit	Accelrys	<a href="http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html">http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html</a>
Surflex	Biopharmics	<a href="http://www.biopharmics.com/products.htm">http://www.biopharmics.com/products.htm</a>

### 5.5.Principe du Docking

Le docking moléculaire répond à deux grands objectifs. La première est de prévoir et d'identifier correctement le mode de liaison le plus favorable d'un ligand donné sur le site actif ou la poche de liaison d'une protéine donnée. La deuxième est de classer correctement une famille de ligands selon leurs affinités de liaison correspondantes déterminées expérimentalement. La théorie 'Lock and Key' de la liaison protéine-ligand a dominé les descriptions de ces interactions et a été effectivement traduite en méthodes du docking moléculaire computationnelle (**figure17**)(Tripathi et Bankaitis 2017).

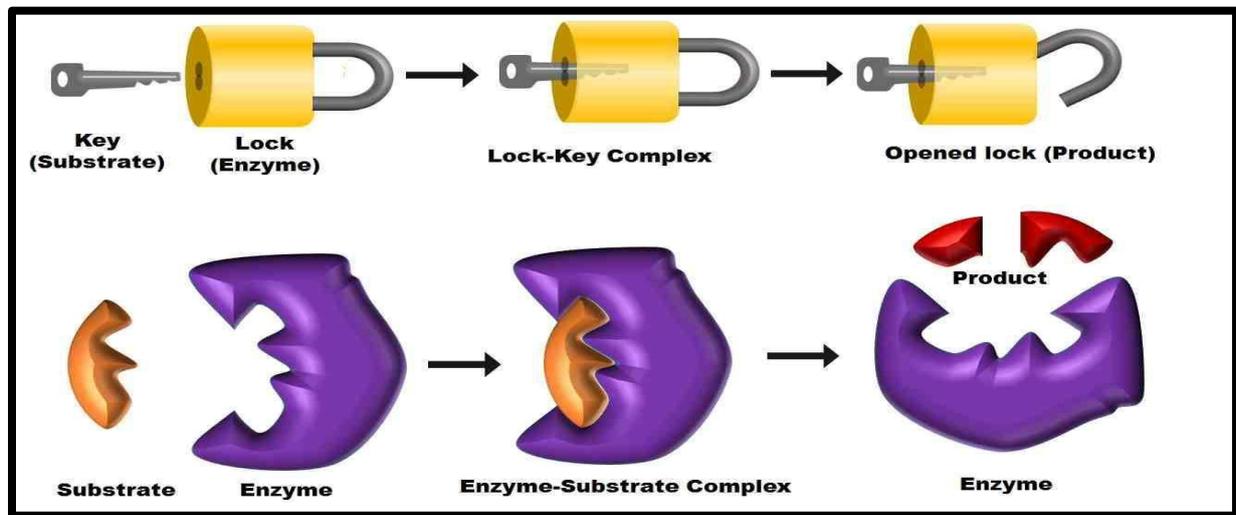


Figure1.16.modèle lock-key complex

### 5.7. Principe et fonction de scoring

Le docking est une technique informatique qui échantillonne les conformations de petites molécules dans les sites de liaison protéique. Les fonctions de score servent à déterminer laquelle de ces conformations complète le mieux le site de fixation des protéines (**figure18**) (Warren et al. 2006b).

La fonction de scoring (SFs) a démontré la supériorité dans la prédiction des positions des ligands dans les essais d'amarrage sur les programmes d'amarrage couramment utilisés Dock, FlexX et Gold (Muryshv et al. 2003).

Les SFs sont généralement utilisées pour évaluer rapidement les interactions protéine-ligand (Liu et al. 2017). La combinaison de protéines et de ligands est régie par différents paramètres thermodynamiques : interactions hydrophobes, interactions électrostatiques et liaisons hydrogène. Le principe thermodynamique est le suivant (Zheng et al. 2022),

$$\Delta G = \Delta G_{\text{complex}} - (\Delta G_{\text{ligand}} - \Delta G_{\text{protéine}})$$

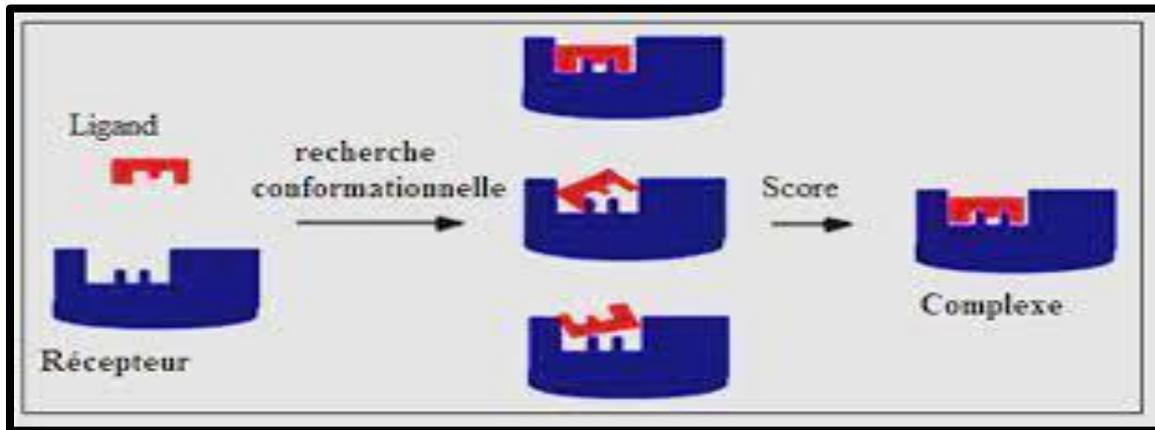


Figure1.17.Principe de scoring

### **Conclusion**

La protéine KDM5A joue un rôle essentiel dans la régulation des mécanismes de différenciation et de transcription des gènes. La surexpression de la KDM5A favorise la migration tumorale, l'angiogénèse et la résistance aux médicaments. Son inhibition présente un potentiel effet anticancéreux en entravant la progression tumorale. Par ailleurs, plusieurs études ont suggéré l'effet anticancéreux de la vitamine E, en particulier du delta tocophérol.

L'étude de docking moléculaire du delta tocophérol avec la protéine KDM5A a révélé une interaction prometteuse entre les deux. Ces résultats suggèrent que le delta-tocophérol pourrait être utilisé comme inhibiteur de la protéine KDM5A dans le traitement du cancer.

Il est toutefois important de noter que ces observations sont basées sur des simulations et des études préliminaires, et que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité du delta-tocophérol en tant qu'inhibiteur de la protéine KDM5A et pour évaluer son utilisation potentielle dans le traitement du cancer.

## Bibliographie

Badovinac, Kimberly. s. d. « Comprendre le cancer : stadification du cancer et classification histologique d'une tumeur ».

Bailar, John C., et Heather L. Gornik. 1997. « Cancer Undefeated ». *New England Journal of Medicine* 336 (22): 1569-74. <https://doi.org/10.1056/NEJM199705293362206>.

Binder, Michaela, Charlotte Roberts, Neal Spencer, Daniel Antoine, et Caroline Cartwright. 2014. « On the Antiquity of Cancer: Evidence for Metastatic Carcinoma in a Young Man from Ancient Nubia (c. 1200BC) ». Édité par Michael D. Petraglia. *PLoS ONE* 9 (3): e90924. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090924>.

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

Faguet, Guy B. 2015. « A Brief History of Cancer: Age-Old Milestones Underlying Our Current Knowledge Database: A Brief History of Cancer ». *International Journal of Cancer* 136 (9): 2022-36. <https://doi.org/10.1002/ijc.29134>.

Platel, Sylvie. 2009. « La reconnaissance des cancers professionnels : entre tableaux et CRRMP, une historique prudence à indemniser... » *Mouvements* 58 (2): 46. <https://doi.org/10.3917/mouv.058.0046>.

Regnard, Claud, et Margaret Kindlen. 2018. « What Is Cancer? » In *Supportive and Palliative Care in Cancer*, par Claud Regnard et Margaret Kindlen, 1<sup>re</sup>éd., 3-6. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781315378596-2>.

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

Bio-Rad. s. d. « Understanding Immuno-Oncology (Mini-Review) ». Bio-Rad. Consulté le 8 avril 2023. <https://www.bio-rad-antibodies.com/immuno-oncology-minireview.html>.

