



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

UNIVERSITE de TLEMCEN

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

BOUDJENANE Nawel

BOUFATAH Rania Firdaws

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Immunologie

Thème

**Etude in silico du potentiel inhibiteur du δ -tocophérol sur
la β -caténine dans les cellules souches cancéreuses**

Soutenu le 29 juin 2025, devant le jury composé de :

Présidente	LAISSOUF Ahlem	MCA	Université de Tlemcen
Encadrante	MILIANI Maroua	MCB	Université de Tlemcen
Examinatrice	NOUARI Wafa	MCB	Université de Tlemcen

Année universitaire 2024/2025

Résumé

Les cellules souches cancéreuses sont une sous-population de cellules présentes dans de nombreuses tumeurs malignes. Elles possèdent des capacités uniques d'auto-renouvellement et de différenciation, ce qui leur permet de régénérer la tumeur après traitement. En raison de leur résistance aux thérapies classiques, elles sont souvent responsables des rechutes et des métastases.

Il a été démontré que les cellules tumorales présentent fréquemment un dysfonctionnement de la protéine β -caténine, un acteur central de la voie Wnt canonique impliquée dans la prolifération, la survie cellulaire, le renouvellement des CSCs et la progression tumorale.

Parallèlement, plusieurs études ont mis en évidence le potentiel anticancéreux de la vitamine E, en particulier de ses formes γ - et δ -tocophérol.

Dans cette étude, une approche de docking moléculaire a été utilisée pour évaluer l'effet inhibiteur potentiel du δ -tocophérol sur la β -caténine. Les structures des ligands et des protéines ont été extraites respectivement des bases de données PubChem et PDB. Le ligand a été modélisé et soumis à une minimisation d'énergie à l'aide de Chem3D, tandis que le docking a été réalisé avec ArgusLab. Les interactions ligand-récepteur ont ensuite été visualisées à l'aide de Discovery Studio.

Les résultats de la simulation ont montré que le δ -tocophérol présente une forte affinité pour la β -caténine, notamment au niveau des sites de liaison site 2 et site 3, avec une énergie de liaison faible. Les interactions observées incluent des liaisons hydrogène, des interactions hydrophobes de type alkyle et π -alkyle, ainsi que des interactions électrostatiques. Ces résultats suggèrent que le δ -tocophérol pourrait agir comme inhibiteur potentiel de la β -caténine, offrant ainsi une piste thérapeutique prometteuse contre les CSCs.

Mots-clés : β -caténine, δ -tocophérol, docking moléculaire, cellules souches cancéreuses.

Abstract

Cancer stem cells are a subpopulation of cells present in many malignant tumors. They possess unique self-renewal and differentiation capabilities, allowing them to regenerate the tumor after treatment. Due to their resistance to conventional therapies, they are often responsible for relapses and metastases.

Tumor cells have been shown to frequently exhibit dysfunction of the β -catenin protein, a central player in the canonical Wnt pathway involved in proliferation, cell survival, CSCs renewal, and tumor progression.

Concurrently, several studies have highlighted the anticancer potential of vitamin E, particularly its γ - and δ -tocopherol forms.

In this study, a molecular docking approach was used to evaluate the potential inhibitory effect of δ -tocopherol on β -catenin. Ligand and protein structures were extracted from the PubChem and PDB databases, respectively. The ligand was modeled and subjected to energy minimization using Chem3D, while docking was performed with ArgusLab. Ligand–receptor interactions were then visualized using Discovery Studio.

Simulation results showed that δ -tocopherol exhibits high affinity for β -catenin, particularly at the site 2 and site 3 binding sites, with low binding energy. The observed interactions include hydrogen bonds, alkyl and π -alkyl hydrophobic interactions, and electrostatic interactions. These results suggest that δ -tocopherol could act as a potential inhibitor of β -catenin, thus offering a promising therapeutic avenue against CSCs.

Keywords: β -catenin, δ -tocopherol, molecular docking, cancer stem cell.

ملخص

الخلايا الجذعية السرطانية هي مجموعة فرعية من الخلايا الموجودة في العديد من الأورام الخبيثة. تتميز بقدرات فريدة على التجديد الذاتي و التمايز، مما يسمح لها بتجديد الورم بعد العلاج. ونظرًا لمقاومتها للعلاجات التقليدية، فإنها غالبًا ما تكون مسؤولة عن الانتكاسات والنقائل.

وقد تبين أن الخلايا السرطانية تُظهر في كثير من الأحيان خللاً في بروتين بيتا-كاتينين، وهو عامل رئيسي في مسار Wnt الأساسي الذي يشارك في تكاثر الخلايا وبقائها وتجديد الخلايا الجذعية السرطانية وتطور الورم.

وفي الوقت نفسه، أبرزت العديد من الدراسات الإمكانيات المضادة للسرطان لفيتامين هـ، وخاصة أشكاله γ و δ -توكوفيرول. في هذه الدراسة، استُخدم نهج الالتحام الجزيئي لتقييم التأثير المثبط المحتمل لـ δ -توكوفيرول على β -كاتينين. واستُخلصت هيكل الرابطة والبروتين من قاعدتي بيانات PubChem و PDB، على التوالي. تم نمذجة الرابطة وتقليل طاقتها باستخدام Chem3D، بينما أُجري الالتحام باستخدام ArgusLab. ثم تم تصوير تفاعلات الرابطة مع المستقبلات باستخدام Discovery Studio. أظهرت نتائج المحاكاة أن δ -tocopherol يُظهر ألفة عالية تجاه β -catenin، خاصةً في موقعي الارتباط 2 و 3، مع طاقة ارتباط منخفضة. تشمل التفاعلات المرصودة روابط هيدروجينية، وتفاعلات ألكيل و π -alkyl كارهة للماء، وتفاعلات كهروستاتيكية. تشير هذه النتائج إلى أن δ -tocopherol يمكن أن يعمل كمثبط محتمل لـ β -catenin، مما يُقدم وسيلة علاجية واعدة ضد الخلايا الجذعية السرطانية.

الكلمات المفتاحية: بيتا كاتينين، دلتا توكوفيرول، الالتحام الجزيئي، الخلايا الجذعية السرطانية.

Remerciement

Tout d'abord, louange à ALLAH qui nous a guidés sur le droit chemin tout au long du travail et qui nous a donné la volonté et le courage pour accomplir ce modeste travail.

Nous remercions nos chers parents et familles pour leur confiance, leur amour et les efforts qu'ils nous ont éprouvés lors de toutes ces années d'études.

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma gratitude à mon encadrante de thèse Mme Miliani Maroua maitre de conférences B au Département d'immunologie, Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen, pour sa patience, et sa disponibilité. Pour sa gentillesse, ses judicieux conseils surtout, qui ont contribué à alimenter ma réflexion tout au long de la réalisation de mon travail de fin d'étude d dont il a accepté de m'encadrer malgré ses occupations.

Nous tenons également à remercier les membres du jury qui nous honorent avec leur assistance pour l'évaluation de ce modeste travail.

Que nous vifs remerciements aillent à Mme LAISSOUF Ahlem Qui nous nous a fait l'honneur de présider le jury. Nous lui adressons également nos hommages les plus respectueux.

À Mme NOUARI Wafa Qui nous a fait l'immense honneur d'accepter d'être examinatrice de ce mémoire

Dédicace

Ces lignes ne suffiront jamais à exprimer mes propres sentiments envers ma famille et mes proches, pour eux je lève mes mains vers le ciel, et je prie dieu tout puissant pour qu'il les récompense, les protège et les garde pour moi.

A mon très cher papa Hadj Ghouti

Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, tes conseils, tes sacrifices illimités.

A ma chère maman Ilhem

Je te remercie pour ton encouragement, tes conseils, tes sacrifices je suis là aujourd'hui grâce à toi.

A mon cher frère unique Mohammed Islam et mes chères sœurs Nihel et Meriem

Merci pour votre amour, votre soutien et votre complicité tout au long de mon parcours. Votre présence, vos encouragements et vos mots bienveillants ont été pour moi une source de force et de motivation.

A mon mari Omar GAMAZ

Merci pour ton amour, ta patience et ton indéfectible présence durant toutes les étapes de ce parcours. Sans ton encouragement constant, ton écoute et tes sacrifices, ce travail n'aurait pas vu le jour.

A mon binôme Nawel

C'est une grande fierté pour moi d'être avec toi et je vous remercie pour tous les instants inoubliables que j'ai passés avec toi.

BOUFATAH Rania Firdaws

Dédicace

Dieu merci. Je n'aurais pas fait cela sans la grâce de Dieu. Dieu soit loué pour le début et la fin. C'est avec profonde gratitude et sincères mots

Que nous dédions ce modeste travail

A mes parents Radwane et Nouria

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

A mes chères sœurs

Je vous remercie pour votre soutien indéfectible et votre amour inconditionnel. Vous êtes mes plus grandes alliées. Merci d'être des modèles et des amies précieuses.

A Mon fiancé Fouad

Merci pour ton amour, ta force, ta tendresse et ton soutien inconditionnel. Merci d'être mon partenaire dans cette aventure qu'est la vie. "Sans ton soutien indéfectible, ton attention et tes renoncements, cette œuvre n'aurait pas vu le jour.

A mon binôme Rania

Mon incroyable binôme, merci d'être toujours là pour partager les défis et les rires. Ta créativité et ton soutien font de chaque projet une aventure inoubliable.

BOUDJENANE NAWEL

TABLE DES MATIERES

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. Cellules souches cancéreuses	3
1.1. Historique	3
1.2. Définition	3
1.3. Origine et localisation	4
1.4. Identification	5
1.5. Microenvironnement des cellules souches cancéreuses	7
1.6. Plasticité des cellules souches cancéreuses	8
1.7. Voies de signalisations des cellules souches cancéreuses	9
2. Protéine β -caténine	10
2.1. Découvert et définition	10
2.2. Structure de la β -caténine	10
2.3. Rôle de la β -caténine	11
2.3. β -caténine et les cellules souches cancéreuses	12
3. Docking moléculaire	13
3.1. Définition	13
3.2. Types de Docking	14
3.2.1. Docking rigide	15
3.2.2. Docking semi-flexible	15
3.2.3. Docking flexible	16
3.3. Outils	16

Table des matières

3.3.1. Récepteur	16
3.3.2. Ligand	16
3.3.3. Programmes de docking moléculaire	17
3.4. Principe de docking et fonction de scoring	17
4. Vitamine E	18
4.1. Définition	18
4.2. Structure chimique de la vitamine E	18
4.3. Structure chimique de delta tocophérol	19
4.4. Sources alimentaires	20
4.5. Bioactivités de la vitamine E	21
4.5.1. Fonction antioxydante	21
4.5.2. Fonction anticancéreuse	21
4.5.3. Fonction anti-inflammatoire	22
4.5.4. Fonction anti-proliférative	22

Chapitre 2. Matériel et méthodes

1. Matériel	24
1.1. Micro-ordinateur	24
1.2. Programmes	24
1.2.1. ArgusLab	24
1.2.2. ChemSketch	24
1.2.3. Chem3D	25
1.2.4. Discovery Studio	25
1.3. Banques de données	25
1.3.1. « PDB » (Protein Data Bank)	25
1.3.2. « PubChem »	26
2. Méthodes	26
2.1. Préparation de la protéine	26
2.2. Préparation de ligand	27
2.3. Règle de 5 de Lipinski	29
2.4. Docking moléculaire	29
2.5. Visualisation des interactions	29

Table des matières

Chapitre 3. Résultats et discussion

1. Analyse visuelle	30
2. Etude des interactions « Inhibiteurs-protéine »	33
2.1. Interactions entre le δ -tocophérol et le site 2 de la β -caténine	33
2.2. Interactions entre le δ -tocophérol et le site 3 de la β -caténine	37
2.3. Application de la règle de Lipinski	42

Chapitre 4. Conclusion

43

Chapitre 5. Références bibliographiques

44

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1. Origine hiérarchique des cellules souches cancéreuses (CSCs)	4
Figure 1.2. Origines hypothétiques des cellules souches cancéreuses au cours de l'initiation tumorale	5
Figure 1.3. Niches CSCs dans la tumeur primaire et les métastases	7
Figure 1.4. Structure de la β -caténine	11
Figure 1.5. Voies de signalisation Wnt canoniques	12
Figure 1.6. Principe du docking moléculaire.	14
Figure 1.7. Différents types d'études docking basées sur la flexibilité des récepteurs/ligands pris en compte dans les interactions moléculaires	15
Figure 1.8. Structures chimiques des α -, β -, γ - et δ -tocophérols	18
Figure 1.9. Structures et positions méthyles des tocophérols et des tocotriénols	19
Figure 1.10. Structures chimiques des formes de vitamine E et métabolisme de la vitamine E	20
Figure 2.11. Présentation de la protéine Béta-caténine (1G3J) par le programme Discovery Studio visualizer.	27
Figure 2.12. Structure 2D du delta tocophérol	28
Figure 2.13. Structure 3D du delta tocophérol	28
Figure 3. 14. Structure 2D de (2R)-2,8-diméthyl-2-[(4R,8R)-4,8,12-triméthyltridécy]-3,4-dihydrochromen-6-ol (Delta-tocophérol) modélisé par logiciel ChemSketch.	30
Figure 3.15. Interaction entre le site de liaison 2 et le ligand (Delta-tocophérol) par Discovery Studio.	34
Figure 3.16. Interactions du delta-tocophérol avec le site 2 de la bêta-caténine (Diagramme 2D).	34
Figure 3.17. Liaisons hydrophobes entre le ligand (Delta-tocophérol) et le site 2 de la bêta-caténine.	35
Figure 3.18. Liaisons hydrophobes de type Alkyl entre le ligand (Delta-tocophérol) et le site 2 de la bêta-caténine.	36
Figure 3.19. Liaisons hydrophobes de types Mixed Pi/Alkyl entre le ligand (Delta-tocophérol) et le site 2 de la bêta-caténine.	36
Figure 3.20. Liaison électrostatique de type Pi charge entre le ligand (Delta-tocophérol) et le site 2 de la bêta-caténine.	37