Borroni, Elena Monica, et Fabio Grizzi. 2021. « Cancer Immunoediting and beyond in 2021 ». *International Journal of Molecular Sciences* 22 (24): 13275. <https://doi.org/10.3390/ijms222413275>.

Dunn, Gavin P., Lloyd J. Old, et Robert D. Schreiber. 2004. « The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting ». *Immunity* 21 (2): 137-48. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.017>.

Gabrilovich, Dmitry I., et Srinivas Nagaraj. 2009. « Myeloid-derived-suppressor cells as regulators of the immune system ». *Nature reviews. Immunology* 9 (3): 162-74. <https://doi.org/10.1038/nri2506>.

Groh, Veronika, Jennifer Wu, Cassian Yee, et Thomas Spies. 2002. « Tumour-Derived Soluble MIC Ligands Impair Expression of NKG2D and T-Cell Activation ». *Nature* 419 (6908): 734-38. <https://doi.org/10.1038/nature01112>.

Hanahan, Douglas, et Robert A. Weinberg. 2000. « The Hallmarks of Cancer ». *Cell* 100 (1): 57-70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9).

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

Kheshtchin, Nasim, Parisa Bakhshi, Samaneh Arab, et Maryam Nourizadeh. 2022. « Immunoediting in SARS-CoV-2: Mutual Relationship between the Virus and the Host ». *International Immunopharmacology* 105 (avril): 108531. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108531>.

Mittal, Deepak, Matthew M Gubin, Robert D Schreiber, et Mark J Smyth. 2014. « New insights into cancer immunoediting and its three component phases — elimination, equilibrium and escape ». *Current opinion in immunology* 27 (avril): 16-25. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.01.004>.

O'Neill, Ailbhe C., Francesco Alessandrino, Sree Harsha Tirumani, et Nikhil H. Ramaiya. 2018. « Hallmarks of Cancer in the Reading Room: A Guide for Radiologists ». *American Journal of Roentgenology* 211 (3): 470-84. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.19425>.

O'Sullivan, Timothy, Robert Saddawi-Konefka, William Vermi, Catherine M. Koebel, Cora Arthur, J. Michael White, Ravi Uppaluri, et al. 2012. « Cancer immunoediting by the innate

immune system in the absence of adaptive immunity ». *The Journal of Experimental Medicine* 209 (10): 1869-82. <https://doi.org/10.1084/jem.20112738>.

Paul, Doru. 2020. « The Systemic Hallmarks of Cancer ». *Journal of Cancer Metastasis and Treatment* 6 (août): 29. <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2020.63>.

Rojas-Domínguez, Alfonso, Renato Arroyo-Duarte, Fernando Rincón-Vieyra, et Matías Alvarado-Mentado. 2022. « Modeling cancer immunoediting in tumor microenvironment with system characterization through the ising-model Hamiltonian ». *BMC Bioinformatics* 23 (1): 200. <https://doi.org/10.1186/s12859-022-04731-w>.

Werner, Haim, et Derek LeRoith. 2022. « Hallmarks of cancer: The insulin-like growth factors perspective ». *Frontiers in Oncology* 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.1055589>.

Abir, Haridi, et Naili Roufaida. s. d. « Etude in silico de l'inhibition de la cyclooxygénase -2 ».

Agarwal, Shweta, et Ranjana Mehrotra. 2016. « Mini Review\_ An overview of Molecular Docking ». *JSM Chemistry* 2 (mai): 1024.

Amina, KERBOUA LAOUAR, et KERROUCHI Roumeissa. s. d. « Docking moléculaire in silico et propriétés ADMET de certains composants d'huile de graines de *Lepiduum Sativum* contre L'Acétylcholinestérase pour le traitement de la maladie d'Alzheimer ».

Ballester, Pedro J., et John B. O. Mitchell. 2010. « A machine learning approach to predicting protein–ligand binding affinity with applications to molecular docking ». *Bioinformatics* 26 (9): 1169-75. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq112>.

Bordogna, Annalisa, Alessandro Pandini, et Laura Bonati. 2011. « Predicting the Accuracy of Protein–Ligand Docking on Homology Models ». *Journal of Computational Chemistry* 32 (1): 81-98. <https://doi.org/10.1002/jcc.21601>.

Casem, Merri Lynn. 2016. « Endocytosis ». In *Case Studies in Cell Biology*, 217-40. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801394-6.00009-9>.

Chartier, Kellogg, Lewis, Leila Alickovic, Ramachandran, Xia, Liang, Liu, Kuhn. s. d. « Accounting for side-chain flexibility in protein-ligand docking: 3D Interaction Homology as an approach of quantifying side-chain flexibility of Tyrosine. - ppt download ». Consulté le 24 mars 2023. <https://slideplayer.com/slide/16185649/>.

Dudhat, Kiran Rameshbhai. 2022. « Panoramic Review on Progress and Development of Molecular Docking ». *Journal of Bioequivalence & Bioavailability* 0 (0): 1-4. <https://doi.org/10.35248/0975-0851.22.S7.001>.

Editors, B. D. 2018. « Ligand: Definition, Examples, and How It Works ». *Biology Dictionary* (blog). 22 avril 2018. <https://biologydictionary.net/ligand/>.

Ferreira, Leonardo G., Ricardo N. Dos Santos, Glaucius Oliva, et Adriano D. Andricopulo. 2015. « Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies ». *Molecules* 20 (7): 13384-421. <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>.

Hernandez-Santoyo, Alejandra, Aldo Yair, Victor Altuzar, Hector Vivanco-Cid, et Claudia Mendoza-Barrer. 2013. « Protein-Protein and Protein-Ligand Docking ». In *Protein Engineering - Technology and Application*, édité par Tomohisa Ogawa. InTech. <https://doi.org/10.5772/56376>.

Liu, Zhihai, Minyi Su, Li Han, Jie Liu, Qifan Yang, Yan Li, et Renxiao Wang. 2017. « Forging the Basis for Developing Protein–Ligand Interaction Scoring Functions ». *Accounts of Chemical Research* 50 (2): 302-9. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00491>.

Masters, Matthew R., Amr H. Mahmoud, Yao Wei, et Markus A. Lill. 2023. « Deep Learning Model for Efficient Protein–Ligand Docking with Implicit Side-Chain Flexibility ». *Journal of Chemical Information and Modeling*, mars. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c01436>.

« mémoire 2019.pdf ». s. d. Consulté le 26 mars 2023. <https://dspace.univ-guelma.dz/jspui/bitstream/123456789/4535/1/m%C3%A9moire%202019.pdf>.

« Modélisation moléculaire et docking moléculaire de l'inhibiteur double COXLOX.pdf ». s. d. Consulté le 22 mars 2023. <https://fac.umc.edu.dz/snv/bibliotheque/biblio/mmf/2020/Mod%C3%A9lisation%20mol%C3%A9culaire%20et%20docking%20mol%C3%A9culaire%20de%20l'inhibiteur%20double%20COXLOX.pdf>.

Moncef, BOUDJIZZA, et REGAD Akram. s. d. « Etude comparative de l'efficacité de deux programmes de docking et application à l'inhibition de la MAOB ».

Morris, Garrett M., et Marguerita Lim-Wilby. 2008. « Molecular Docking ». *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 443: 365-82. [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2\\_19](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19).

Muryshev, A. E., D. N. Tarasov, A. V. Butygin, O. Yu Butygina, A. B. Aleksandrov, et S. M. Nikitin. 2003. « A Novel Scoring Function for Molecular Docking ». *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 17 (9): 597-605. <https://doi.org/10.1023/b:jcam.0000005766.95985.7e>.

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

« Physiology, Cellular Receptor - StatPearls - NCBI Bookshelf ». s. d. Consulté le 24 mars 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554403/>.

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

Rose, Peter W., Andreas Prlić, Chunxiao Bi, Wolfgang F. Bluhm, Cole H. Christie, Shuchismita Dutta, Rachel Kramer Green, et al. 2015. « The RCSB Protein Data Bank: Views of Structural Biology for Basic and Applied Research and Education ». *Nucleic Acids Research* 43 (D1): D345-56. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1214>.

Salmaso, Veronica, Mattia Sturlese, Alberto Cuzzolin, et Stefano Moro. 2016. « DockBench as Docking Selector Tool: The Lesson Learned from D3R Grand Challenge 2015 ». *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 30 (9): 773-89. <https://doi.org/10.1007/s10822-016-9966-4>.

Sousa, Sérgio Filipe, Pedro Alexandrino Fernandes, et Maria João Ramos. 2006. « Protein–Ligand Docking: Current Status and Future Challenges ». *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 65 (1): 15-26. <https://doi.org/10.1002/prot.21082>.

Taylor, Richard D., Philip J. Jewsbury, et Jonathan W. Essex. 2003. « FDS: Flexible Ligand and Receptor Docking with a Continuum Solvent Model and Soft-Core Energy Function ». *Journal of Computational Chemistry* 24 (13): 1637-56. <https://doi.org/10.1002/jcc.10295>.

Tripathi, Ashutosh, et Vytas A Bankaitis. 2017. « Molecular Docking: From Lock and Key to Combination Lock ». *Journal of molecular medicine and clinical applications* 2 (1): 10.16966/2575-0305.106.

Tse, Lap Hang, et Yung Hou Wong. 2019. « GPCRs in Autocrine and Paracrine Regulations ». *Frontiers in Endocrinology* 10 (juillet): 428. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00428>.

Warren, Gregory L., C. Webster Andrews, Anna-Maria Capelli, Brian Clarke, Judith LaLonde, Millard H. Lambert, Mika Lindvall, et al. 2006a. « A Critical Assessment of Docking Programs and Scoring Functions ». *Journal of Medicinal Chemistry* 49 (20): 5912-31. <https://doi.org/10.1021/jm050362n>.

———. 2006b. « A Critical Assessment of Docking Programs and Scoring Functions ». *Journal of Medicinal Chemistry* 49 (20): 5912-31. <https://doi.org/10.1021/jm050362n>.

Yang, Chao, Eric Anthony Chen, et Yingkai Zhang. 2022. « Protein–Ligand Docking in the Machine-Learning Era ». *Molecules* 27 (14): 4568. <https://doi.org/10.3390/molecules27144568>.

Zheng, Liangzhen, Jintao Meng, Kai Jiang, Haidong Lan, Zechen Wang, Mingzhi Lin, Weifeng Li, Hongwei Guo, Yanjie Wei, et Yuguang Mu. 2022. « Improving Protein–Ligand Docking and Screening Accuracies by Incorporating a Scoring Function Correction Term ». *Briefings in Bioinformatics* 23 (3). <https://doi.org/10.1093/bib/bbac051>.

Abraham, Annette, Ajoy John Kattoor, Tom Saldeen, et Jawahar L. Mehta. 2019. « Vitamin E and Its Anticancer Effects ». *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 59 (17): 2831-38. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1474169>.

Agarwal, Mukesh K., Munna L. Agarwal, Mohammad Athar, et Sanjay Gupta. 2004. « Tocotrienol-Rich Fraction of Palm Oil Activates P53, Modulates Bax/Bcl2 Ratio and Induces Apoptosis Independent of Cell Cycle Association ». *Cell Cycle* 3 (2): 200-199. <https://doi.org/10.4161/cc.3.2.637>.

Aggarwal, Bharat B., Chitra Sundaram, Seema Prasad, et Ramaswamy Kannappan. 2010. « Tocotrienols, the Vitamin E of the 21st Century: Its Potential against Cancer and Other Chronic Diseases ». *Biochemical Pharmacology* 80 (11): 1613-31. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.07.043>.

Ahsan, Haseeb, Amjid Ahad, et Waseem A. Siddiqui. 2015. « A review of characterization of tocotrienols from plant oils and foods ». *Journal of Chemical Biology* 8 (2): 45-59. <https://doi.org/10.1007/s12154-014-0127-8>.

Balkwill, Fran, et Alberto Mantovani. 2001. « Inflammation and Cancer: Back to Virchow? » *The Lancet* 357 (9255): 539-45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0).

- Blair, Lauren P., Jian Cao, Mike Ran Zou, Joyce Sayegh, et Qin Yan. 2011. « Epigenetic Regulation by Lysine Demethylase 5 (KDM5) Enzymes in Cancer ». *Cancers* 3 (1): 1383-1404. <https://doi.org/10.3390/cancers3011383>.
- Böhm, Volker. 2018. « Vitamin E ». *Antioxidants* 7 (3): 44. <https://doi.org/10.3390/antiox7030044>.
- Burton, Graham W., et Maret G. Traber. 1990. « Vitamin E: Antioxidant Activity, Biokinetics, and Bioavailability ». *Annual Review of Nutrition* 10 (1): 357-82. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.10.070190.002041>.
- Chen, Jiahuan, Xiaodong Liang, Shasha Zhang, Shiyang Wang, Sara P. Garcia, Pengyi Yan, Huijing Yu, et al. 2020. « Two Faces of Bivalent Domain Regulate VEGFA Responsiveness and Angiogenesis ». *Cell Death & Disease* 11 (1): 75. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2228-3>.
- Elmore, Susan. 2007. « Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death ». *Toxicologic Pathology* 35 (4): 495-516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>.
- F, Galli, Bonomini M, Bartolini D, Zatini L, Reboldi G, Marcantonini G, Gentile G, Sirolli V, et Di Pietro N. 2022. « Vitamin E (Alpha-Tocopherol) Metabolism and Nutrition in Chronic Kidney Disease ». *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 11 (5). <https://doi.org/10.3390/antiox11050989>.
- Feki, M., M. Souissi, et A. Mebazaa. 2001. « [Vitamin E: structure, metabolism, and functions] ». *Annales De Medecine Interne* 152 (6): 384-91.
- Fork, Christian, Lunda Gu, Juliane Hitzel, Ivana Josipovic, Jiong Hu, Michael SzeKa Wong, Yuliya Ponomareva, et al. 2015. « Epigenetic Regulation of Angiogenesis by JARID1B-Induced Repression of HOXA5 ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 35 (7): 1645-52. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305561>.
- Gamna, Francesca, et Silvia Spriano. 2021. « Vitamin E: A Review of Its Application and Methods of Detection When Combined with Implant Biomaterials ». *Materials* 14 (13): 3691. <https://doi.org/10.3390/ma14133691>.
- Green, Douglas R. 1998. « Apoptotic Pathways ». *Cell* 94 (6): 695-98. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81728-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81728-6).
- Guo, Liang, Ying-Ying Guo, Bai-Yu Li, Wan-Qiu Peng, et Qi-Qun Tang. 2019. « Histone Demethylase KDM5A Is Transactivated by the Transcription Factor C/EBP $\beta$  and Promotes Preadipocyte Differentiation by Inhibiting Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling ». *Journal of Biological Chemistry* 294 (24): 9642-54. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.008419>.

- Hasani, Narimah, Permeen Yusoff, Khalid BAK, A MT, et Wan Zurinah Wan Ngah. 2008. « The possible mechanism of action of palm oil  $\gamma$ -tocotrienol and  $\alpha$ -tocopherol on the cervical carcinoma CaSki cell apoptosis ». *Biomed Res* 19 (janvier).
- Herrera, E., et C. Barbas. 2001. « Vitamin E: Action, Metabolism and Perspectives ». *Journal of Physiology and Biochemistry* 57 (1): 43-56. <https://doi.org/10.1007/BF03179812>.
- Horton, John R., Anup K. Upadhyay, Hank H. Qi, Xing Zhang, Yang Shi, et Xiaodong Cheng. 2010. « Enzymatic and Structural Insights for Substrate Specificity of a Family of Jumonji Histone Lysine Demethylases ». *Nature Structural & Molecular Biology* 17 (1): 38-43. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1753>.
- Horton, John R., Xu Liu, Molly Gale, Lizhen Wu, John R. Shanks, Xing Zhang, Philip J. Webber, et al. 2016. « Structural Basis for KDM5A Histone Lysine Demethylase Inhibition by Diverse Compounds ». *Cell Chemical Biology* 23 (7): 769-81. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2016.06.006>.
- Hu, Dongli, Carolyn Jablonowski, Pei-Hsin Cheng, Alaa Altahan, Chunliang Li, Yingdi Wang, Lance Palmer, et al. 2018. « KDM5A Regulates a Translational Program That Controls P53 Protein Expression ». *IScience* 9 (novembre): 84-100. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2018.10.012>.
- Inokuchi, Akihiro, Takashi Washio, et Hiroshi Motoda. 2003. « [No title found] ». *Machine Learning* 50 (3): 321-54. <https://doi.org/10.1023/A:1021726221443>.
- Jiang, Qing. 2014a. « Natural Forms of Vitamin E: Metabolism, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities and the Role in Disease Prevention and Therapy ». *Free Radical Biology & Medicine* 72 (juillet): 76. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035>.
- . 2014b. « Natural Forms of Vitamin E: Metabolism, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Activities and Their Role in Disease Prevention and Therapy ». *Free Radical Biology and Medicine* 72 (juillet): 76-90. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035>.
- Ju, Jihyeung, Sonia C. Picinich, Zhihong Yang, Yang Zhao, Nanjoo Suh, Ah-Ng Kong, et Chung S. Yang. 2010. « Cancer-Preventive Activities of Tocopherols and Tocotrienols ». *Carcinogenesis* 31 (4): 533-42. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp205>.
- Keen, Mohammad Abid, et Iffat Hassan. 2016. « Vitamin E in dermatology ». *Indian Dermatology Online Journal* 7 (4): 311-15. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.185494>.
- Keen, MohammadAbid, et Iffat Hassan. 2016. « Vitamin E in Dermatology ». *Indian Dermatology Online Journal* 7 (4): 311. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.185494>.