Liste des figures

- Figure 3.21.** Interaction entre le site de liaison 3 et le ligand (Delta-tocophérol) par 38
Discovery Studio.
- Figure 3.22.** Interaction du delta-tocophérol avec le site 3 de la bêta-caténine 38
(Diagramme 2D).
- Figure 3.23.** Liaisons hydrophobes entre le ligand (Delta-tocophérol) et le site 3 de 39
la bêta-caténine.
- Figure 3.24.** Liaisons hydrophobes de type Alkyl entre le ligand (Delta-tocophérol) 40
et le site 3 de la bêta-caténine.
- Figure 3.25.** Liaisons hydrophobes de types Mixed Pi/Alkyl entre le ligand 40
(Delta-tocophérol) et le site 3 de la bêta-caténine.
- Figure 3.26.** Liaison électrostatique de type Pi charge entre le ligand (Delta-tocophérol) 41
et le site 3 de la bêta-caténine.
- Figure 3.27.** Liaison hydrogène de type classique entre le ligand (Delta-tocophérol) 41
et le site 3 de la bêta-caténine.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1. Phénotypes et marqueurs de surface cellulaire dans différents types de cancers	6
Tableau 1.2. Aliments riche en delta-tocophérol	21
Tableau 3.3. Caractéristiques du calcul pour le site de liaison 2 (interactions entre le delta-tocophérol et la bêta-caténine)	31
Tableau 3.4. Caractéristiques du calcul pour le site de liaison 3 (interactions entre le delta-tocophérol et la bêta-caténine)	31
Tableau 3.5. Codes PDB des complexes « bêta-caténine / TCF3 » et leurs scores de liaison (ΔG)	31
Tableau 3.6. Dix meilleures poses issues du docking moléculaire pour le site de liaison 2	32
Tableau 3.7. Dix meilleures poses issues du docking moléculaire pour le site de liaison 3	32
Tableau 3.8. Types d'interactions entre le site de liaison 2 de la bêta-caténine et le delta-tocophérol, et leurs distances	35
Tableau 3.9. Types d'interactions entre le site de liaison 3 de la bêta-caténine et le delta-tocophérol, et leurs distances	39
Tableau 3.10. Résultats de l'évaluation du delta-tocophérol selon la règle de Lipinski	42

LISTE DES ABREVIATIONS

3D	Trois dimensions
ADN	Acide désoxyribonucléique
APC	Polypose adénomateuse colique
ARN	Acide Ribonucléique
CAF	Fibroblastes associés au cancer
CD	Cluster de différenciation
CDK6	Kinase dependant cycline 6
CK1a	Caséine kinase I alpha
COX-2	Cyclo-oxygénase-2
CSCs	Cellules souches cancéreuses
DC	Cellules dendritiques
DS	Discovery Studio
Dsh	Dishevelled
ED	Endoderme définitif
EGF	Epidermal Growth Epidermique
Fz	Frizzled
GSK3	Glycogen Synthétase Kinase 3
HGF	Hypatocyte Growth Factor
JAK	Janus kinase
LAM	Leucémie myéloïde aiguë
LDL	Low-DensityLipoprotein
LEF	Facteur de liaison à l'amplificateur lymphoïde

Liste des abréviations

LRP	LDL-RelatedProtein
MDR	Résistance multidroque
MDSC	Cellules suppressives dérivées des myéloïdes
MMP10	Matrix metallproeinase 10
MMP2	Matrix matallproteinase 2
MSC	Cellules souches mésenchymateuses
NFκB	Facteur nucléaire-kappa B
NK	Natural killer
PDB	Protein Data Bank
PGE2	Prostaglandines
PM	Poids moléculaire
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RMSD	Root-Mean-Square Déviation
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
STAT	Transducteur/activateur de transcription
TAM	Macrophages associés aux tumeurs
TAN	Neutrophiles associés aux tumeurs
TCF	Facteur des lymphocytes T
TEM	Transition épithélio-mésenchymateuse
TGF	Facteur de croissance transformant
TNF	Tumornecrosis factor
VEGF	Vasculaire Endothelial Factor
VIH	Immunodéficience humaine

Introduction

Les cellules souches cancéreuses représentent un sous-groupe restreint mais essentiel de cellules tumorales, découvertes relativement récemment, et dont l'étude a profondément transformé notre compréhension du cancer. Ces cellules se distinguent par des caractéristiques uniques, notamment leur capacité d'auto-renouvellement et de division continue. Elles stimulent la croissance tumorale, favorisent l'apparition des métastases et maintiennent la diversité cellulaire au sein des tumeurs (Rycaj & Tang, 2015 ; Chu et al., 2024a). Ces propriétés leur confèrent une forte résistance aux traitements conventionnels tels que la radiochimiothérapie, tout en augmentant leur capacité de dissémination métastatique (Shibue & Weinberg, 2017). Il a été démontré que l'agressivité des CSCs est étroitement liée à un taux élevé de rechutes, à une dissémination métastatique accrue et à un mauvais pronostic, indépendamment du type de cancer concerné (Bakhshinyan et al., 2018).

Parallèlement, la β -caténine est une protéine multifonctionnelle clé, impliquée dans divers processus cellulaires fondamentaux (Liu et al., 2022). Initialement identifiée comme composant des jonctions adhérentes, elle s'est révélée être un acteur majeur de la signalisation cellulaire et du développement embryonnaire (Yu et al., 2021). Elle constitue l'effecteur central de la voie de signalisation Wnt, une cascade conservée au cours de l'évolution, où elle agit dans le noyau en tant que co-activateur transcriptionnel en association avec les facteurs de transcription de la famille TCF/LEF (T-cell factor/Lymphoid enhancer factor) (Zhang et al., 2020 ; Katoh, 2018). Ce complexe active l'expression de gènes cibles impliqués dans la prolifération cellulaire, la différenciation et la survie, tels que *c-Myc*, *Cycline D1* et *Axin2* (Delgado-Bellido et al., 2023). L'activité transcriptionnelle de la β -caténine est finement régulée par des modifications post-traductionnelles phosphorylation, ubiquitination, acétylation qui modulent sa stabilité, sa localisation intracellulaire et sa fonction (Bian et al., 2020). La compréhension de ces mécanismes a ouvert de nouvelles perspectives pour le développement de thérapies ciblées (Reya & Clevers, 2005).

Le delta-tocophérol (δ -tocophérol) est l'une des huit formes naturelles de la vitamine E, appartenant à la famille des tocophérols. Bien qu'il ait longtemps été négligé au profit de l' α -tocophérol, il suscite aujourd'hui un intérêt croissant pour ses propriétés biologiques distinctes (Gil Martínez et al., 2022). Plusieurs études récentes ont mis en évidence son potentiel anticancéreux, parfois supérieur à celui de l' α -tocophérol, notamment par des mécanismes d'action encore mal élucidés (Abraham et al., 2019a).

Introduction

Le docking moléculaire est une méthode computationnelle fondamentale en biologie structurale et en conception de médicaments (Pinzi & Rastelli, 2019). Elle permet de prédire l'orientation la plus favorable d'un ligand lorsqu'il se lie à une protéine cible, en modélisant les interactions au niveau atomique et en identifiant la conformation qui minimise l'énergie libre du système (Santos et al., 2019). Cette approche, en combinant précision structurale et analyse énergétique, constitue un outil essentiel pour comprendre les interactions biomoléculaires et explorer de nouvelles cibles thérapeutiques (Yazdani et al., 2022 ; Arjmand et al., 2022).

Dans ce contexte, la présente étude repose sur une approche de modélisation moléculaire par docking, visant à évaluer le potentiel du delta-tocophérol à interférer avec le complexe formé entre la bêta-caténine et les facteurs de transcription TCF/LEF, dans le but d'inhiber la voie de signalisation Wnt/ β -caténine, fréquemment hyperactivée dans les cellules souches cancéreuses, et ainsi limiter l'activation transcriptionnelle des gènes impliqués dans la progression tumorale.

Chapitre1. Revue de la littérature

1. Cellules souches cancéreuses

1.1. Historique

Le concept de CSCs a été formulé pour la première fois dans les années 1800 et trouve ses racines dans l'ouvrage de Rudolf Virchow *Cellular Pathologie* et dans un rapport de cas de Julius Cohnheim en 1875 (Vlashi and Pajonk, 2015), et il est possible de dater la première mention du rôle des cellules indifférenciées dans le cancer des années 1870, avec le débat entre Rudolf Virchow (1821-1902) et son élève Julius Cohnheim (1839-1884).

Entre 1801 et 1858, Johannes Müller avait décrit les tumeurs comme la continuation anormale du développement cellulaire embryonnaire sur la base de similitudes morphologiques (Chu et al., 2024). En 1877, Cohnheim a largement formulé sa théorie de l'origine embryonnaire du cancer, qui postule que l'origine du développement tumoral doit être attribuée à l'existence dans l'organisme de « restes embryonnaires » restés inutilisés au cours du développement. En 1907, Askanazy a utilisé le terme de cellules souches (*Stammzellen*) pour désigner ces cellules comme des restes embryonnaires qu'il convient d'éliminer aux premiers stades du développement et dont la maturation est retardée ou stoppée.

Ce n'est que dans les années 1960 et 1970 que de nouveaux travaux sur les tératocarcinomes (tumeurs malignes plus agressives que les tératomes et formées de cellules indifférenciées et de cellules différenciées des trois feuilletts germinaux embryonnaires) ont renouvelé, dans un contexte moderne différent, la question du rôle des cellules souches dans la genèse des cancers (Capp, 2019).

1.2. Définition

Les cellules souches cancéreuses sont souvent appelées cellules initiatrices du cancer (Guasch, 2017). Elles ont une longue durée de vie et génèrent une progéniture cellulaire tout au long de la vie (Makena et al., 2020a).

Les cellules souches cancéreuses sont une petite population de cellules tumorales solides qui ont la capacité de s'auto-renouveler et de se différencier, résistent aux médicaments et ont le potentiel de provoquer des tumeurs (Butti et al., 2019). Dans les tumeurs malignes, les CSCs peuvent s'auto-renouveler, développer une résistance aux stimuli externes et rester dormantes pendant de longues périodes (Zhou et al., 2023). Cela explique pourquoi certains cancers peuvent encore réapparaître après un traitement initial réussi, et c'est la raison pour laquelle de nombreux patients atteints de cancer connaissent un échec thérapeutique, même

Chapitre 1. Revue de la littérature

après avoir reçu une chimiothérapie efficace, une radiothérapie ou une résection chirurgicale sans tumeurs résiduelles (figure 1.1) (Zhou et al., 2023).

Les cellules initiatrices du cancer modifient le microenvironnement de la tumeur, favorisent la spécialisation cellulaire et encouragent la transition épithéliale-mésenchymateuse (TEM) (Hoque et al., 2023).

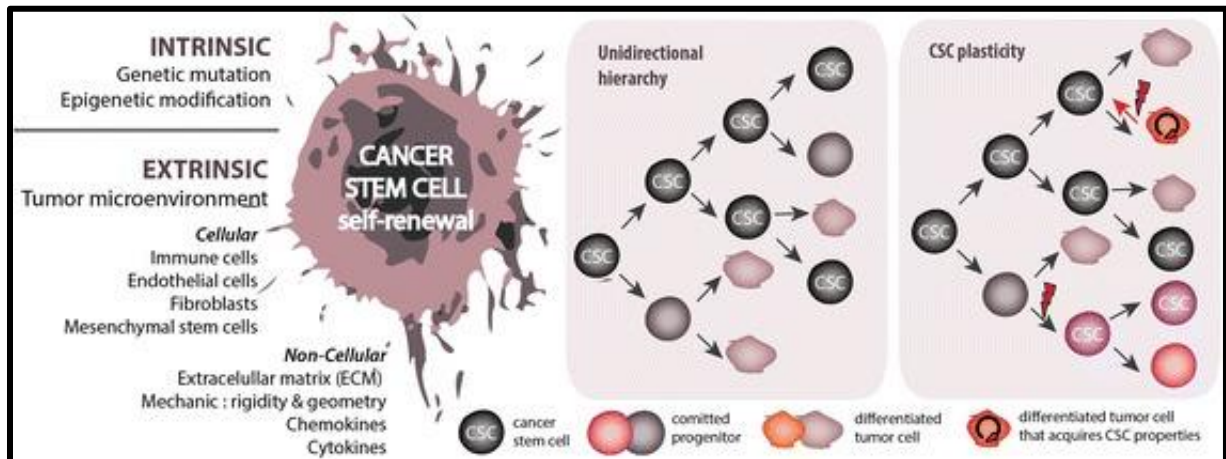


Figure 1.1. Origine hiérarchique des cellules souches cancéreuses (CSCs).

Ce modèle unidirectionnel suggère que seules les CSCs sont capables de générer la majeure partie de la tumeur, soit par division symétrique (auto-renouvellement), soit par division asymétrique (production de cellules différenciées). Cette organisation hiérarchique implique que les cellules différenciées ne peuvent pas redevenir des CSCs, excluant toute réversibilité du destin cellulaire.

1.3. Origine et localisation

Les cellules souches se divisent rarement dans des conditions physiologiques. Dans la moelle osseuse, seulement 10 % des cellules souches sont en phase de réplication, de pré-division ou de mitose en même temps, ce qui prouve que, malgré une activité proliférative illimitée, les cellules souches se divisent relativement rarement (**figure 1.2**). On pense que les CSCs peuvent se développer à partir de cellules souches normales ou de cellules progénitrices partiellement différenciées présentes dans une niche donnée, ou qu'elles peuvent provenir de cellules somatiques entièrement différenciées, de sorte que les CSCs manifestent un phénotype similaire à celui des cellules souches normales.

Cependant, la transformation d'une cellule souche normale en CSCs nécessite que quelques conditions soient remplies, notamment la perte du contrôle du cycle cellulaire et l'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques. Toh et al. ont souligné que les altérations épigénétiques (c'est-à-dire la méthylation de l'ADN, le remodelage de la chromatine et les modifications des histones) sont parmi les premiers événements favorisant la transition des cellules souches en CSCs (Walcher et al., 2020).