- Mahmood, Nasir, Amjad Hameed, et Tarique Hussain. 2020. « Vitamin E and Selenium Treatment Alleviates Saline Environment-Induced Oxidative Stress through Enhanced Antioxidants and Growth Performance in Suckling Kids of Beetal Goats ». Édité par Yusuf Tutar. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020 (octobre): 1-16. <https://doi.org/10.1155/2020/4960507>.
- Medina, Jacquelyn, et Vikas Gupta. 2022. « Vitamin E ». In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557737/>.
- Miyazawa, Teruo, Akira Shibata, Phumon Sookwong, Yuki Kawakami, Takahiro Eitsuka, Akira Asai, Shinichi Oikawa, et Kiyotaka Nakagawa. 2009. « Antiangiogenic and Anticancer Potential of Unsaturated Vitamin E (Tocotrienol) ». *The Journal of Nutritional Biochemistry* 20 (2): 79-86. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.09.003>.
- Mohd Zaffarin, Anis Syauqina, Shiow-Fern Ng, Min Hwei Ng, Haniza Hassan, et Ekram Alias. 2020. « Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability ». *International Journal of Nanomedicine* Volume 15 (décembre): 9961-74. <https://doi.org/10.2147/IJN.S276355>.
- Niki, Etsuo, éd. 2019. *Vitamin E: Chemistry and Nutritional Benefits*. Food Chemistry, Function and Analysis. Cambridge: Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/9781788016216>.
- Nishida, Naoyo, Hirohisa Yano, Takashi Nishida, Toshiharu Kamura, et Masamichi Kojiro. 2006. « Angiogenesis in Cancer ». *Vascular Health and Risk Management* 2 (3): 213-19. <https://doi.org/10.2147/vhrm.2006.2.3.213>.
- Ohguchi, Yasuyo, et Hiroto Ohguchi. 2022. « Diverse Functions of KDM5 in Cancer: Transcriptional Repressor or Activator? ». *Cancers* 14 (13): 3270. <https://doi.org/10.3390/cancers14133270>.
- Rizvi, Saliha, Syed T. Raza, Faizal Ahmed, Absar Ahmad, Shania Abbas, et Farzana Mahdi. 2014. « The Role of Vitamin E in Human Health and Some Diseases ». *Sultan Qaboos University Medical Journal* 14 (2): e157-65.
- Schubert, Martin, Stefan Kluge, Lisa Schmölz, Maria Wallert, Francesco Galli, Marc Birringer, et Stefan Lorkowski. 2018. « Long-Chain Metabolites of Vitamin E: Metabolic Activation as a General Concept for Lipid-Soluble Vitamins? ». *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 7 (1): 10. <https://doi.org/10.3390/antiox7010010>.
- Smolarek, Amanda K., et Nanjoo Suh. 2011. « Chemopreventive Activity of Vitamin E in Breast Cancer: A Focus on  $\gamma$ - and  $\delta$ -Tocopherol ». *Nutrients* 3 (11): 962-86. <https://doi.org/10.3390/nu3110962>.

- Torres, Idelisse Ortiz, Kristopher M. Kuchenbecker, Chimno I. Nnadi, Robert J. Fletterick, Mark J. S. Kelly, et Danica Galonić Fujimori. 2015. « Histone Demethylase KDM5A Is Regulated by Its Reader Domain through a Positive-Feedback Mechanism ». *Nature Communications* 6 (février): 6204. <https://doi.org/10.1038/ncomms7204>.
- Verhagen, H., B. Buijsse, E. Jansen, et B. Bueno de Mesquita. 2006. « The State of Antioxidant Affairs ». *Nutrition Today*. [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=The+state+of+antioxidant+affairs&author=Verhagen%2C+H.&publication\\_year=2006](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+state+of+antioxidant+affairs&author=Verhagen%2C+H.&publication_year=2006).
- Yamauchi, Jun, Taku Iwamoto, Satoshi Kida, Shoichi Masushige, Kazuhiko Yamada, et Takatoshi Esashi. 2001. « Tocopherol-Associated Protein Is a Ligand-Dependent Transcriptional Activator ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 285 (2): 295-99. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5162>.
- Yang, Guan-Jun, Ming-Hui Zhu, Xin-Jiang Lu, Yan-Jun Liu, Jian-Fei Lu, Chung-Hang Leung, Dik-Lung Ma, et Jiong Chen. 2021a. « The emerging role of KDM5A in human cancer ». *Journal of Hematology & Oncology* 14 (1): 30. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01041-1>.
- . 2021b. « The Emerging Role of KDM5A in Human Cancer ». *Journal of Hematology & Oncology* 14 (1): 30. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01041-1>.
- Yoo, Jung, Go Woon Kim, Yu Hyun Jeon, Ji Yoon Kim, Sang Wu Lee, et So Hee Kwon. 2022a. « Drawing a Line between Histone Demethylase KDM5A and KDM5B: Their Roles in Development and Tumorigenesis ». *Experimental & Molecular Medicine* 54 (12): 2107-17. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00902-0>.
- . 2022b. « Drawing a Line between Histone Demethylase KDM5A and KDM5B: Their Roles in Development and Tumorigenesis ». *Experimental & Molecular Medicine* 54 (12): 2107-17. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00902-0>.
- Horton, John R., Anup K. Upadhyay, Hank H. Qi, Xing Zhang, Yang Shi, et Xiaodong Cheng. 2010. « Enzymatic and Structural Insights for Substrate Specificity of a Family of Jumonji Histone Lysine Demethylases ». *Nature Structural & Molecular Biology* 17 (1): 38-43. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1753>.
- Torres, Idelisse Ortiz, Kristopher M. Kuchenbecker, Chimno I. Nnadi, Robert J. Fletterick, Mark J. S. Kelly, et Danica Galonić Fujimori. 2015. « Histone Demethylase KDM5A

- Is Regulated by Its Reader Domain through a Positive-Feedback Mechanism ». *Nature Communications* 6 (février): 6204. <https://doi.org/10.1038/ncomms7204>.
- Yang, Guan-Jun, Ming-Hui Zhu, Xin-Jiang Lu, Yan-Jun Liu, Jian-Fei Lu, Chung-Hang Leung, Dik-Lung Ma, et Jiong Chen. 2021. « The emerging role of KDM5A in human cancer ». *Journal of Hematology & Oncology* 14 (1): 30. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01041-1>.
- Yoo, Jung, Go Woon Kim, Yu Hyun Jeon, Ji Yoon Kim, Sang Wu Lee, et So Hee Kwon. 2022. « Drawing a Line between Histone Demethylase KDM5A and KDM5B: Their Roles in Development and Tumorigenesis ». *Experimental & Molecular Medicine* 54 (12): 2107-17. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00902-0>.
- Abraham, Annette, Ajoy John Kattoor, Tom Saldeen, et Jawahar L. Mehta. 2019. « Vitamin E and Its Anticancer Effects ». *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 59 (17): 2831-38. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1474169>.
- Agarwal, Mukesh K., Munna L. Agarwal, Mohammad Athar, et Sanjay Gupta. 2004. « Tocotrienol-Rich Fraction of Palm Oil Activates P53, Modulates Bax/Bcl2 Ratio and Induces Apoptosis Independent of Cell Cycle Association ». *Cell Cycle* 3 (2): 200-199. <https://doi.org/10.4161/cc.3.2.637>.
- Aggarwal, Bharat B., Chitra Sundaram, Seema Prasad, et Ramaswamy Kannappan. 2010. « Tocotrienols, the Vitamin E of the 21st Century: Its Potential against Cancer and Other Chronic Diseases ». *Biochemical Pharmacology* 80 (11): 1613-31. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.07.043>.
- Ahsan, Haseeb, Amjid Ahad, et Waseem A. Siddiqui. 2015. « A review of characterization of tocotrienols from plant oils and foods ». *Journal of Chemical Biology* 8 (2): 45-59. <https://doi.org/10.1007/s12154-014-0127-8>.
- Balkwill, Fran, et Alberto Mantovani. 2001. « Inflammation and Cancer: Back to Virchow? » *The Lancet* 357 (9255): 539-45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0).
- Blair, Lauren P., Jian Cao, Mike Ran Zou, Joyce Sayegh, et Qin Yan. 2011. « Epigenetic Regulation by Lysine Demethylase 5 (KDM5) Enzymes in Cancer ». *Cancers* 3 (1): 1383-1404. <https://doi.org/10.3390/cancers3011383>.
- Böhm, Volker. 2018. « Vitamin E ». *Antioxidants* 7 (3): 44. <https://doi.org/10.3390/antiox7030044>.

- Burton, Graham W., et Maret G. Traber. 1990. « Vitamin E: Antioxidant Activity, Biokinetics, and Bioavailability ». *Annual Review of Nutrition* 10 (1): 357-82. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.10.070190.002041>.
- Chen, Jiahuan, Xiaodong Liang, Shasha Zhang, Shiyang Wang, Sara P. Garcia, Pengyi Yan, Huijing Yu, et al. 2020. « Two Faces of Bivalent Domain Regulate VEGFA Responsiveness and Angiogenesis ». *Cell Death & Disease* 11 (1): 75. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2228-3>.
- Elmore, Susan. 2007. « Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death ». *Toxicologic Pathology* 35 (4): 495-516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>.
- F, Galli, Bonomini M, Bartolini D, Zatini L, Reboldi G, Marcantonini G, Gentile G, Siroli V, et Di Pietro N. 2022. « Vitamin E (Alpha-Tocopherol) Metabolism and Nutrition in Chronic Kidney Disease ». *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 11 (5). <https://doi.org/10.3390/antiox11050989>.
- Feki, M., M. Souissi, et A. Mebazaa. 2001. « [Vitamin E: structure, metabolism, and functions] ». *Annales De Medecine Interne* 152 (6): 384-91.
- Fork, Christian, Lunda Gu, Juliane Hitzel, Ivana Josipovic, Jiong Hu, Michael SzeKa Wong, Yuliya Ponomareva, et al. 2015. « Epigenetic Regulation of Angiogenesis by JARID1B-Induced Repression of HOXA5 ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 35 (7): 1645-52. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305561>.
- Gamna, Francesca, et Silvia Spriano. 2021. « Vitamin E: A Review of Its Application and Methods of Detection When Combined with Implant Biomaterials ». *Materials* 14 (13): 3691. <https://doi.org/10.3390/ma14133691>.
- Green, Douglas R. 1998. « Apoptotic Pathways ». *Cell* 94 (6): 695-98. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81728-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81728-6).
- Guo, Liang, Ying-Ying Guo, Bai-Yu Li, Wan-Qiu Peng, et Qi-Qun Tang. 2019. « Histone Demethylase KDM5A Is Transactivated by the Transcription Factor C/EBP $\beta$  and Promotes Preadipocyte Differentiation by Inhibiting Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling ». *Journal of Biological Chemistry* 294 (24): 9642-54. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.008419>.
- Hasani, Narimah, Permeen Yusoff, Khalid BAK, A MT, et Wan Zurinah Wan Ngah. 2008. « The possible mechanism of action of palm oil  $\gamma$ -tocotrienol and  $\alpha$ -tocopherol on the cervical carcinoma CaSki cell apoptosis ». *Biomed Res* 19 (janvier).
- Herrera, E., et C. Barbas. 2001. « Vitamin E: Action, Metabolism and Perspectives ». *Journal of Physiology and Biochemistry* 57 (1): 43-56. <https://doi.org/10.1007/BF03179812>.

- Horton, John R., Anup K. Upadhyay, Hank H. Qi, Xing Zhang, Yang Shi, et Xiaodong Cheng. 2010. « Enzymatic and Structural Insights for Substrate Specificity of a Family of Jumonji Histone Lysine Demethylases ». *Nature Structural & Molecular Biology* 17 (1): 38-43. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1753>.
- Horton, John R., Xu Liu, Molly Gale, Lizhen Wu, John R. Shanks, Xing Zhang, Philip J. Webber, et al. 2016. « Structural Basis for KDM5A Histone Lysine Demethylase Inhibition by Diverse Compounds ». *Cell Chemical Biology* 23 (7): 769-81. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2016.06.006>.
- Hu, Dongli, Carolyn Jablonowski, Pei-Hsin Cheng, Alaa AlTahan, Chunliang Li, Yingdi Wang, Lance Palmer, et al. 2018. « KDM5A Regulates a Translational Program That Controls P53 Protein Expression ». *IScience* 9 (novembre): 84-100. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2018.10.012>.
- Inokuchi, Akihiro, Takashi Washio, et Hiroshi Motoda. 2003. « [No title found] ». *Machine Learning* 50 (3): 321-54. <https://doi.org/10.1023/A:1021726221443>.
- Jiang, Qing. 2014a. « Natural Forms of Vitamin E: Metabolism, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities and the Role in Disease Prevention and Therapy ». *Free Radical Biology & Medicine* 72 (juillet): 76. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035>.
- . 2014b. « Natural Forms of Vitamin E: Metabolism, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Activities and Their Role in Disease Prevention and Therapy ». *Free Radical Biology and Medicine* 72 (juillet): 76-90. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035>.
- Ju, Jihyeung, Sonia C. Picinich, Zhihong Yang, Yang Zhao, Nanjoo Suh, Ah-Ng Kong, et Chung S. Yang. 2010. « Cancer-Preventive Activities of Tocopherols and Tocotrienols ». *Carcinogenesis* 31 (4): 533-42. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp205>.
- Keen, Mohammad Abid, et Iffat Hassan. 2016. « Vitamin E in dermatology ». *Indian Dermatology Online Journal* 7 (4): 311-15. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.185494>.
- Keen, MohammadAbid, et Iffat Hassan. 2016. « Vitamin E in Dermatology ». *Indian Dermatology Online Journal* 7 (4): 311. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.185494>.
- Mahmood, Nasir, Amjad Hameed, et Tarique Hussain. 2020. « Vitamin E and Selenium Treatment Alleviates Saline Environment-Induced Oxidative Stress through Enhanced Antioxidants and Growth Performance in Suckling Kids of Beetal Goats ». Édité par Yusuf Tutar. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020 (octobre): 1-16. <https://doi.org/10.1155/2020/4960507>.