Chapitre1. Revue de la littérature

Depuis que les CSCs ont été identifiées pour la première fois, leur origine est restée un mystère. L'exposition à des substances toxiques, les mutations, les changements métaboliques, la plasticité cellulaire et la dédifférenciation ont été suggérés comme facteurs contribuant à l'origine des CSCs (Nimmakayala et al., 2019).

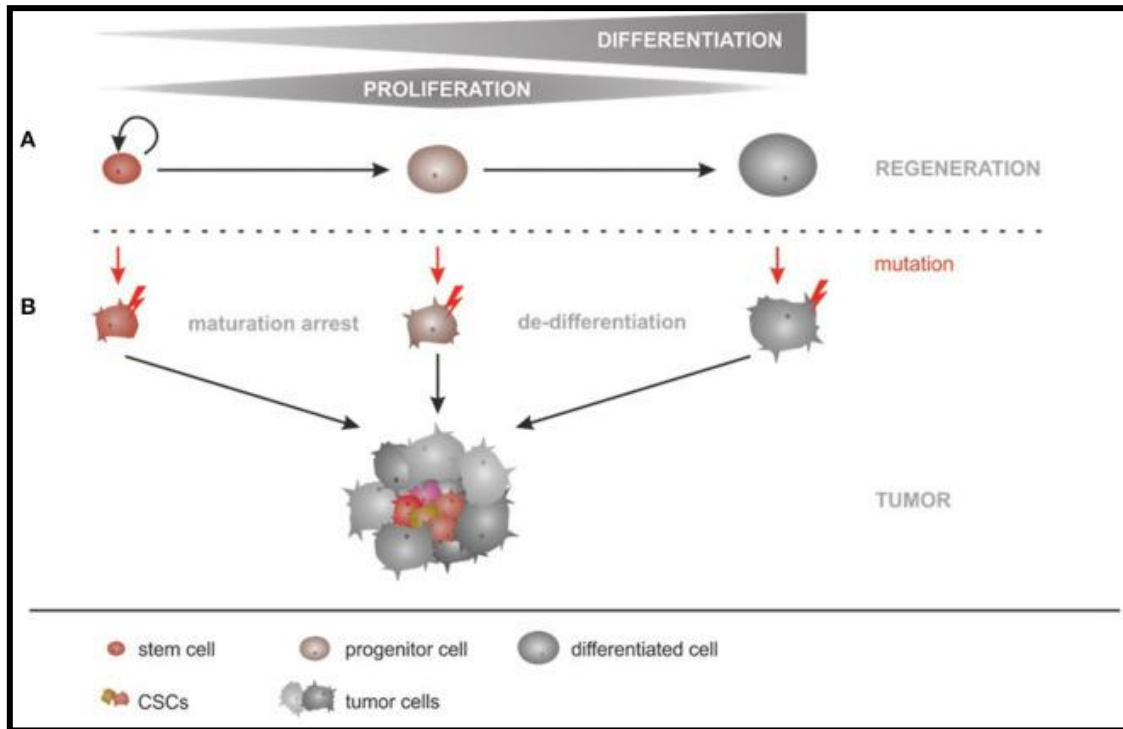


Figure 1.2. Origines hypothétiques des cellules souches cancéreuses au cours de l'initiation tumorale (Walcher et al., 2020).

Deux hypothèses principales sont proposées concernant la génération des CSCs. **(A)** Dans des conditions physiologiques, la prolifération et la différenciation des cellules souches résidentes des tissus adultes participent à la régénération et au maintien de l'homéostasie tissulaire. Ces cellules souches se divisent de manière asymétrique pour produire des cellules amplificatrices transitoires, caractérisées par un fort potentiel prolifératif. Ces dernières subissent ensuite une différenciation terminale, au cours de laquelle elles perdent leur capacité de division, contribuant ainsi à l'équilibre fonctionnel des organes. **(B)** Lors de la tumorigenèse, l'accumulation progressive de mutations (signalées ici en rouge) peut affecter les cellules différenciées, induisant une dédifférenciation vers un état plus immature. Par ailleurs, les cellules souches résidentes et leurs progéniteurs peuvent également acquérir des altérations génétiques favorisant une prolifération incontrôlée, indépendante de leur niche physiologique. Ces événements conduisent à l'émergence de tumeurs hétérogènes, au sein desquelles les CSCs partagent des caractéristiques phénotypiques spécifiques. De nombreux marqueurs associés aux CSCs ont été identifiés dans les cancers solides et hématologiques.

1.4. Identification et marqueurs

Les CSCs ont été identifiées pour la première fois en 1997 dans la leucémie myéloïde aiguë (LAM) par Bonnet et Dick (Kuşoğlu and Biray Avcı, 2019). Ces premières CSCs ont été caractérisées comme appartenant à une sous-population $CD34^+CD38^-$, phénotypiquement similaire aux cellules souches hématopoïétiques normales (Bonnet and Dick, 1997).

Chapitre1. Revue de la littérature

À ce jour, les marqueurs permettant d'identifier de manière précise les CSCs n'ont pas été complètement établis. Toutefois, plusieurs marqueurs de surface tels que le CD44, l'EpCAM et le CD133 ainsi que certains facteurs de transcription comme SOX2 et OCT4 ont été associés aux CSCs (Zhou et al., 2023).

Il est important de noter que ces marqueurs varient considérablement selon le type tumoral (voir Tableau 1.4). Dans le cas des tumeurs solides, les marqueurs les plus fréquemment retrouvés sont le CD133, le CD44 et le CD24 (Yadav and Desai, 2019).

Tableau 1.1. Phénotypes marqueurs de surface cellulaire de différents types de cancers.

Type de cancer	Marqueurs de surface
Leucémie lymphoïde aiguë	CD34+/CD19-, récepteur d'IL-3, CD33
Leucémie myéloïde aiguë	CD34+ /CD38-
Cancer du sein	CD44+ /CD24- /ESA+
Cancer de la vessie	CD44+; CD47+; CK5+
Cancer du cerveau	CD133+; BCRP1+; A2B5+; SSEA-1+
Cancer colorectal	CD133+ /CD44+
Cholangiocarcinome	CD133+ ;EpCAM+ ; CD24+
Cancer gastrique	CD133+/CD44+ (tumeur primaire) ; CD133+/CD44+/ALDH1+ (métastase)
Cancer du glioblastome	CD133+; Sox2+; Nestin+
Cancer de la tête et du cou	CD44+ /CD24+; BMI-1+
Cancer du foie	CD133+ /CD44+ ;EEpCAM+ ;CD90+
Cancer du poumon	CD166+ ;Sca+ /CD45- /Pecam- /CD34+
Myélome multiple	CD138+
Mélanome	CD20+
Lymphome non hodgkinien	ABCG2+
Carcinome du népharynx	CD44+ ; CD38+
Ostéosarcome	CD133+ ; CD117+ (c-Kit);Stro-1+
Cancer du pancréas	CD133+;CD44+ ;EpCAM+ ; CD24+
Cancer de la prostate	CD44+ /CD24-; CD166+; CD151+; p63+

1.5. Microenvironnement des cellules souches cancéreuses

Le microenvironnement tumoral (TME) est un écosystème complexe et dynamique, constitué d'une population hétérogène de cellules cancéreuses et de cellules non cancéreuses résidentes ou infiltrantes, principalement des leucocytes dont des lymphocytes et des macrophages associés aux tumeurs (TAM), des fibroblastes associés au cancer, des cellules endothéliales et des péricytes (Sistigu et al., 2020). Le TME est un processus biologique fondamental par lequel des cellules épithéliales perdent leurs caractéristiques spécifiques (polarité, adhérence cellulaire) et acquièrent des propriétés mésenchymateuses (mobilité, invasivité, plasticité). Ce phénomène joue un rôle clé dans plusieurs contextes physiologiques et pathologiques (Zavadil et al., 2008).

Les niches représentent des microenvironnements localisés au sein du TME. Les cellules présentes dans ces niches, notamment les CSCs, sécrètent des facteurs qui favorisent leur propre auto-renouvellement, induisent l'angiogenèse, et recrutent à leur tour des cellules immunitaires ou stromales. Ces cellules recrutées participent activement à la sécrétion de signaux supplémentaires qui renforcent l'invasion tumorale et les métastases (Oskarsson et al., 2014 ; Ye et al., 2014), comme résumé ci-dessous (Figure. 1.3) (Plaks et al., 2015).

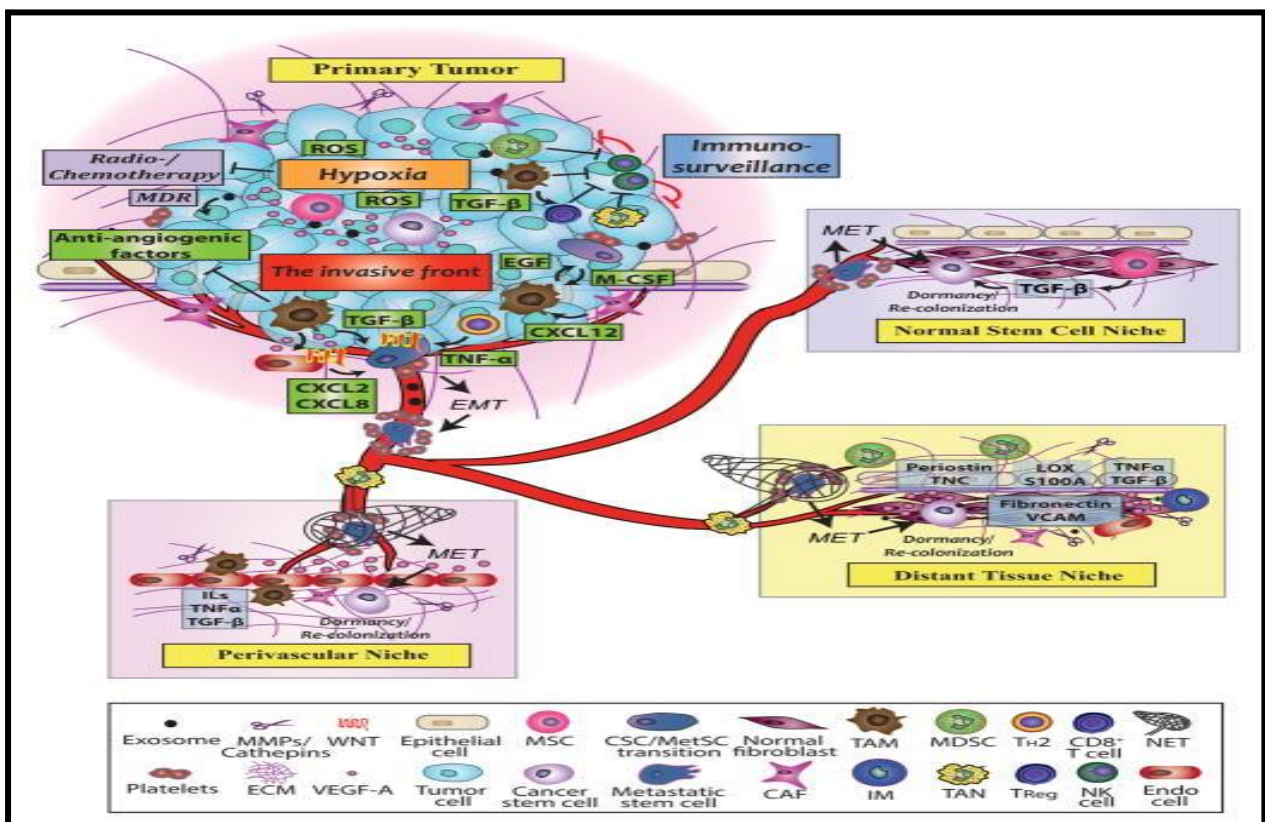


Figure1.3. Niches CSCs dans la tumeur primaire et les métastases.(Plaks et al., 2015).

Dans la tumeur primaire, l'hypoxie se développe au sein de la masse tumorale en raison d'une vascularisation altérée et les ROS augmentent. L'hypoxie et les ROS régulent à la hausse les voies de signalisation du stress des CSCs pour améliorer la survie des cellules cancéreuses et maintenir leur caractère souche. Dans le même

Chapitre 1. Revue de la littérature

temps, les MSC et les CSCs produisent des facteurs angiogéniques pour stimuler l'angiogenèse. Dans la tumeur primaire, diverses chimiokines et cytokines sont sécrétées pour recruter des MDSC, des TAM et des TAN. Ces cellules pro-tumorigènes et pro-métastatiques suppriment les fonctions cytotoxiques des cellules NK et des cellules T CD8⁺ et inhibent l'immunosurveillance. Les cellules Treg sont accumulées par les TAM pour réguler à la baisse davantage la cytotoxicité des cellules T. Les TAM, les CAF, les vaisseaux sanguins nouvellement générés et d'autres cellules stromales s'accumulent au niveau du front invasif. Les CAF sécrètent du M-CSF pour activer le commutateur pro-angiogénique des TAM. Les TAM suppriment l'expression des facteurs anti-angiogéniques et sécrètent du VEGF-A et du WNT pour favoriser l'angiogenèse. Le CXCL12 dérivé du CAF déclenche la boucle EGF-M-CSF dans laquelle les cellules cancéreuses stimulent les TAM à produire de l'EGF en sécrétant du M-CSF tandis que le récepteur EGF activé sur les CSCs augmente leur caractère invasif. En entrant en contact physique avec les plaquettes, les CSCs subissent une transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) et deviennent des MetSC. Au front invasif, WNT, NOTCH, TNF- α , TGF- β et d'autres cytokines sécrétées par le stroma tumoral soutiennent la survie des MetSC. Pendant ce temps, les TAM et les CSCs libèrent des exosomes pour préparer les sites métastatiques potentiels à la survie des cellules tumorales arrivantes, et diverses cellules stromales et facteurs libérés aident à établir des niches métastatiques à des sites distants. Les exosomes facilitent également la résistance multidrogue (MDR) dans les cellules tumorales. Dans les vaisseaux sanguins, les plaquettes entourent et empêchent les MetSC de mourir dans l'environnement hostile et étranger. Les amas de cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins sécrètent des membres de la famille M-CSF et EGF pour diriger les macrophages et les MetSC vers les sites de métastase. Après une extravasation et un ensemencement réussis des niches métastatiques, les MetSC subissent potentiellement une transition mésenchymateuse-épithéliale (MET) pour devenir des CSCs, qui peuvent devenir dormantes ou développer des métastases dans trois types de sites de niche métastatique.

Les CSCs peuvent détourner les niches de cellules souches normales établies par les MSC. La niche de cellules souches normales comporte divers facteurs comme le TGF- β et diverses cellules pour maintenir le caractère souche des CSC et soutenir leur survie. Dans la niche, les CSCs peuvent réguler à la hausse les voies EMT dans les cellules non tumorales environnantes et les transformer en CSCs pour aider davantage les CSCs à coloniser la nouvelle niche.

Les CSCs primaires peuvent également manipuler des niches tissulaires distantes pour créer une niche métastatique pour leur future arrivée. La tumeur primaire envoie du VEGF-A, du TGF- β , du TNF- α et du LOX, qui induisent l'expression de la protéine chimiotactique S100A et le remodelage de la matrice extracellulaire dans les sites métastatiques, ce qui crée la niche pré-métastatique. Les vaisseaux sanguins nouvellement formés expriment la fibronectine et le VCAM pour attirer les monocytes inflammatoires (IM) afin qu'ils sécrètent des MMP pour la croissance métastatique. Dans la niche, les intégrines facilitent la migration des CSCs arrivant, qui est maintenue par la périostine et le TNC régulent à la hausse tandis que le LOX et le S100A recrutent activement les MDSC pour favoriser la croissance métastatique.

Les CSCs initient leur croissance métastatique autour des capillaires sanguins créés par des niches périvasculaires enrichies en facteurs angiocrines comme le VEGF-A. Les TAN environnants améliorent également potentiellement la fixation des MetSC en produisant des pièges extracellulaires à neutrophiles (NET). Au fur et à mesure que la niche est établie, les CSCs recrutent des TAM, des CAF et d'autres cellules stromales pour établir les boucles paracrines afin de fournir aux CSCs du TNF- α , du TGF- β et des IL pour l'entretien des CSCs. Dans le même temps, les cellules stromales environnantes sécrètent des MMP et des cathepsines pour décomposer davantage la matrice extracellulaire, qui à son tour libère du TGF- β et divers facteurs de croissance comme le VEGF-A, pour permettre l'expansion tumorale.

1.6. Plasticité des cellules souches cancéreuses

De nombreuses recherches ont prouvé que les CSCs et les cellules non CSCs possèdent une plasticité et peuvent subir des transformations phénotypiques en réaction à des incitations adéquates (Batlle and Clevers, 2017).

La plasticité cellulaire augmente l'hétérogénéité des cancers et explique en partie l'origine indéterminée, le phénotype et la fonction des CSCs. Cela implique que les CSCs nouvellement formées peuvent acquérir divers marqueurs d'un type de cancer à un autre, voire au sein du même cancer spécifique, ce qui permet des ajustements cellulaires durables aux diverses conditions du TME (Najafi et al., 2019). La plasticité confère aux cellules souches cancéreuses la capacité de passer d'états phénotypiques prolifératifs à quiescents,

Chapitre1. Revue de la littérature

ce qui est essentiel non seulement pour la progression et l'invasion du cancer, mais également pour son initiation, sa rechute et sa résistance aux traitements (Luo et al., 2018).

Les CSCs sont orchestrées de manière spatio-temporelle (Lenos et al., 2018). Les interactions entre les signaux extrinsèques et intrinsèques peuvent provoquer des interconversions d'états tumorigènes faibles à élevés, et vice versa (Najafi et al., 2019). Par exemple, les signaux du TME, tels que le facteur de croissance transformant (TGF)- β , facilitent l'arrangement de la chromatine dans les non-CSCs pour activer des gènes comme ZEB1 (un régulateur majeur de l'EMT nécessaire à la préservation de la plasticité cellulaire, favorisant leur transition vers les CSCs).

Des niveaux élevés de TGF- β (TGF- β^{high}) stimulent la propagation de l'EMT vers les sites éloignés (métastases précoces), tandis que des niveaux faibles de TGF- β (TGF- β^{low}) déclenchent la transition mésenchymateuse-épithéliale (MET) pour soutenir l'auto-maintien sur les sites d'invasion (métastases tardives) (Lee et al., 2018).

La plasticité des CSCs est régulée par plusieurs conditions spécifiques au sein du microenvironnement tumoral (TME). Un TME inflammatoire peut stimuler les CSCs dans leur niche, favorisant leur expansion par la dédifférenciation de cellules non souches situées en dehors de cette niche (Varga and Greten, 2017). L'hypoxie constitue une autre caractéristique majeure du TME, souvent associée à une résistance accrue aux traitements anticancéreux (Lytle et al., 2018). Par ailleurs, l'acidité du TME contribue également à la plasticité en facilitant la conversion de cellules non-CSCs en CSCs (Lathia et al., 2011). Enfin, la plasticité métabolique, c'est-à-dire la capacité des cellules à reprogrammer leur métabolisme en fonction des contraintes environnementales, joue un rôle clé dans le maintien et l'adaptabilité des CSCs (Sancho et al., 2015).

1.7. Voies de signalisation des cellules souches cancéreuses

Dans les cellules souches cancéreuses, plusieurs voies de transduction du signal complexes sont dérégulées, notamment NOTCH, WNT, JAK/STAT, Hedgehog, TGF- β , PI3K/AKT, PPAR et NF- κ B. L'absence de régulation de ces voies de signalisation, normalement impliquées dans le maintien de l'homéostasie cellulaire, peut favoriser l'auto-renouvellement et une différenciation incontrôlée des CSCs, renforçant ainsi leurs propriétés tumorigènes (Sonawala et al., 2022). Dans certains contextes, des interactions entre ces différentes voies convergent pour moduler le phénotype cellulaire, contribuant à l'initiation tumorale, à la progression du cancer et à la résistance aux traitements (Matsui, 2016).

2. Protéine bêta-caténine

2.1. Découverte et définition

La β -caténine a été identifiée au début des années 1990, notamment par l'équipe de Rolf Kemler, qui a mis en évidence son interaction avec les cadhérines et son rôle dans l'adhésion cellulaire (Nagafuchi et al., 1991 ; Kemler, 1993). Par la suite, des chercheurs comme Paul D. McCrea ont approfondi l'étude des complexes β -caténine/cadhérines et leur implication dans les jonctions adhérentes (McCrea et Gumbiner, 1991). En parallèle, Hans Clevers et ses collaborateurs ont démontré le rôle central de la β -caténine dans la voie de signalisation Wnt, en tant que cofacteur de transcription régulant l'expression de gènes cibles impliqués dans la prolifération cellulaire et l'oncogenèse (Korinek et al., 1997 ; van de Wetering et al., 1997).

2.2. Structure de la bêta-caténine

La β -caténine humaine est composée de 781 acides aminés, avec un noyau structural central de 12 répétitions d'armadillo (résidus 138–664) et des régions N- et C-terminales intrinsèquement désordonnées (Wang et al., 2021). Chaque répétition d'armadillo est constituée de 40 acides aminés organisés en trois hélices α (Figure 1.5) (Yan et al., 2017). Dans la région N-terminale, la première répétition d'armadillo est structurellement unique et présente une hélice étendue avec un coude, formée par la fusion des hélices 1 et 2. Cette fusion crée une courbure du domaine armadillo, ce qui facilite la liaison des partenaires de la β -caténine, tels que l' α -caténine. La région C-terminale, qui se compose de l'hélice du domaine C-terminal de la β -caténine, est désignée comme l'hélice C. Les résidus hydrophobes des deuxième et troisième hélices de la douzième répétition armadillo sont étroitement coiffés par les chaînes latérales hydrophobes de l'hélice C. Avec la première répétition armadillo et la onzième répétition à l'extrémité C-terminale, l'hélice C contribue à la régulation transcriptionnelle en recrutant à la fois des effecteurs et des inhibiteurs (Yan et al., 2017).

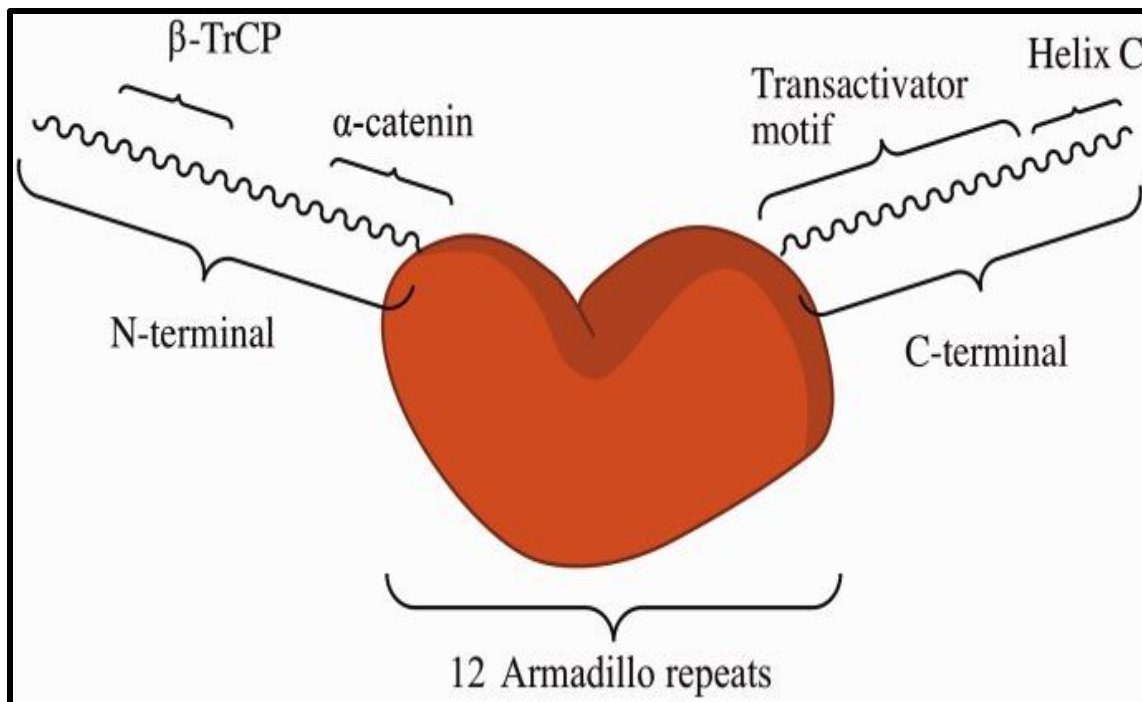


Figure 1.4. Structure de la β -caténine. Les répétitions centrales de l'armadillo et plusieurs motifs importants aux extrémités N et C sont représentés. (Une version couleur de cette figure est disponible dans la revue en ligne.)(Yan et al., 2017).

2.3. Rôle de la bêta-caténine

La β -caténine joue un rôle bien connu dans l'adhésion intercellulaire (Yan et al., 2017). Elle est également l'effecteur principal de la voie de signalisation canonique Wnt. La voie Wnt/ β -caténine constitue un réseau de signalisation hautement conservé qui orchestre les processus cellulaires fondamentaux, notamment la prolifération, la survie, la différenciation, la migration et le maintien des cellules souches (Takebe et al., 2015).

Les protéines Wnt jouent essentiellement un rôle paracrine via leur liaison à un récepteur complexe composé d'une protéine à sept domaines transmembranaires de la famille Frizzled (Fz) et d'une protéine apparentée aux récepteurs des LDL (Low-Density Lipoprotein), appelée LRP (LDL-Related Protein) (Rim et al., 2022). Une fois activé par la liaison extracellulaire de Wnt, le complexe Fz/LRP recrute, du côté intracellulaire, la protéine Dishevelled (Dsh ou Dvl), composée d'environ 650 acides aminés.

Dsh/Dvl permet ensuite le recrutement de la kinase GSK3 (Glycogen Synthase Kinase 3), qui a un double rôle : d'une part, elle phosphoryle la portion intracellulaire de LRP, et d'autre part, elle interrompt la phosphorylation de la β -caténine (Gao et al., 2023).

Chapitre1. Revue de la littérature

La cessation de la phosphorylation de la β -caténine empêche sa conjugaison à l'ubiquitine, ce qui la protège de la dégradation par le protéasome. La β -caténine peut alors s'accumuler dans le cytoplasme, puis migrer dans le noyau de la cellule cible des Wnt, où elle agit, en interaction avec d'autres facteurs de transcription, pour activer l'expression de gènes spécifiques (Li et al., 2022).

Cette voie de signalisation est représentée dans la Figure 1.5.