- Medina, Jacquelyn, et Vikas Gupta. 2022. « Vitamin E ». In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557737/>.
- Miyazawa, Teruo, Akira Shibata, Phumon Sookwong, Yuki Kawakami, Takahiro Eitsuka, Akira Asai, Shinichi Oikawa, et Kiyotaka Nakagawa. 2009. « Antiangiogenic and Anticancer Potential of Unsaturated Vitamin E (Tocotrienol) ». *The Journal of Nutritional Biochemistry* 20 (2): 79-86. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.09.003>.
- Mohd Zaffarin, Anis Syauqina, Shiow-Fern Ng, Min Hwei Ng, Haniza Hassan, et Ekram Alias. 2020. « Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability ». *International Journal of Nanomedicine* Volume 15 (décembre): 9961-74. <https://doi.org/10.2147/IJN.S276355>.
- Niki, Etsuo, éd. 2019. *Vitamin E: Chemistry and Nutritional Benefits*. Food Chemistry, Function and Analysis. Cambridge: Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/9781788016216>.
- Nishida, Naoyo, Hirohisa Yano, Takashi Nishida, Toshiharu Kamura, et Masamichi Kojiro. 2006. « Angiogenesis in Cancer ». *Vascular Health and Risk Management* 2 (3): 213-19. <https://doi.org/10.2147/vhrm.2006.2.3.213>.
- Ohguchi, Yasuyo, et Hiroto Ohguchi. 2022. « Diverse Functions of KDM5 in Cancer: Transcriptional Repressor or Activator? » *Cancers* 14 (13): 3270. <https://doi.org/10.3390/cancers14133270>.
- Rizvi, Saliha, Syed T. Raza, Faizal Ahmed, Absar Ahmad, Shania Abbas, et Farzana Mahdi. 2014. « The Role of Vitamin E in Human Health and Some Diseases ». *Sultan Qaboos University Medical Journal* 14 (2): e157-65.
- Schubert, Martin, Stefan Kluge, Lisa Schmölz, Maria Wallert, Francesco Galli, Marc Birringer, et Stefan Lorkowski. 2018. « Long-Chain Metabolites of Vitamin E: Metabolic Activation as a General Concept for Lipid-Soluble Vitamins? » *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 7 (1): 10. <https://doi.org/10.3390/antiox7010010>.
- Smolarek, Amanda K., et Nanjoo Suh. 2011. « Chemopreventive Activity of Vitamin E in Breast Cancer: A Focus on  $\gamma$ - and  $\delta$ -Tocopherol ». *Nutrients* 3 (11): 962-86. <https://doi.org/10.3390/nu3110962>.
- Torres, Idelisse Ortiz, Kristopher M. Kuchenbecker, Chimno I. Nnadi, Robert J. Fletterick, Mark J. S. Kelly, et Danica Galonić Fujimori. 2015. « Histone Demethylase KDM5A Is Regulated by Its Reader Domain through a Positive-Feedback Mechanism ». *Nature Communications* 6 (février): 6204. <https://doi.org/10.1038/ncomms7204>.

- Verhagen, H., B. Buijsse, E. Jansen, et B. Bueno de Mesquita. 2006. « The State of Antioxidant Affairs ». *Nutrition Today*.  
[https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=The+state+of+antioxidant+affairs&author=Verhagen%2C+H.&publication\\_year=2006](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+state+of+antioxidant+affairs&author=Verhagen%2C+H.&publication_year=2006).
- Yamauchi, Jun, Taku Iwamoto, Satoshi Kida, Shoichi Masushige, Kazuhiko Yamada, et Takatoshi Esashi. 2001. « Tocopherol-Associated Protein Is a Ligand-Dependent Transcriptional Activator ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 285 (2): 295-99. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5162>.
- Yang, Guan-Jun, Ming-Hui Zhu, Xin-Jiang Lu, Yan-Jun Liu, Jian-Fei Lu, Chung-Hang Leung, Dik-Lung Ma, et Jiong Chen. 2021a. « The emerging role of KDM5A in human cancer ». *Journal of Hematology & Oncology* 14 (1): 30. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01041-1>.
- . 2021b. « The Emerging Role of KDM5A in Human Cancer ». *Journal of Hematology & Oncology* 14 (1): 30. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01041-1>.
- Yoo, Jung, Go Woon Kim, Yu Hyun Jeon, Ji Yoon Kim, Sang Wu Lee, et So Hee Kwon. 2022a. « Drawing a Line between Histone Demethylase KDM5A and KDM5B: Their Roles in Development and Tumorigenesis ». *Experimental & Molecular Medicine* 54 (12): 2107-17. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00902-0>.
- . 2022b. « Drawing a Line between Histone Demethylase KDM5A and KDM5B: Their Roles in Development and Tumorigenesis ». *Experimental & Molecular Medicine* 54 (12): 2107-17. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00902-0>.
- Abraham, Annette, Ajoy John Kattoor, Tom Saldeen, et Jawahar L. Mehta. 2019. « Vitamin E and Its Anticancer Effects ». *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 59 (17): 2831-38. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1474169>.
- Agarwal, Mukesh K., Munna L. Agarwal, Mohammad Athar, et Sanjay Gupta. 2004. « Tocotrienol-Rich Fraction of Palm Oil Activates P53, Modulates Bax/Bcl2 Ratio and Induces Apoptosis Independent of Cell Cycle Association ». *Cell Cycle* 3 (2): 200-199. <https://doi.org/10.4161/cc.3.2.637>.
- Aggarwal, Bharat B., Chitra Sundaram, Seema Prasad, et Ramaswamy Kannappan. 2010. « Tocotrienols, the Vitamin E of the 21st Century: Its Potential against Cancer and Other Chronic Diseases ». *Biochemical Pharmacology* 80 (11): 1613-31. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.07.043>.

- Balkwill, Fran, et Alberto Mantovani. 2001. « Inflammation and Cancer: Back to Virchow? » *The Lancet* 357 (9255): 539-45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0).
- Böhm, Volker. 2018. « Vitamin E ». *Antioxidants* 7 (3): 44. <https://doi.org/10.3390/antiox7030044>.
- Burton, Graham W., et Maret G. Traber. 1990. « Vitamin E: Antioxidant Activity, Biokinetics, and Bioavailability ». *Annual Review of Nutrition* 10 (1): 357-82. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.10.070190.002041>.
- Elmore, Susan. 2007. « Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death ». *Toxicologic Pathology* 35 (4): 495-516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>.
- Gamna, Francesca, et Silvia Spriano. 2021. « Vitamin E: A Review of Its Application and Methods of Detection When Combined with Implant Biomaterials ». *Materials* 14 (13): 3691. <https://doi.org/10.3390/ma14133691>.
- Green, Douglas R. 1998. « Apoptotic Pathways ». *Cell* 94 (6): 695-98. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81728-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81728-6).
- Hasani, Narimah, Permeen Yusoff, Khalid BAK, A MT, et Wan Zurinah Wan Ngah. 2008. « The possible mechanism of action of palm oil  $\gamma$ -tocotrienol and  $\alpha$ -tocopherol on the cervical carcinoma CaSki cell apoptosis ». *Biomed Res* 19 (janvier).
- Inokuchi, Akihiro, Takashi Washio, et Hiroshi Motoda. 2003. « [No title found] ». *Machine Learning* 50 (3): 321-54. <https://doi.org/10.1023/A:1021726221443>.
- Jiang, Qing. 2014. « Natural Forms of Vitamin E: Metabolism, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Activities and Their Role in Disease Prevention and Therapy ». *Free Radical Biology and Medicine* 72(juillet):76-90. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035>.
- Ju, Jihyeung, Sonia C. Picinich, Zhihong Yang, Yang Zhao, Nanjoo Suh, Ah-Ng Kong, et Chung S. Yang. 2010. « Cancer-Preventive Activities of Tocopherols and Tocotrienols ». *Carcinogenesis* 31 (4): 533-42. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp205>.
- Keen, MohammadAbid, et Iffat Hassan. 2016. « Vitamin E in Dermatology ». *Indian Dermatology Online Journal* 7 (4): 311. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.185494>.
- Mahmood, Nasir, Amjad Hameed, et Tarique Hussain. 2020. « Vitamin E and Selenium Treatment Alleviates Saline Environment-Induced Oxidative Stress through Enhanced Antioxidants and Growth Performance in Suckling Kids of Beetal Goats ». Édité par Yusuf Tutar. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020 (octobre): 1-16. <https://doi.org/10.1155/2020/4960507>.