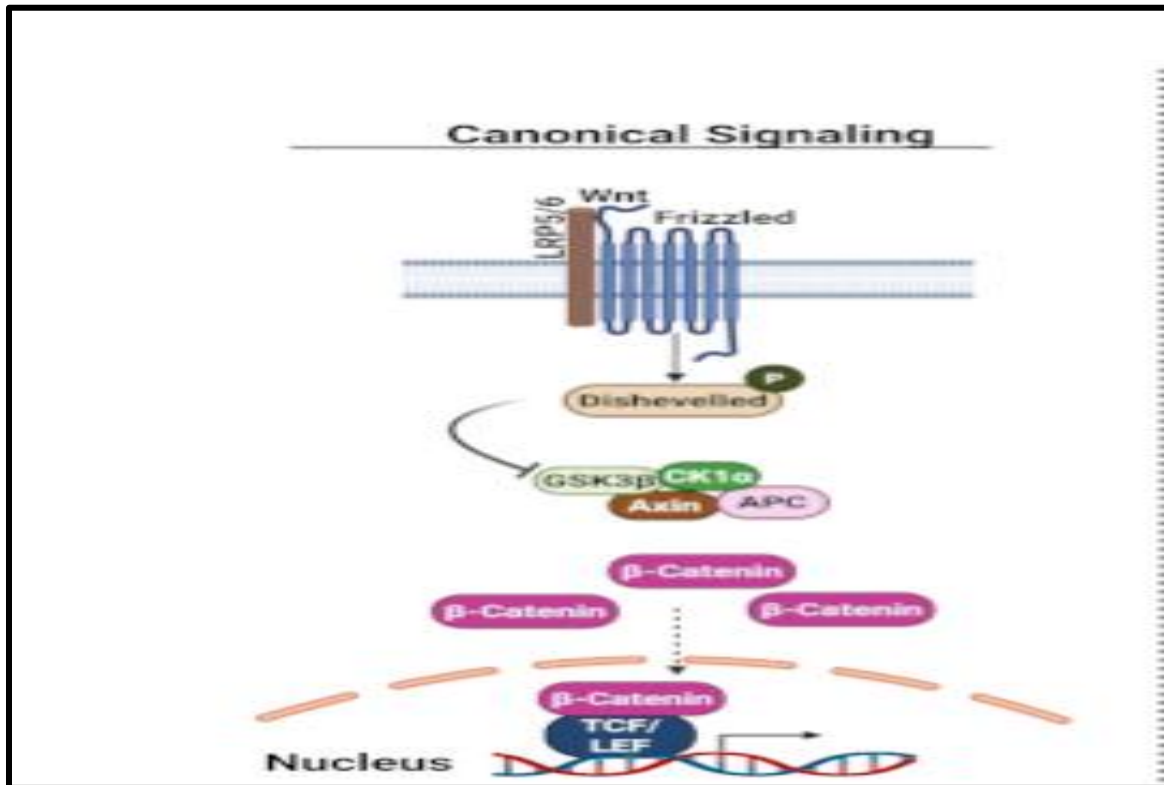


Figure 1.5. Voies de signalisation Wnt canoniques. LRP5/6; GSK3 β ; CK1 α ; APC; TCF/LEF (Opara et al., 2025).

2.4. Béta-caténine et les cellules souches cancéreuses

La signalisation Wnt/ β -caténine anormale est associée à la régulation de multiples cancers, et diverses recherches ont mis en évidence des connexions possibles entre la signalisation Wnt et les CSCs (Makena et al., 2020b). L'activation de cette voie varie selon le type tumoral. Des mutations dans les constituants de Wnt, comme celle d'Axin observée dans les cancers gastro-intestinaux, celle d'APC associée au cancer colorectal, ou encore la mutation de la β -caténine impliquée dans les cancers gastriques et hépatiques, sont à l'origine de certaines activations aberrantes de la voie Wnt (Yang et al., 2020).

Chapitre1. Revue de la littérature

La dysrégulation de la signalisation Wnt/ β -caténine dans les CSCs résulte généralement de mutations de perte de fonction dans les gènes APC ou AXIN1, ou de mutations activatrices de la β -caténine elle-même. Les CSCs présentent une activité Wnt significativement plus élevée que les cellules non-CSCs dans plusieurs tumeurs malignes, notamment les cancers colorectal, du sein, de l'estomac et du pancréas (Park et al., 2021). Cette stimulation accrue favorise plusieurs caractéristiques des CSCs : capacité d'auto-renouvellement, potentiel tumorigène, aptitude à la réparation de l'ADN, capacité à échapper au système immunitaire, et résistance aux traitements (Reya and Clevers, 2005).

Des recherches récentes ont mis en évidence des mécanismes spécifiques reliant la signalisation Wnt à la résistance aux traitements anticancéreux. Par exemple, des études sur des colosphères ont démontré que l'activation de la voie Wnt favorise la survie cellulaire via la régulation positive des protéines anti-apoptotiques Bcl-2 et survivine, conférant ainsi une résistance au 5-fluorouracile (5-FU) (Moreno-Londoño et al., 2023).

3. Docking moléculaire

3.1. Définition

La simulation de docking moléculaire est une approche informatique très répandue et bien établie. Elle est largement utilisée pour comprendre les interactions moléculaires entre une molécule organique naturelle, idéalement considérée comme un récepteur, telle qu'une enzyme, une protéine, de l'ADN ou de l'ARN, et une molécule organique ou inorganique, naturelle ou synthétique, considérée comme un ligand (Mohanty and Mohanty, 2023). L'objectif de l'amarrage ligand-protéine est de prédire le ou les modes de liaison dominants d'un ligand avec une protéine de structure tridimensionnelle connue (Morris and Lim-Wilby, 2008a).

Les méthodes d'amarrage sont aujourd'hui largement utilisées dans les milieux universitaire et industriel, et constituent un élément fondamental de tout projet de développement de médicaments (Arcon et al., 2021).

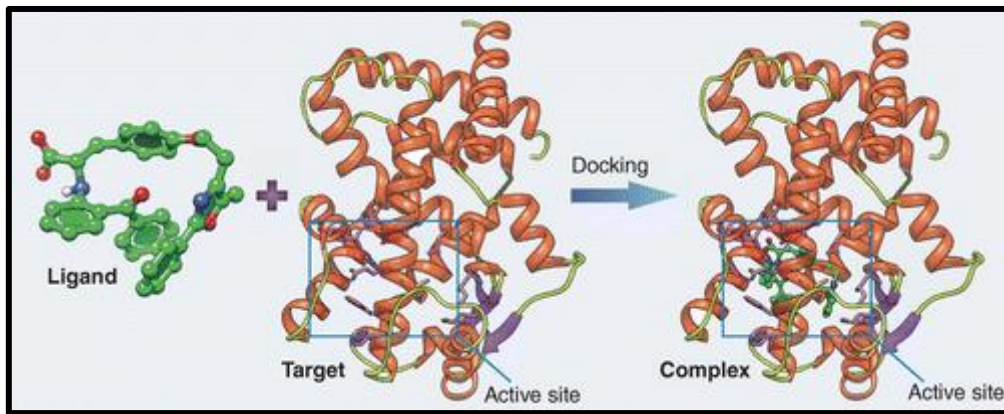


Figure 1.6. Principe du docking moléculaire : illustration de l'interaction entre une molécule (ligand) et une protéine (Target) au niveau de son site actif (Rectangle).

3.2. Types de Docking

L'étude de docking peut être classée en trois types : rigide, semi-flexible et flexible, selon le degré de flexibilité du récepteur et du ligand en interaction, comme le montre la Figure 1.9.(Mohanty and Mohanty, 2023).

Dans le cadre de l'amarrage rigide, la protéine et le ligand sont envisagés comme étant entièrement rigides, restreignant donc l'analyse aux degrés de liberté de translation et de rotation du ligand par rapport au récepteur (Matsuzaki et al., 2016). Cette simplification est comparable à l'étude d'un modèle de liaison « fixé », dans lequel ni le ligand ni le récepteur ne changent leur conformation suite à l'interaction (Kuder, 2024).

On utilise souvent le docking rigide pour l'amarrage de deux macromolécules, qu'il s'agisse de protéines ou de protéines/acides nucléiques structurés, lorsque les degrés de liberté sont trop nombreux pour permettre un échantillonnage conformationnel efficace dans un délai de calcul acceptable (Kadukova et al., 2020).

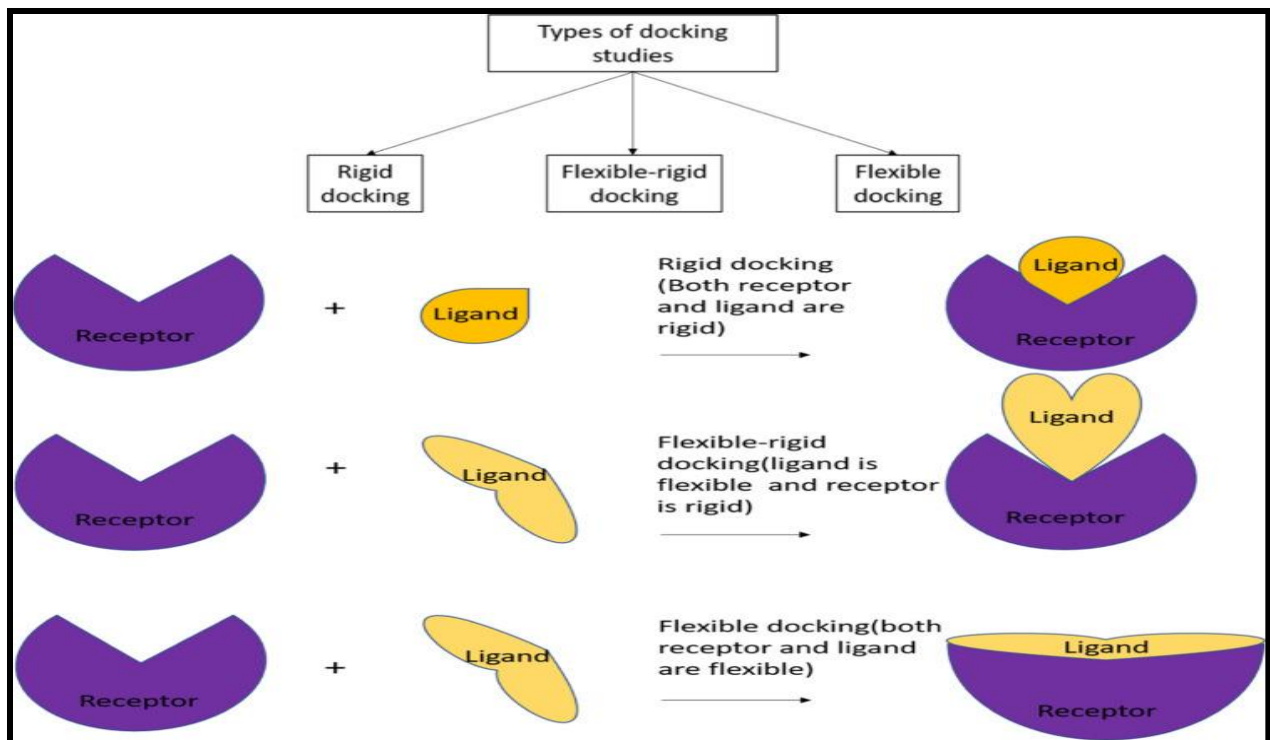


Fig.1.7. Différents types d'études docking basées sur la flexibilité des récepteurs/ligands.

3.2.1. Rigide

Dans le cadre de l'amarrage rigide, la protéine et le ligand sont envisagés comme étant entièrement rigides, restreignant donc l'analyse aux degrés de liberté de translation et de rotation du ligand par rapport au récepteur (Matsuzaki et al., 2016).

Cette simplification est comparable à l'étude d'un modèle de liaison « fixé », dans lequel ni le ligand ni le récepteur ne changent leur conformation suite à l'interaction (Kuder, 2024).

On utilise souvent le Docking rigide pour l'arrimage de deux macromolécules, qu'il s'agisse de protéines ou de protéines/acides nucléiques structurés, lorsque les degrés de liberté sont trop nombreux pour permettre un échantillonnage conformationnel efficace dans un délai de calcul acceptable (Kadukova et al., 2020).

3.2.2. Semi-flexible

L'approche semi-flexible est appropriée pour l'accrochage des macromolécules (récepteur) et des petites molécules (ligand), où le ligand est considéré comme flexible alors que le récepteur est traité comme une entité rigide (Huang et al., 2008). Durant cette procédure, la structure du récepteur reste stable alors que celle du ligand subit des modifications, ce qui

Chapitre1. Revue de la littérature

signifie que la longueur ou l'angle de liaison du ligand est intégré à l'ajustement de sa structure (Morris and Lim-Wilby, 2008b). Par conséquent, les modifications spatiales de cette conformation englobent la rotation et le déplacement total du ligand et de ses liaisons (Li et al., 2010).

3.2.3. Flexible

L'amarrage flexible autorise une modification libre de la conformation du ligand et du récepteur. Cette méthode est employée pour évaluer précisément la reconnaissance entre deux molécules, étant donné que cette simulation est plus précise et reflète de près la situation réelle d'accostage (Meng et al., 2011).

3.3. Outils

3.3.1. Récepteurs

Le récepteur est une entité protéique capable de se lier de manière spécifique à un ligand, une molécule déterminée. Des techniques spectroscopiques biomoléculaires, telles que la cristallographie par rayons X et la résonance magnétique nucléaire (RMN), ont joué un rôle primordial dans l'identification de plus de 100 000 structures protéiques tridimensionnelles, fournissant des informations cruciales concernant leur agencement (Scarpino et al., 2018). La Banque de données sur les protéines (Protein Data Bank, PDB) constitue la plus grande base internationale recensant les structures tridimensionnelles de protéines et d'acides nucléiques (Fanelli et Sullivan, 2023).

3.3.2. Ligand

Un ligand est une molécule qui s'attache de façon réversible à une macromolécule, comme une protéine ou un acide nucléique, dans le but de réaliser une fonction spécifique, telle que la stabilisation structurelle, la catalyse, l'ajustement de l'activité enzymatique ou la transmission du signal. Dans le contexte de l'amarrage moléculaire, le choix des ligands est essentiel en raison de la spécificité du site actif de la cible. Il est primordial d'envisager cette option afin d'éviter des essais moléculaires inutiles (Lam et al., 2018).

À l'heure actuelle, on dispose de deux approches pour déterminer la structure chimique d'un ligand spécifique : la première, généralement d'ordre commercial, repose sur des bases de données dédiées aux structures chimiques, communément appelées chimiothèques ou espaces chimiques. La seconde approche implique l'utilisation de ligands provenant de la PDB ou de publications scientifiques, qui peuvent être élaborés, optimisés et documentés sous différents formats (Rose et al., 2015).

3.3.3. Programmes de docking moléculaire

Après plusieurs décennies d'évolution, de nombreux programmes de docking moléculaire ont été développés à travers le monde, jouant un rôle central dans la recherche pharmaceutique et le développement de nouveaux traitements. La majorité de ces outils sont conçus pour simuler l'interaction entre de petites molécules (ligands) et des protéines (récepteurs), mais certains ciblent aussi les interactions protéine-protéine, protéine-ADN ou protéine-ARN. Ces logiciels ont initialement été mis au point par des laboratoires académiques et sont souvent accessibles gratuitement. Toutefois, lorsqu'une version améliorée ne présente que peu de défauts, elle peut être rachetée par une entreprise spécialisée et intégrée dans un logiciel commercial plus vaste (Pagadala et al., 2017). Parmi les programmes open source ou gratuits, on peut citer DOCK, AutoDock, AutoDock Vina, 3D-DOCK, LeDock, rDock, UCSF DOCK, Surflex (pour usage académique) et HEX. Quant aux solutions payantes, elles incluent notamment Glide, GOLD, MOE Dock, ICM-Dock, MCDOCK, Surflex-Dock, LigandFit et FlexX, entre autres (Chen et al., 2020c).

3.4. Principe de docking et fonctions de Scoring

Le docking et le scoring constituent deux phases cruciales et complémentaires de la simulation d'amarrage. Premièrement, le docking ou l'amarrage fait référence à l'opération de sélection et de positionnement d'un ligand dans le site actif d'une protéine, en précisant les conformations, les emplacements et les orientations possibles. Par la suite, le scoring, une technique mathématique, permettra d'évaluer la correspondance entre la protéine et le ligand afin de sélectionner et de classer la meilleure pose parmi toutes les poses proposées (Morris and Lim-Wilby, 2008c). Le score sert à mesurer le niveau de complexation du ligand avec son récepteur (Friesner et al., 2004). Dans l'ensemble, c'est une estimation de l'énergie libre liée à la transition de la protéine et du ligand de l'état non lié vers l'état lié. La thermodynamique se résume ainsi :

$$\Delta G = \Delta G_{\text{complexe}} - \Delta G_{\text{ligand}} - \Delta G_{\text{protéine}} \text{ (Pitera and Kollman, 2000).}$$

4. Vitamine E

4.1. Définition

La vitamine E est un nutriment essentiel découvert dans les années 1920. De nombreuses fonctions physiologiques de la vitamine E, notamment ses effets antioxydants, sont étudiées depuis près de cent ans (Miyazawa et al., 2019). La vitamine E est une vitamine liposoluble de la famille des tocots. Cette famille comprend quatre tocophérols et quatre tocotriénols (α , β , γ et δ). Les tocots jouent un rôle dans le maintien de la fluidité des membranes cellulaires. Il a été démontré que la vitamine E pourrait avoir de multiples effets médiés par la synthèse de l'oxyde nitrique endothéliale, notamment des effets vasculoprotecteurs, anti-inflammatoires et antifibrotiques (Donnelly et al., 2022).

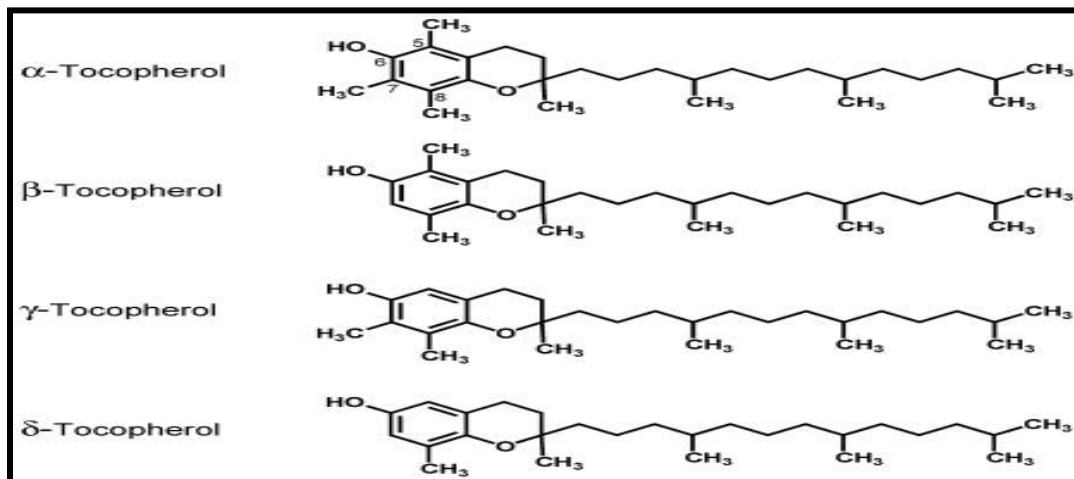


Figure 1.8. Structures chimiques des α -, β -, γ - et δ -tocophérols (Smolarek and Suh, 2011).

4.2. Structure chimique de la vitamine E

Généralement, la vitamine E est constituée d'un cycle chromanol et d'une chaîne latérale isoprénoïde ou phytyle. Les tocophérols possèdent une chaîne latérale longue et saturée, tandis que les tocotriénols se distinguent des tocophérols par la présence de doubles liaisons insaturées sur cette chaîne latérale (**Figure 1.9**). Ceci explique également la plus grande affinité des tocotriénols pour la membrane lipidique par rapport aux tocophérols (MohdZaffarin et al., 2020).

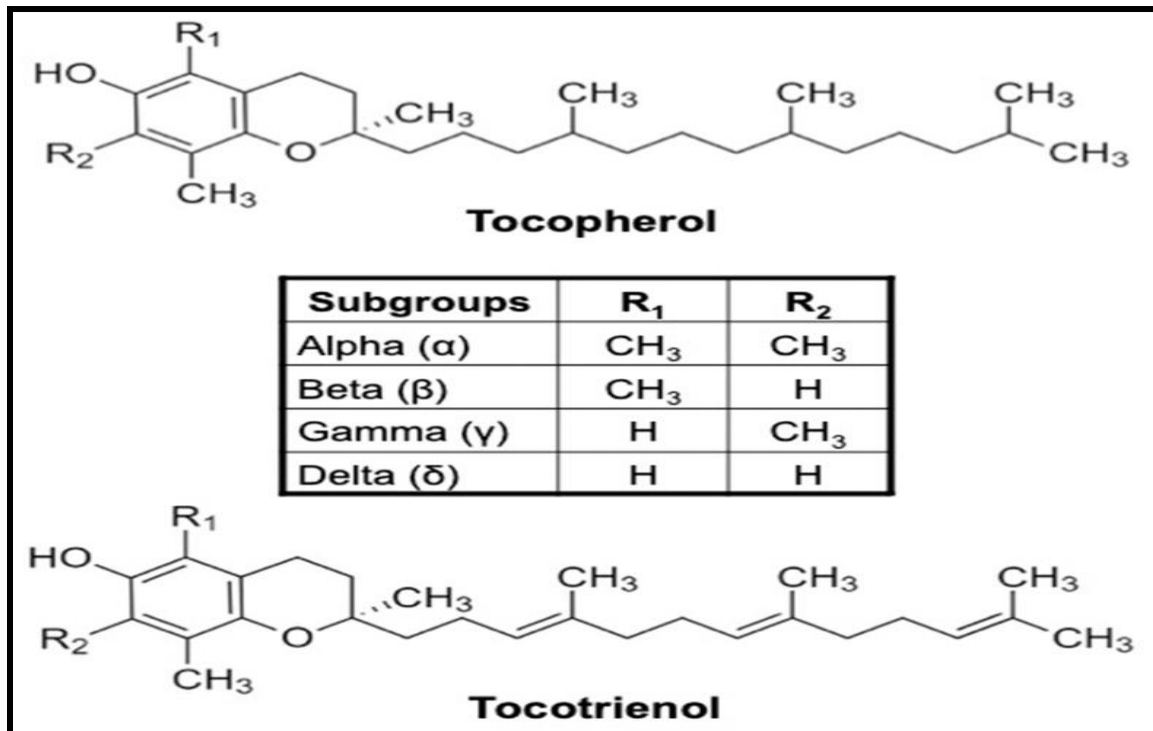


Figure1.9. Structures chimiques du tocophérol et du tocotriénol : Structures chimiques du tocophérol et du tocotriénol. Les différentes isoformes de la vitamine E sont déterminées en fonction de la présence et de la position des groupes méthyles sur les chaînes latérales du cycle chromanol (**Mohd Zaffarin et al., 2020**).

4.3. Structure chimique du delta-tocophérol

Les formes naturelles de vitamine E comprennent le (RRR)-αT, le β-tocophérol (βT), le γT et le δT, ainsi que le (R)-α-tocotriénol (αTE), le β-tocotriénol (βTE), le γTE et le δTE, qui possèdent tous un cycle chromanol et une chaîne latérale phytyle (Figure 1.10). Bien que les tocophérols aient une chaîne latérale saturée, les tocotriénols ont trois doubles liaisons sur la chaîne latérale. Toutes les formes de vitamine E sont des antioxydants lipophiles, car elles possèdent un groupe phénolique sur le cycle chromanol qui peut donner un atome d'hydrogène capable de piéger les radicaux peroxydes lipidiques (Jiang, 2017).

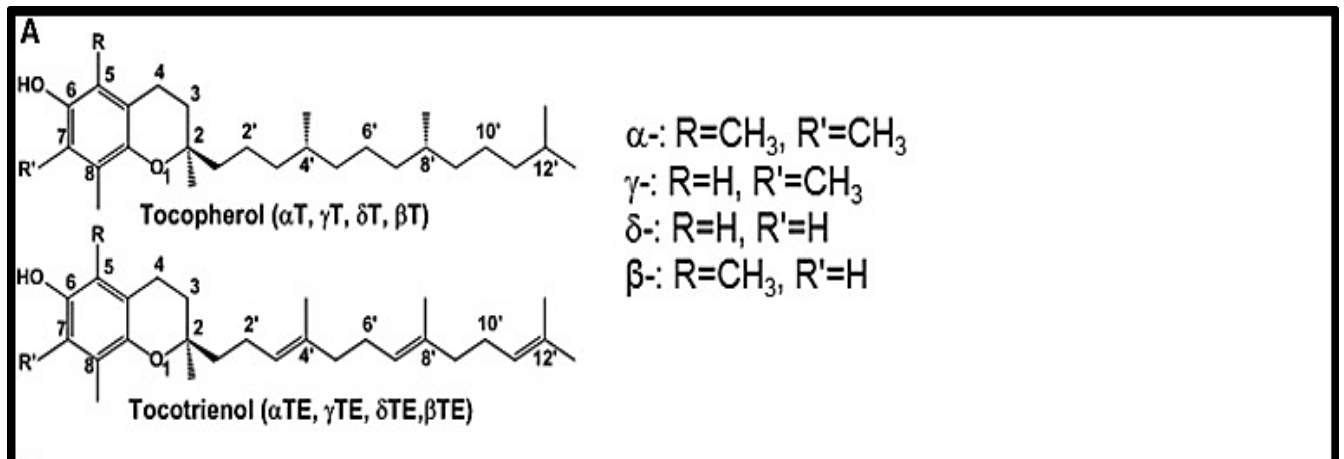


Figure 1.10. Structures chimiques des formes de la vitamine E et métabolisme de la vitamine E. (Jiang, 2017).

4.4. Sources alimentaires de vitamine E

L'organisme humain étant incapable de synthétiser la vitamine E, son apport repose exclusivement sur l'alimentation. Toutefois, les quantités et les formes spécifiques de vitamine E varient considérablement selon les sources alimentaires.

Les principales sources alimentaires sont les huiles végétales, notamment celles de soja, tournesol, maïs, noix, germe de blé, coton et palme, qui contiennent généralement plus de 50 mg de vitamine E pour 100 g, ce qui en fait des sources particulièrement riches (Lee & Han, 2018a). Les noix et graines oléagineuses constituent également d'excellentes sources.

Le δ -tocophérol est retrouvé en concentrations élevées dans l'huile de soja et l'huile de ricin, et en quantités moindres dans l'huile de germe de blé. Un mélange industriel de tocophérols, appelé γ -TmT, renfermant environ 58 % de γ -tocophérol, 24 % de δ -tocophérol, 13 % d' α -tocophérol et 0,5 % de β -tocophérol, peut être obtenu comme sous-produit du raffinage des huiles végétales (Smolarek & Suh, 2011a).

Tableau1.2. Aliments riches en Delta tocophérol.

Les aliments les plus riches en delta tocophérol	Mg/100g
Huile de tournesol	0.8
Germe de blé	27.1
Huile d'olive	0
Huile de soja	26.4
Palmiers	7.0
Noix de coco	0.6
Arachide	2.1
Mais	1.8

4.5. Bioactivités de la vitamine E

4.5.1. Fonction antioxydante

Les radicaux libres générés par le stress oxydatif jouent un rôle central dans le développement de nombreuses pathologies chroniques, notamment le cancer, l'athérosclérose et les maladies neurodégénératives.

Toutes les formes de vitamine E sont reconnues pour leurs propriétés antioxydantes essentielles.

En particulier, la vitamine E agit comme un puissant piègeur de radicaux peroxydes lipophiles, contribuant ainsi à protéger les molécules biologiques de la toxicité de l'oxygène (Jang & Kim, 2024).

4.5.2. Fonctions anticancéreuse

Au cours des trente dernières années, de nombreuses études épidémiologiques et cliniques ont exploré le lien entre la vitamine E et le risque de cancer (Huang et al., 2014 ; Abraham et al., 2019). Les résultats suggèrent que certaines formes de vitamine E, notamment les tocotriénols, exercent des effets antiprolifératifs, anti-angiogéniques, pro-apoptotiques et immunomodulateurs (Meganathan & Fu, 2016).

Parmi les tocophérols, le δ -tocophérol a particulièrement attiré l'attention en raison de ses effets bénéfiques dans plusieurs modèles de carcinogenèse expérimentale. Par ailleurs, un mélange de tocophérols, incluant une forte proportion de δ - et γ -tocophérols, a montré une activité anticancéreuse significative dans divers contextes précliniques, soutenant

l'hypothèse d'un rôle protecteur synergique de ces composés dans la prévention tumorale (Meganathan & Fu, 2016 ; Huang et al., 2014).

4.5.3. Fonctions anti-inflammatoire

La vitamine E exerce également des effets anti-inflammatoires notables, en influençant divers médiateurs impliqués dans la réponse immunitaire. Elle régule notamment l'activité de certaines enzymes pro-inflammatoires, telles que la cyclooxygénase (COX), responsable de la production de prostaglandines, notamment la PGE2 (Schubert et al., 2018).

La PGE2 est un puissant médiateur inflammatoire, impliqué dans plusieurs pathologies chroniques liées au vieillissement, telles que le cancer, l'arthrite et les maladies cardiovasculaires. Elle agit en modulant la prolifération et l'activation des lymphocytes T et des cellules NK (Natural Killer).