- Medina, Jacquelyn, et Vikas Gupta. 2022. « Vitamin E ». In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557737/>.
- Miyazawa, Teruo, Akira Shibata, Phumon Sookwong, Yuki Kawakami, Takahiro Eitsuka, Akira Asai, Shinichi Oikawa, et Kiyotaka Nakagawa. 2009. « Antiangiogenic and Anticancer Potential of Unsaturated Vitamin E (Tocotrienol) ». *The Journal of Nutritional Biochemistry* 20 (2): 79-86. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.09.003>.
- Mohd Zaffarin, Anis Syauqina, Shiow-Fern Ng, Min Hwei Ng, Haniza Hassan, et Ekram Alias. 2020. « Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability ». *International Journal of Nanomedicine* Volume 15 (décembre): 9961-74. <https://doi.org/10.2147/IJN.S276355>.
- Niki, Etsuo, éd. 2019. *Vitamin E: Chemistry and Nutritional Benefits*. Food Chemistry, Function and Analysis. Cambridge: Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/9781788016216>.
- Nishida, Naoyo, Hirohisa Yano, Takashi Nishida, Toshiharu Kamura, et Masamichi Kojiro. 2006. « Angiogenesis in Cancer ». *Vascular Health and Risk Management* 2 (3): 213-19. <https://doi.org/10.2147/vhrm.2006.2.3.213>.
- Smolarek, Amanda K., et NanjooSuh. 2011. « Chemopreventive Activity of Vitamin E in Breast Cancer: A Focus on  $\gamma$ - and  $\delta$ -Tocopherol ». *Nutrients* 3 (11): 962-86. <https://doi.org/10.3390/nu3110962>.
- Verhagen, H., B. Buijsse, E. Jansen, et B. Bueno de Mesquita. 2006. « The State of Antioxidant Affairs ». *Nutrition Today*. [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=The+state+of+antioxidant+affairs&author=Verhagen%2C+H.&publication\\_year=2006](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+state+of+antioxidant+affairs&author=Verhagen%2C+H.&publication_year=2006).
- Yamauchi, Jun, Taku Iwamoto, Satoshi Kida, Shoichi Masushige, Kazuhiko Yamada, et Takatoshi Esashi. 2001. « Tocopherol-Associated Protein Is a Ligand-Dependent Transcriptional Activator ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 285 (2): 295-99. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5162>.
- Blair, Lauren P., Jian Cao, Mike Ran Zou, Joyce Sayegh, et Qin Yan. 2011. « Epigenetic Regulation by Lysine Demethylase 5 (KDM5) Enzymes in Cancer ». *Cancers* 3 (1): 1383-1404. <https://doi.org/10.3390/cancers3011383>.
- Chen, Jiahuan, Xiaodong Liang, Shasha Zhang, Shiyan Wang, Sara P. Garcia, Pengyi Yan, Huijing Yu, et al. 2020. « Two Faces of Bivalent Domain Regulate VEGFA

- Responsiveness and Angiogenesis ». *Cell Death & Disease* 11 (1): 75. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2228-3>.
- Christensen, Jesper, Karl Agger, Paul A.C. Cloos, Diego Pasini, Simon Rose, Lau Sennels, Juri Rappsilber, Klaus H. Hansen, Anna Elisabetta Salcini, et Kristian Helin. 2007. « RBP2 Belongs to a Family of Demethylases, Specific for Tri- and Dimethylated Lysine 4 on Histone 3 ». *Cell* 128 (6): 1063-76. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.02.003>.
- Chu, Isabel M., Ludger Hengst, et Joyce M. Slingerland. 2008. « The Cdk Inhibitor P27 in Human Cancer: Prognostic Potential and Relevance to Anticancer Therapy ». *Nature Reviews Cancer* 8 (4): 253-67. <https://doi.org/10.1038/nrc2347>.
- Eissenberg, Joel C., et Ali Shilatifard. 2010. « Histone H3 Lysine 4 (H3K4) Methylation in Development and Differentiation ». *Developmental biology* 339 (2): 240-49. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2009.08.017>.
- Fork, Christian, Lunda Gu, Juliane Hitzel, Ivana Josipovic, Jiong Hu, Michael SzeKa Wong, Yuliya Ponomareva, et al. 2015. « Epigenetic Regulation of Angiogenesis by JARID1B-Induced Repression of HOXA5 ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 35 (7): 1645-52. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305561>.
- Guo, Liang, Ying-Ying Guo, Bai-Yu Li, Wan-Qiu Peng, et Qi-Qun Tang. 2019. « Histone Demethylase KDM5A Is Transactivated by the Transcription Factor C/EBP $\beta$  and Promotes Preadipocyte Differentiation by Inhibiting Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling ». *Journal of Biological Chemistry* 294 (24): 9642-54. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.008419>.
- Horton, John R., Anup K. Upadhyay, Hank H. Qi, Xing Zhang, Yang Shi, et Xiaodong Cheng. 2010. « Enzymatic and Structural Insights for Substrate Specificity of a Family of Jumonji Histone Lysine Demethylases ». *Nature Structural & Molecular Biology* 17 (1): 38-43. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1753>.
- Hu, Dongli, Carolyn Jablonowski, Pei-Hsin Cheng, Alaa Altahan, Chunliang Li, Yingdi Wang, Lance Palmer, et al. 2018. « KDM5A Regulates a Translational Program That Controls P53 Protein Expression ». *IScience* 9 (novembre): 84-100. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2018.10.012>.
- Ohguchi, Yasuyo, et Hiroto Ohguchi. 2022a. « Diverse Functions of KDM5 in Cancer: Transcriptional Repressor or Activator? » *Cancers* 14 (13). <https://doi.org/10.3390/cancers14133270>.
- . 2022b. « Diverse Functions of KDM5 in Cancer: Transcriptional Repressor or Activator? » *Cancers* 14 (13): 3270. <https://doi.org/10.3390/cancers14133270>.

- Secombe, Julie, Ling Li, Leni Carlos, et Robert N. Eisenman. 2007. « The Trithorax Group Protein Lid Is a Trimethyl Histone H3K4 Demethylase Required for DMyc-Induced Cell Growth ». *Genes & Development* 21 (5): 537-51. <https://doi.org/10.1101/gad.1523007>.
- Torres, Idelisse Ortiz, Kristopher M. Kuchenbecker, Chimno I. Nnadi, Robert J. Fletterick, Mark J. S. Kelly, et Danica Galonić Fujimori. 2015. « Histone Demethylase KDM5A Is Regulated by Its Reader Domain through a Positive-Feedback Mechanism ». *Nature Communications* 6 (février): 6204. <https://doi.org/10.1038/ncomms7204>.
- Vandamme, Julien, et Pierre-Olivier Angrand. 2006. « La méthylation des histones n'est plus ce qu'elle était ». *médecine/sciences* 22 (4): 361-63. <https://doi.org/10.1051/medsci/2006224361>.
- Wang, Liangliang, Yan Gao, Gao Zhang, Dan Li, Zhenda Wang, Jie Zhang, Leandro C. Hermida, et al. 2020. « Enhancing KDM5A and TLR Activity Improves the Response to Immune Checkpoint Blockade ». *Science Translational Medicine* 12 (560): eaax2282. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax2282>.
- Yang, Guan-Jun, Ming-Hui Zhu, Xin-Jiang Lu, Yan-Jun Liu, Jian-Fei Lu, Chung-Hang Leung, Dik-Lung Ma, et Jiong Chen. 2021a. « The emerging role of KDM5A in human cancer ». *Journal of Hematology & Oncology* 14 (1): 30. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01041-1>.
- . 2021b. « The emerging role of KDM5A in human cancer ». *Journal of Hematology & Oncology* 14 (1): 30. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01041-1>.
- . 2021c. « The Emerging Role of KDM5A in Human Cancer ». *Journal of Hematology & Oncology* 14 (1): 30. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01041-1>.
- Yoo, Jung, Go Woon Kim, Yu Hyun Jeon, Ji Yoon Kim, Sang Wu Lee, et So Hee Kwon. 2022a. « Drawing a Line between Histone Demethylase KDM5A and KDM5B: Their Roles in Development and Tumorigenesis ». *Experimental & Molecular Medicine* 54 (12): 2107-17. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00902-0>.
- . 2022b. « Drawing a Line between Histone Demethylase KDM5A and KDM5B: Their Roles in Development and Tumorigenesis ». *Experimental & Molecular Medicine* 54 (12): 2107-17. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00902-0>.