En outre, la vitamine E joue un rôle essentiel dans la modulation de l'inflammation chez les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Lee & Han, 2018b). Des études expérimentales ont montré qu'une augmentation significative de l'apport alimentaire en vitamine E permettait de restaurer les paramètres immunitaires altérés chez des animaux modèles atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), soulignant ainsi son potentiel thérapeutique dans les troubles immuno-inflammatoires liés au VIH/SIDA (Xiong et al., 2023).

4.5.4. Fonctions antiprolifératives

Selon plusieurs publications scientifiques, les γ - et δ -tocophérols ont démontré un potentiel significatif dans la réduction de l'inflammation et de la prolifération cellulaire, deux processus étroitement liés au développement tumoral (Smolarek & Suh, 2011b). Une étude menée par Xu (2017) a révélé que le γ -tocotriénol inhibait la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses HeLa (cancer du col de l'utérus). Cette action serait liée à une régulation positive de l'interleukine-6 (IL-6), combinée à une répression de l'expression des cyclines D3, de la protéine p16 et de la kinase CDK6, toutes impliquées dans la régulation du cycle cellulaire. Le δ -tocophérol, pour sa part, a montré une activité antiproliférative plus marquée que le γ -tocotriénol. Il agit non seulement en inhibant la croissance tumorale, mais aussi en réduisant les lésions de l'ADN et en induisant l'apoptose (Jiang, 2014). Ces effets sont attribués à plusieurs mécanismes moléculaires, incluant la suppression de l'activité de la cyclooxygénase-2 (COX-2), la modulation des récepteurs nucléaires, ainsi que la régulation des voies de signalisation dépendantes des œstrogènes via le récepteur ER α , notamment dans les cellules SKOV3 du cancer de l'ovaire (Feduniw et al., 2022). En outre, les tocotriénols (T3) sont capables d'inhiber plusieurs enzymes impliquées dans la progression

Chapitre1. Revue de la littérature

tumorale, de stimuler l'expression du gène suppresseur de tumeur P53, et de modifier le ratio Bax/Bcl-2 en faveur de l'apoptose (Miyazawa et al., 2009).

Chapitre 2. Matériel et Méthodes

Confidentiel

Chapitre 3. Résultats et discussion

Confidentiel

Chapitre 4. Conclusion

Confidentiel

Chapitre 5. Références

- Abraham, A., Kattoor, A.J., Saldeen, T., Mehta, J.L., 2019a. Vitamin E and its anticancer effects. *Crit Rev Food Sci Nutr* 59, 2831–2838. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1474169>
- Abraham, A., Kattoor, A.J., Saldeen, T., Mehta, J.L., 2019b. Vitamin E and its anticancer effects. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 59, 2831–2838. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1474169>
- Arjmand, B., Hamidpour, S.K., Alavi-Moghadam, S., Yavari, H., Shahbazbadr, A., Tavirani, M.R., Gilany, K., Larijani, B., 2022. Molecular Docking as a Therapeutic Approach for Targeting Cancer Stem Cell Metabolic Processes. *Front. Pharmacol.* 13, 768556. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.768556>
- Bakhshinyan, D., Adile, A.A., Qazi, M.A., Singh, M., Kameda-Smith, M.M., Yelle, N., Chokshi, C., Venugopal, C., Singh, S.K., 2018. Introduction to Cancer Stem Cells: Past, Present, and Future. *Methods Mol Biol* 1692, 1–16. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7401-6_1
- Batlle, E., Clevers, H., 2017. Cancer stem cells revisited. *Nat Med* 23, 1124–1134. <https://doi.org/10.1038/nm.4409>
- Bian, J., Dannappel, M., Wan, C., Firestein, R., 2020. Transcriptional Regulation of Wnt/ β -Catenin Pathway in Colorectal Cancer. *Cells* 9, 2125. <https://doi.org/10.3390/cells9092125>
- Bocci, F., Gearhart-Serna, L., Boareto, M., Ribeiro, M., Ben-Jacob, E., Devi, G.R., Levine, H., Onuchic, J.N., Jolly, M.K., 2019. Toward understanding cancer stem cell heterogeneity in the tumor microenvironment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116, 148–157. <https://doi.org/10.1073/pnas.1815345116>
- Bonnet, D., Dick, J.E., 1997. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 3, 730–737. <https://doi.org/10.1038/nm0797-730>
- Butti, R., Gunasekaran, V.P., Kumar, T.V.S., Banerjee, P., Kundu, G.C., 2019. Breast cancer stem cells: Biology and therapeutic implications. *Int J Biochem Cell Biol* 107, 38–52. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.12.001>
- Capp, J.-P., 2019. Cancer Stem Cells: From Historical Roots to a New Perspective. *J Oncol* 2019, 5189232. <https://doi.org/10.1155/2019/5189232>
- Chu, X., Tian, W., Ning, J., Xiao, G., Zhou, Y., Wang, Z., Zhai, Z., Tanzhu, G., Yang, J., Zhou, R., 2024a. Cancer stem cells: advances in knowledge and implications for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther* 9, 170. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01851-y>
- Chu, X., Tian, W., Ning, J., Xiao, G., Zhou, Y., Wang, Z., Zhai, Z., Tanzhu, G., Yang, J., Zhou, R., 2024b. Cancer stem cells: advances in knowledge and implications for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther* 9, 170. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01851-y>
- Delgado-Bellido, D., Zamudio-Martínez, E., Fernández-Cortés, M., Herrera-Campos, A.B., Olmedo-Pelayo, J., Perez, C.J., Expósito, J., de Álava, E., Amaral, A.T., Valle, F.O., Diaz, A.G., Oliver, F.J., 2023. VE-Cadherin modulates β -catenin/TCF-4 to enhance Vasculogenic Mimicry. *Cell Death Dis* 14, 135. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05666-7>
- Donnelly, J., Appathurai, A., Yeoh, H.-L., Driscoll, K., Faisal, W., 2022. Vitamin E in Cancer Treatment: A Review of Clinical Applications in Randomized Control Trials. *Nutrients* 14, 4329. <https://doi.org/10.3390/nu14204329>

- Fanelli, A., Sullivan, M.L., 2023. Tools for protein structure prediction and for molecular docking applied to enzyme active site analysis: A case study using a BAHD hydroxycinnamoyltransferase. *Methods Enzymol* 683, 41–79. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2022.10.004>
- Feduniw, S., Korczyńska, L., Górski, K., Zgliczyńska, M., Bączkowska, M., Byrczak, M., Kociuba, J., Ali, M., Ciebiera, M., 2022. The Effect of Vitamin E Supplementation in Postmenopausal Women-A Systematic Review. *Nutrients* 15, 160. <https://doi.org/10.3390/nu15010160>
- Friesner, R.A., Banks, J.L., Murphy, R.B., Halgren, T.A., Klicic, J.J., Mainz, D.T., Repasky, M.P., Knoll, E.H., Shelley, M., Perry, J.K., Shaw, D.E., Francis, P., Shenkin, P.S., 2004. Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *J Med Chem* 47, 1739–1749. <https://doi.org/10.1021/jm0306430>
- Fu, J.-Y., Htar, T.-T., De Silva, L., Tan, D.M.-Y., Chuah, L.-H., 2017. Chromatographic Separation of Vitamin E Enantiomers. *Molecules* 22, 233. <https://doi.org/10.3390/molecules22020233>
- Gao, Y., Chen, N., Fu, Z., Zhang, Q., 2023. Progress of Wnt Signaling Pathway in Osteoporosis. *Biomolecules* 13, 483. <https://doi.org/10.3390/biom13030483>
- Gil Martínez, V., Avedillo Salas, A., Santander Ballestín, S., 2022. Vitamin Supplementation and Dementia: A Systematic Review. *Nutrients* 14, 1033. <https://doi.org/10.3390/nu14051033>
- Graham, T.A., Ferkey, D.M., Mao, F., Kimelman, D., Xu, W., 2001. Tcf4 can specifically recognize beta-catenin using alternative conformations. *Nat Struct Biol* 8, 1048–1052. <https://doi.org/10.1038/nsb718>
- Guasch, G., 2017. [Animal models for the study of cancer stem cells]. *Bull Cancer* 104, 1064–1067. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.10.010>
- Hassan, M., Baig, A.A., Attique, S.A., Abbas, S., Khan, F., Zahid, S., Ain, Q.U., Usman, M., Simbak, N.B., Kamal, M.A., Yusof, H.A., 2021. Molecular docking of alpha-enolase to elucidate the promising candidates against *Streptococcus pneumoniae* infection. *Daru* 29, 73–84. <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00384-3>
- Hoque, S., Dhar, R., Kar, R., Mukherjee, S., Mukherjee, D., Mukerjee, N., Nag, S., Tomar, N., Mallik, S., 2023. Cancer stem cells (CSCs): key player of radiotherapy resistance and its clinical significance. *Biomarkers* 28, 139–151. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2022.2157875>
- Huang, H., He, Y., Cui, X.-X., Goodin, S., Wang, H., Du, Z.Y., Li, D., Zhang, K., Tony Kong, A.-N., DiPaola, R.S., Yang, C.S., Conney, A.H., Zheng, X., 2014. Potent Inhibitory Effect of δ -Tocopherol on Prostate Cancer Cells Cultured in Vitro and Grown As Xenograft Tumors in Vivo. *J. Agric. Food Chem.* 62, 10752–10758. <https://doi.org/10.1021/jf504058f>
- Huang, Z., Wong, C.F., Wheeler, R.A., 2008. Flexible protein-flexible ligand docking with disrupted velocity simulated annealing. *Proteins* 71, 440–454. <https://doi.org/10.1002/prot.21781>
- Jang, Y., Kim, C.Y., 2024. The Role of Vitamin E Isoforms and Metabolites in Cancer Prevention: Mechanistic Insights into Sphingolipid Metabolism Modulation. *Nutrients* 16, 4115. <https://doi.org/10.3390/nu16234115>
- Jiang, Q., 2022. Metabolism of natural forms of vitamin E and biological actions of vitamin E metabolites. *Free Radic Biol Med* 179, 375–387. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.11.012>

Chapitre5. Références bibliographiques

- Jiang, Q., 2017. Natural Forms of Vitamin E as Effective Agents for Cancer Prevention and Therapy. *Adv Nutr* 8, 850–867. <https://doi.org/10.3945/an.117.016329>
- Jiang, Q., 2014. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med* 72, 76–90. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035>
- Kadukova, M., Chupin, V., Grudin, S., 2020. Docking rigid macrocycles using Convex-PL, AutoDock Vina, and RDKit in the D3R Grand Challenge 4. *J Comput Aided Mol Des* 34, 191–200. <https://doi.org/10.1007/s10822-019-00263-3>
- Katoh, M., 2018. Multi-layered prevention and treatment of chronic inflammation, organ fibrosis and cancer associated with canonical WNT/ β -catenin signaling activation (Review). *Int J Mol Med* 42, 713–725. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3689>
- Katoh, Masuko, Katoh, Masaru, 2022. WNT signaling and cancer stemness. *Essays Biochem* 66, 319–331. <https://doi.org/10.1042/EBC20220016>
- Kuder, K.J., 2024. Docking Foundations: From Rigid to Flexible Docking, in: Kaczor, A.A. (Ed.), *Protein-Protein Docking, Methods in Molecular Biology*. Springer US, New York, NY, pp. 3–14. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3985-6_1
- Kuşoğlu, A., Biray Avcı, Ç., 2019. Cancer stem cells: A brief review of the current status. *Gene* 681, 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.09.052>
- Lam, P.C.-H., Abagyan, R., Totrov, M., 2018. Ligand-biased ensemble receptor docking (LigBEnD): a hybrid ligand/receptor structure-based approach. *J Comput Aided Mol Des* 32, 187–198. <https://doi.org/10.1007/s10822-017-0058-x>
- Lathia, J.D., Heddleston, J.M., Venere, M., Rich, J.N., 2011. Deadly teamwork: neural cancer stem cells and the tumor microenvironment. *Cell Stem Cell* 8, 482–485. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.04.013>
- Lee, C.-C., Lin, J.-C., Hwang, W.-L., Kuo, Y.-J., Chen, H.-K., Tai, S.-K., Lin, C.-C., Yang, M.-H., 2018. Macrophage-secreted interleukin-35 regulates cancer cell plasticity to facilitate metastatic colonization. *Nat Commun* 9, 3763. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06268-0>
- Lee, G.Y., Han, S.N., 2018a. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients* 10, 1614. <https://doi.org/10.3390/nu10111614>
- Lee, G.Y., Han, S.N., 2018b. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients* 10, 1614. <https://doi.org/10.3390/nu10111614>
- Lenos, K.J., Miedema, D.M., Lodestijn, S.C., Nijman, L.E., van den Bosch, T., Romero Ros, X., Lourenço, F.C., Lecca, M.C., van der Heijden, M., van Neerven, S.M., van Oort, A., Leveille, N., Adam, R.S., de Sousa E Melo, F., Otten, J., Veerman, P., Hypolite, G., Koens, L., Lyons, S.K., Stassi, G., Winton, D.J., Medema, J.P., Morrissey, E., Bijlsma, M.F., Vermeulen, L., 2018. Stem cell functionality is microenvironmentally defined during tumour expansion and therapy response in colon cancer. *Nat Cell Biol* 20, 1193–1202. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0179-z>
- Li, D., Sun, J., Zhong, T.P., 2022. Wnt Signaling in Heart Development and Regeneration. *Curr Cardiol Rep* 24, 1425–1438. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01756-8>

- Li, X., Li, Y., Cheng, T., Liu, Z., Wang, R., 2010. Evaluation of the performance of four molecular docking programs on a diverse set of protein-ligand complexes. *J Comput Chem* 31, 2109–2125. <https://doi.org/10.1002/jcc.21498>
- Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J., Niu, C., Li, Y., Zhang, X., Zhou, Z., Shu, G., Yin, G., 2022. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct Target Ther* 7, 3. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6>
- Luo, M., Shang, L., Brooks, M.D., Jiagge, E., Zhu, Y., Buschhaus, J.M., Conley, S., Fath, M.A., Davis, A., Gheordunescu, E., Wang, Y., Harouaka, R., Lozier, A., Triner, D., McDermott, S., Merajver, S.D., Luker, G.D., Spitz, D.R., Wicha, M.S., 2018. Targeting Breast Cancer Stem Cell State Equilibrium through Modulation of Redox Signaling. *Cell Metab* 28, 69-86.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.06.006>
- Lytle, N.K., Barber, A.G., Reya, T., 2018. Stem cell fate in cancer growth, progression and therapy resistance. *Nat Rev Cancer* 18, 669–680. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0056-x>
- Ma, X., Dai, L., Tan, C., Li, J., He, X., Wang, Y., Xue, J., Huang, M., Ren, J., Xia, Y., Wu, Q., Zhao, H., Chan, W.-Y., Feng, B., 2024. β -catenin mediates endodermal commitment of human ES cells via distinct transactivation functions. *Cell Biosci* 14, 96. <https://doi.org/10.1186/s13578-024-01279-5>
- Makena, M.R., Ranjan, A., Thirumala, V., Reddy, A.P., 2020a. Cancer stem cells: Road to therapeutic resistance and strategies to overcome resistance. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1866, 165339. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.11.015>
- Makena, M.R., Ranjan, A., Thirumala, V., Reddy, A.P., 2020b. Cancer stem cells: Road to therapeutic resistance and strategies to overcome resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1866, 165339. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.11.015>
- Maruyama, Y., Igarashi, R., Ushiku, Y., Mitsutake, A., 2023. Analysis of Protein Folding Simulation with Moving Root Mean Square Deviation. *J Chem Inf Model* 63, 1529–1541. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c01444>
- Matsui, W.H., 2016. Cancer stem cell signaling pathways. *Medicine (Baltimore)* 95, S8–S19. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004765>
- Matsuzaki, Y., Uchikoga, N., Ohue, M., Akiyama, Y., 2016. Rigid-Docking Approaches to Explore Protein–Protein Interaction Space, in: Nookaew, I. (Ed.), *Network Biology, Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*. Springer International Publishing, Cham, pp. 33–55. https://doi.org/10.1007/10_2016_41
- Meganathan, P., Fu, J.-Y., 2016. Biological Properties of Tocotrienols: Evidence in Human Studies. *IJMS* 17, 1682. <https://doi.org/10.3390/ijms17111682>
- Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., Cui, M., 2011. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr Comput Aided Drug Des* 7, 146–157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
- Miyazawa, T., Shibata, A., Sookwong, P., Kawakami, Y., Eitsuka, T., Asai, A., Oikawa, S., Nakagawa, K., 2009. Antiangiogenic and anticancer potential of unsaturated vitamin E (tocotrienol). *The Journal of Nutritional Biochemistry* 20, 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.09.003>
- Miyazawa, Taiki, Burdeos, G.C., Itaya, M., Nakagawa, K., Miyazawa, Teruo, 2019. Vitamin E: Regulatory Redox Interactions. *IUBMB Life* 71, 430–441. <https://doi.org/10.1002/iub.2008>

- Mohanty, M., Mohanty, P.S., 2023. Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems: a tutorial review. *Monatsh Chem* 1–25. <https://doi.org/10.1007/s00706-023-03076-1>
- Mohd Zaffarin, A.S., Ng, S.-F., Ng, M.H., Hassan, H., Alias, E., 2020. Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability. *Int J Nanomedicine* 15, 9961–9974. <https://doi.org/10.2147/IJN.S276355>
- Moreno-Londoño, A.P., Castañeda-Patlán, M.C., Sarabia-Sánchez, M.A., Macías-Silva, M., Robles-Flores, M., 2023. Canonical Wnt Pathway Is Involved in Chemoresistance and Cell Cycle Arrest Induction in Colon Cancer Cell Line Spheroids. *Int J Mol Sci* 24, 5252. <https://doi.org/10.3390/ijms24065252>
- Morris, G.M., Lim-Wilby, M., 2008a. Molecular docking. *Methods Mol Biol* 443, 365–382. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19
- Morris, G.M., Lim-Wilby, M., 2008b. Molecular Docking, in: Kukol, A. (Ed.), *Molecular Modeling of Proteins*, *Methods in Molecular Biology*. Humana Press, Totowa, NJ, pp. 365–382. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19
- Najafi, M., Mortezaee, K., Ahadi, R., 2019. Cancer stem cell (a)symmetry & plasticity: Tumorigenesis and therapy relevance. *Life Sciences* 231, 116520. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.05.076>
- Nikitha, R., Afeeza, K., Suresh, V., Dilipan, E., 2024. Molecular Docking of Seaweed-Derived Drug Fucoxanthin Against the Monkeypox Virus. *Cureus* 16, e58730. <https://doi.org/10.7759/cureus.58730>
- Nimmakayala, R.K., Batra, S.K., Ponnusamy, M.P., 2019. Unraveling the journey of cancer stem cells from origin to metastasis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 1871, 50–63. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2018.10.006>
- Omran, Z., Rauch, C., 2014. Acid-mediated Lipinski's second rule: application to drug design and targeting in cancer. *Eur Biophys J* 43, 199–206. <https://doi.org/10.1007/s00249-014-0953-1>
- Opara, J.K., Sanchez, S., Thomas, S.M., Anant, S., 2025. Natural products targeting cancer stem cells: a promising therapeutic approach. *Explor Drug Sci* 3, 1008106. <https://doi.org/10.37349/eds.2025.1008106>
- Park, S.-Y., Kim, J.-Y., Jang, G.-B., Choi, J.-H., Kim, J.-H., Lee, C.-J., Lee, S., Baek, J.-H., Park, K.-K., Kim, J.-M., Chang, H.J., Cho, N.-C., Nam, J.-S., 2021. Aberrant activation of the CD45-Wnt signaling axis promotes stemness and therapy resistance in colorectal cancer cells. *Theranostics* 11, 8755–8770. <https://doi.org/10.7150/thno.63446>
- Pinzi, L., Rastelli, G., 2019. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *Int J Mol Sci* 20, 4331. <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>
- Pitera, J.W., Kollman, P.A., 2000. Exhaustive mutagenesis in silico: multicoordinate free energy calculations on proteins and peptides. *Proteins* 41, 385–397.
- Plaks, V., Kong, N., Werb, Z., 2015. The cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells? *Cell Stem Cell* 16, 225–238. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.02.015>
- Ponnulakshmi, R., Vishnupriya, V., Mohan, S.K., Abilasha, S., Ramajayam, G., Vijayalakshmi, P., Rajalakshmi, M., Selvaraj, J., 2020. Molecular docking analysis of alkaloid compounds with beta-catenin towards the treatment of colon cancer. *Bioinformation* 16, 283–287. <https://doi.org/10.6026/97320630016283>
- Reya, T., Clevers, H., 2005. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature* 434, 843–850. <https://doi.org/10.1038/nature03319>

Chapitre5. Références bibliographiques

- Rim, E.Y., Clevers, H., Nusse, R., 2022. The Wnt Pathway: From Signaling Mechanisms to Synthetic Modulators. *Annu Rev Biochem* 91, 571–598. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-040320-103615>
- Rose, P.W., Prlić, A., Bi, C., Bluhm, W.F., Christie, C.H., Dutta, S., Green, R.K., Goodsell, D.S., Westbrook, J.D., Woo, J., Young, J., Zardecki, C., Berman, H.M., Bourne, P.E., Burley, S.K., 2015. The RCSB Protein Data Bank: views of structural biology for basic and applied research and education. *Nucleic Acids Research* 43, D345–D356. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1214>
- Rycaj, K., Tang, D.G., 2015. Cell-of-Origin of Cancer versus Cancer Stem Cells: Assays and Interpretations. *Cancer Res* 75, 4003–4011. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0798>
- Sancho, P., Burgos-Ramos, E., Tavera, A., Bou Kheir, T., Jagust, P., Schoenhals, M., Barneda, D., Sellers, K., Campos-Olivas, R., Graña, O., Viera, C.R., Yuneva, M., Sainz, B., Heeschen, C., 2015. MYC/PGC-1 α Balance Determines the Metabolic Phenotype and Plasticity of Pancreatic Cancer Stem Cells. *Cell Metab* 22, 590–605. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.015>
- Santos, L.H.S., Ferreira, R.S., Caffarena, E.R., 2019. Integrating Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations. *Methods Mol Biol* 2053, 13–34. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_2
- Scarpino, A., Ferenczy, G.G., Keserű, G.M., 2018. Comparative Evaluation of Covalent Docking Tools. *J Chem Inf Model* 58, 1441–1458. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00228>
- Schubert, M., Kluge, S., Schmölz, L., Wallert, M., Galli, F., Birringer, M., Lorkowski, S., 2018. Long-Chain Metabolites of Vitamin E: Metabolic Activation as a General Concept for Lipid-Soluble Vitamins? *Antioxidants* 7, 10. <https://doi.org/10.3390/antiox7010010>
- Shibue, T., Weinberg, R.A., 2017. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol* 14, 611–629. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.44>
- Sistigu, A., Musella, M., Galassi, C., Vitale, I., De Maria, R., 2020. Tuning Cancer Fate: Tumor Microenvironment's Role in Cancer Stem Cell Quiescence and Reawakening. *Front Immunol* 11, 2166. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02166>
- Smolarek, A.K., Suh, N., 2011a. Chemopreventive activity of vitamin E in breast cancer: a focus on γ - and δ -tocopherol. *Nutrients* 3, 962–986. <https://doi.org/10.3390/nu3110962>
- Smolarek, A.K., Suh, N., 2011b. Chemopreventive Activity of Vitamin E in Breast Cancer: A Focus on γ - and δ -Tocopherol. *Nutrients* 3, 962–986. <https://doi.org/10.3390/nu3110962>
- Sonawala, K., Ramalingam, S., Sellamuthu, I., 2022. Influence of Long Non-Coding RNA in the Regulation of Cancer Stem Cell Signaling Pathways. *Cells* 11, 3492. <https://doi.org/10.3390/cells11213492>
- Takebe, N., Miele, L., Harris, P.J., Jeong, W., Bando, H., Kahn, M., Yang, S.X., Ivy, S.P., 2015. Targeting Notch, Hedgehog, and Wnt pathways in cancer stem cells: clinical update. *Nat Rev Clin Oncol* 12, 445–464. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.61>
- Varga, J., Greten, F.R., 2017. Cell plasticity in epithelial homeostasis and tumorigenesis. *Nat Cell Biol* 19, 1133–1141. <https://doi.org/10.1038/ncb3611>

- Vlashi, E., Pajonk, F., 2015. Cancer stem cells, cancer cell plasticity and radiation therapy. *Semin Cancer Biol* 31, 28–35.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.07.001>
- Walcher, L., Kistenmacher, A.-K., Suo, H., Kitte, R., Dluczek, S., Strauß, A., Blandszun, A.-R., Yevesa, T., Fricke, S., Kossatz-Boehlert, U., 2020. Cancer Stem Cells-Origins and Biomarkers: Perspectives for Targeted Personalized Therapies. *Front Immunol* 11, 1280. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01280>
- Walters, W.P., 2012. Going further than Lipinski's rule in drug design. *Expert Opin Drug Discov* 7, 99–107. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.648612>
- Wang, Z., Li, Z., Ji, H., 2021. Direct targeting of β -catenin in the Wnt signaling pathway: Current progress and perspectives. *Med Res Rev* 41, 2109–2129. <https://doi.org/10.1002/med.21787>
- Xiong, Z., Liu, L., Jian, Z., Ma, Y., Li, H., Jin, X., Liao, B., Wang, K., 2023. Vitamin E and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *Nutrients* 15, 3301. <https://doi.org/10.3390/nu15153301>
- Xu, W., Mi, Y., He, P., He, S., Niu, L., 2017. γ -Tocotrienol Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis via the Mitochondrial Pathway in Human Cervical Cancer HeLa Cells. *Molecules* 22, 1299. <https://doi.org/10.3390/molecules22081299>
- Yadav, A.K., Desai, N.S., 2019. Cancer Stem Cells: Acquisition, Characteristics, Therapeutic Implications, Targeting Strategies and Future Prospects. *Stem Cell Rev and Rep* 15, 331–355. <https://doi.org/10.1007/s12015-019-09887-2>
- Yamaguchi, K., Nagatoishi, S., Tsumoto, K., Furukawa, Y., 2020. Discovery of chemical probes that suppress Wnt/ β -catenin signaling through high-throughput screening. *Cancer Sci* 111, 783–794. <https://doi.org/10.1111/cas.14297>
- Yan, M., Li, G., An, J., 2017. Discovery of small molecule inhibitors of the Wnt/ β -catenin signaling pathway by targeting β -catenin/Tcf4 interactions. *Exp Biol Med (Maywood)* 242, 1185–1197. <https://doi.org/10.1177/1535370217708198>
- Yang, L., Shi, P., Zhao, G., Xu, J., Peng, W., Zhang, J., Zhang, G., Wang, X., Dong, Z., Chen, F., Cui, H., 2020. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther* 5, 8. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0110-5>
- Yazdani, B., A.C. Wing, P., J. Enguita, F., Sirous, H., 2022. Identification of Novel Direct Small-Molecule Inhibitors against HIF-2A using Structure-based Virtual Screening and Molecular Dynamics Simulation. <https://doi.org/10.20944/preprints202202.0349.v1>
- Yu, F., Yu, C., Li, F., Zuo, Y., Wang, Y., Yao, L., Wu, C., Wang, C., Ye, L., 2021. Wnt/ β -catenin signaling in cancers and targeted therapies. *Signal Transduct Target Ther* 6, 307. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00701-5>
- Zhang, X., Wang, L., Qu, Y., 2020. Targeting the β -catenin signaling for cancer therapy. *Pharmacol Res* 160, 104794. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104794>
- Zhou, H., Tan, L., Liu, B., Guan, X.-Y., 2023. Cancer stem cells: Recent insights and therapies. *Biochem Pharmacol* 209, 115441. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115441>