## Bibliographie

- Balakrishnan, Reena, et M Krishnamoorthy. 2014. « Docking Studies for Screening Anticancer Compounds of Azadirachta Indica Using Saccharomyces Cerevisiae as

- Model System ». *Journal of Natural Science, Biology and Medicine* 5 (1): 108. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.127298>.
- Baylin, Stephen B., et Peter A. Jones. 2016. « Epigenetic Determinants of Cancer ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 8 (9): a019505. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019505>.
- Berman, Helen M., John Westbrook, Zukang Feng, Gary Gilliland, T. N. Bhat, Helge Weissig, Ilya N. Shindyalov, et Philip E. Bourne. 2000. « The Protein Data Bank ». *Nucleic Acids Research* 28 (1): 235-42. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>.
- Blair, Lauren P., Jian Cao, Mike Ran Zou, Joyce Sayegh, et Qin Yan. 2011. « Epigenetic Regulation by Lysine Demethylase 5 (KDM5) Enzymes in Cancer ». *Cancers* 3 (1): 1383-1404. <https://doi.org/10.3390/cancers3011383>.
- Burley, Stephen K., Helen M. Berman, Gerard J. Kleywegt, John L. Markley, Haruki Nakamura, et Sameer Velankar. 2017. « Protein Data Bank (PDB): The Single Global Macromolecular Structure Archive ». *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 1607: 627-41. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7000-1\\_26](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7000-1_26).
- Christensen, Jesper, Karl Agger, Paul A.C. Cloos, Diego Pasini, Simon Rose, Lau Sennels, Juri Rappsilber, Klaus H. Hansen, Anna Elisabetta Salcini, et Kristian Helin. 2007. « RBP2 Belongs to a Family of Demethylases, Specific for Tri- and Dimethylated Lysine 4 on Histone 3 ». *Cell* 128 (6): 1063-76. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.02.003>.
- Collet, Guillaume. 2014. « Comparaison de structures : le RMSD ». *blog bioinformatique communautaire scientifique* (blog). 17 septembre 2014. <https://bioinfo-fr.net/comparaison-de-structures-le-rmsd>.
- Dunn, Gavin P., Lloyd J. Old, et Robert D. Schreiber. 2004. « The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting ». *Immunity* 21 (2): 137-48. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.017>.
- Feki, M., M. Souissi, et A. Mebazaa. 2001. « [Vitamin E: structure, metabolism, and functions] ». *Annales De Medecine Interne* 152 (6): 384-91.
- Hanahan, Douglas, et Robert A. Weinberg. 2011. « Hallmarks of Cancer: The next Generation ». *Cell* 144 (5): 646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- Joy, Saju, Parvathy Nair, Ramkumar Hariharan, et M Pillai. 2006. « Detailed comparison of the protein-ligand docking efficiencies of GOLD, a commercial package and ArgusLab, a licensable freeware ». *In silico biology* 6 (février): 601-5.
- Kim, Sunghwan. 2021a. « Exploring Chemical Information in PubChem ». *Current Protocols* 1 (8): e217. <https://doi.org/10.1002/cpz1.217>.
- . 2021b. « Exploring Chemical Information in PubChem ». *Current Protocols* 1 (8). <https://doi.org/10.1002/cpz1.217>.
- Kim, Sunghwan, Jie Chen, Tiejun Cheng, Asta Gindulyte, Jia He, Siqian He, Qingliang Li, et al. 2023. « PubChem 2023 update ». *Nucleic Acids Research* 51 (D1): D1373-80. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac956>.
- Kim, Sunghwan, Tiejun Cheng, Siqian He, Paul A. Thiessen, Qingliang Li, Asta Gindulyte, et Evan E. Bolton. 2022. « PubChem Protein, Gene, Pathway, and Taxonomy Data Collections: Bridging Biology and Chemistry through Target-Centric Views of PubChem Data ». *Journal of Molecular Biology, Computation Resources for Molecular Biology*, 434 (11): 167514. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2022.167514>.
- Knapp, Sarah. 2021. « Cancer Cell - The Definitive Guide ». *Biology Dictionary* (blog). 7 mai 2021. <https://biologydictionary.net/cancer-cell/>.
- Kufareva, Irina, et Ruben Abagyan. 2012. « Methods of protein structure comparison ». *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 857: 231-57. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-588-6\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-588-6_10).

- Li, Guang Xun, Mao-Jung Lee, Anna Ba Liu, Zhihong Yang, Yong Lin, Weichung Joe Shih, et Chung S. Yang. 2011. «  $\delta$ -Tocopherol Is More Active than  $\alpha$ - or  $\gamma$ -Tocopherol in Inhibiting Lung Tumorigenesis In Vivo ». *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* 4 (3): 404-13. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0130>.
- Lipinski, Christopher A. 2004. « Lead- and Drug-like Compounds: The Rule-of-Five Revolution ». *Drug Discovery Today: Technologies* 1 (4): 337-41. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>.
- Lipinski, Christopher A, Franco Lombardo, Beryl W Dominy, et Paul J Feeney. 2001. « Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings IPII of Original Article: S0169-409X(96)00423-1. The Article Was Originally Published in Advanced Drug Delivery Reviews 23 (1997) 3–25.1 ». *Advanced Drug Delivery Reviews*, Special issue dedicated to Dr. Eric Tomlinson, Advanced Drug Delivery Reviews, A Selection of the Most Highly Cited Articles, 1991-1998, 46 (1): 3-26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0).
- Listyarini, Risnita Vicky. 2021. « Implementation of Molecular Visualization Program for Chemistry Learning ». *Prisma Sains : Jurnal Pengkajian Ilmu dan Pembelajaran Matematika dan IPA IKIP Mataram* 9 (1): 64. <https://doi.org/10.33394/j-ps.v9i1.3941>.
- Miller, Eric J., et Sarah L. Lappin. 2022. « Physiology, Cellular Receptor ». In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554403/>.
- Mittal, Deepak, Matthew M Gubin, Robert D Schreiber, et Mark J Smyth. 2014. « New insights into cancer immunoediting and its three component phases — elimination, equilibrium and escape ». *Current opinion in immunology* 27 (avril): 16-25. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.01.004>.
- Miyake, Yuka, Yukihiro Itoh, Atsushi Hatanaka, Yoshinori Suzuma, Miki Suzuki, Hidehiko Kodama, Yoshinobu Arai, et Takayoshi Suzuki. 2019. « Identification of Novel Lysine Demethylase 5-Selective Inhibitors by Inhibitor-Based Fragment Merging Strategy ». *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 27 (6): 1119-29. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.02.006>.
- Oashi, Taiji, Ashley L. Ringer, E. Prabhu Raman, et Alexander D. MacKerell. 2011. « Automated selection of compounds with physicochemical properties to maximize bioavailability and druglikeness ». *Journal of chemical information and modeling* 51 (1): 148-58. <https://doi.org/10.1021/ci100359a>.
- Ohguchi, Yasuyo, et Hiroto Ohguchi. 2022. « Diverse Functions of KDM5 in Cancer: Transcriptional Repressor or Activator? ». *Cancers* 14 (13): 3270. <https://doi.org/10.3390/cancers14133270>.
- Parasuraman, S. 2012. « Protein data bank ». *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics* 3 (4): 351-52. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.103704>.
- Regnard, Claud, et Margaret Kindlen. 2018. « What Is Cancer? ». In *Supportive and Palliative Care in Cancer*, par Claud Regnard et Margaret Kindlen, 1<sup>re</sup>éd., 3-6. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781315378596-2>.
- Shibuya, Tetsuo. 2007. « Efficient Substructure RMSD Query Algorithms ». *Journal of Computational Biology: A Journal of Computational Molecular Cell Biology* 14 (9): 1201-7. <https://doi.org/10.1089/cmb.2007.0079>.
- Traber, Maret G. 2013. « Mechanisms for the prevention of vitamin E excess ». *Journal of Lipid Research* 54 (9): 2295-2306. <https://doi.org/10.1194/jlr.R032946>.
- Upadhyay, Arun. 2021. « Cancer: An Unknown Territory; Rethinking before Going Ahead ». *Genes & Diseases* 8 (5): 655-61. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.09.002>.
- Verhagen, H., B. Buijsse, E. Jansen, et B. Bueno de Mesquita. 2006. « The State of Antioxidant Affairs ». *Nutrition Today*.

[https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=The+state+of+antioxidant+affairs&author=Verhagen%2C+H.&publication\\_year=2006](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+state+of+antioxidant+affairs&author=Verhagen%2C+H.&publication_year=2006).

- Yang, Guan-Jun, Chung-Nga Ko, Hai-Jing Zhong, Chung-Hang Leung, et Dik-Lung Ma. 2019. « Structure-Based Discovery of a Selective KDM5A Inhibitor That Exhibits Anti-Cancer Activity via Inducing Cell Cycle Arrest and Senescence in Breast Cancer Cell Lines ». *Cancers* 11 (1): 92. <https://doi.org/10.3390/cancers11010092>.
- Yang, Guan-Jun, Ming-Hui Zhu, Xin-Jiang Lu, Yan-Jun Liu, Jian-Fei Lu, Chung-Hang Leung, Dik-Lung Ma, et Jiong Chen. 2021. « The emerging role of KDM5A in human cancer ». *Journal of Hematology & Oncology* 14 (1): 30. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01041-1>.