



République Algérienne Démocratique
Ministère de l'Enseignement Supérieures et de la Recherche Scientifique
Université SAAD DAHLEB de BLIDA

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire
Mémoire de fin d'étude réalisée en vue de l'obtention du diplôme MASTER II
Option: Biologie Moléculaire et Cellulaire

**Implication directe et indirecte de l'Hème oxygénase dans
l'installation et la progression du cancer du sein**

Présenté par :

DJOUABI Amira

KHETTAR Lamia

Soutenu le : 19/09/2021

Devant le jury :

Mme KANANE.A

MCB

USDB1

Examinatrice

Mme ZATRA

MCB

USDB1

Présidente

Mme KESKAS.S

MAA

USDB1

Promotrice

2020/2021

Remerciements

Avant tout nous remercions Dieu le tout puissant qui nous a éclairé les voies de la science et de la connaissance et de nous avoir donné la volonté et le courage de réaliser ce travail.

Nous tenons à remercier notre promotrice madame KESKAS Sabiha pour son accompagnement et ses précieux conseils tout au long de ce travail.

Nous remercions également les membres de jury qui ont accepté d'examiner et d'évaluer notre travail.

Nous tenons aussi à remercier vivement tous les enseignants qui ont participé à notre formation tout au long du cursus universitaire.

Nous remercions tous ceux et celles qui ont contribué de près ou du loin à l'élaboration de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à mes très chers parents qui ont fait de moi ce que je suis, les mots ne suffisent pas à les remercier sur leur soutien, confiance, présence, amour et pour tous les sacrifices qu'ils ont consenti pour mon instruction et mon bien être.

À mon cher frère qui m'a encouragé pour l'élaboration de ce travail par son influence positive.

À ma chère binôme : Amira

À mes camarades de promotion sans exception, en leur souhaitant plein de succès.

À toute la famille KHETTAR et BAZIZI.

Sans leur amour et soutien ce voyage aurait été difficile et voire même impossible.

Lamia.

Dédicaces

Je dédie ce travail

*A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse,
leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,*

*A mes chers frères, Mes tentes et Mes oncles pour leur appui et leur
encouragement,*

A ma chère binôme, Lamia pour son entente et sa sympathie.

A mes chères amies, Yasmine, Hanane et Mona.

*A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours
universitaire,*

A tous ceux qui m'aime

A tous ceux que j'aime

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de
votre soutien infailible,*

Merci d'être toujours là pour moi.

Amira.

Résumé

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes, représentant plus de 1 nouveau diagnostic de cancer sur 10 chaque année. C'est la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes dans le monde. Le diagnostic précoce du cancer du sein est l'une des meilleures approches pour prévenir cette maladie. Au cours de la dernière décennie, de grands progrès ont été réalisés dans la compréhension du cancer du sein ainsi que dans le développement de méthodes préventives.

L'hème oxygénase (HO-1) est connu pour métaboliser l'hème en biliverdine/bilirubine, monoxyde de carbone et fer ferreux, il a été suggéré de démontrer des effets cytoprotecteurs en réponse à diverses conditions liées au stress. L'HO-1 est communément considérée comme une molécule de survie, exerçant un rôle important dans la progression du cancer. Par ailleurs, son inhibition s'avère bénéfique dans un certain nombre de cancers. Cependant, de plus en plus d'études ont montré un côté sombre de cette enzyme catalytique puisqu'elle pourrait agir comme un médiateur essentiel dans l'induction de la ferroptose et jouer un rôle causal dans la progression de plusieurs maladies du sein, entre autres le cancer.

Dans ce travail, nous avons réalisé une méta-analyse dont l'objectif principal s'articulait autour de l'implication directe et/ou indirecte de l'hème oxygénase dans l'installation et la progression du cancer mammaire.

Les résultats suggèrent que les métabolites de l'hème par l'enzyme hème oxygénase Fer, CO et la bilirubine pourraient augmenter le risque du cancer du sein et favoriser son installation, ils pourraient être utilisés comme des biomolécules pour le diagnostic et des molécules cibles pour le traitement.

Mots clés : Cancer du sein, Hème oxygénase, Stress oxydatif, Nrf2/Keap1, Ferroptose

Abstract

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer in women, accounting for more than 1 in 10 new cancer diagnoses each year. It is the second leading cause of cancer death in women worldwide. Early diagnosis of breast cancer is one of the best approaches to preventing the disease. Over the past decade, great progress has been made in understanding breast cancer and in developing preventive methods.

Heme oxygenase (HO)-1 is known to metabolize heme to biliverdin/bilirubin, carbon monoxide and ferrous iron, and has been suggested to show cytoprotective effects against various stress-related conditions. HO-1 is commonly regarded as a survival molecule, exerting an important role in cancer progression and its inhibition is considered beneficial in a number of cancers. However, an increasing number of studies have shown a dark side of HO-1, in which HO-1 acts as an essential mediator in the induction of ferroptosis and plays a causal role in the progression of several diseases.

In this work we have conducted a literature review with the objective of determining the direct and indirect signaling pathways of heme oxygenase _1 in the development and progression of breast cancer.

The results suggest that the metabolites of heme by the enzyme heme oxygenase Iron, CO and bilirubin could increase the risk of breast cancer and promote its establishment; they could be used as biomolecules for diagnosis and target molecules for treatment.

Key words: Breast cancer, Heme oxygenase, Oxidative stress, Nrf2/Keap1, Ferroptosis

الملخص

سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطانات شيوعًا عند النساء، حيث يمثل أكثر من 1 من كل 10 تشخيصات جديدة للسرطان كل عام. إنه السبب الرئيسي الثاني لوفاة النساء بالسرطان في جميع أنحاء العالم. يعتبر التشخيص المبكر لسرطان الثدي من أفضل الطرق للوقاية من هذا المرض. على مدى العقد الماضي، تم قطع أشواط كبيرة في فهم سرطان الثدي وكذلك في تطوير الأساليب الوقائية.

من المعروف أن الهيم أوكسيجيناز يستقلب الهيم إلى البيلفيردين / البيليروبين وأول أكسيد الكربون والحديد ، وقد تم اقتراحه لإثبات التأثيرات الوقائية للخلايا ضد مختلف الظروف المرتبطة بالإجهاد. يُنظر إلى الهيم أوكسيجيناز عمومًا على أنه جزيء البقاء، ويلعب دورًا مهمًا في تطور السرطان، ويُعتقد أن تثبيطه مفيد في عدد من السرطانات. ومع ذلك ، فقد أظهرت المزيد الدراسات جانبًا مظلمًا منه حيث انه يلعب دورًا سببياً في تطور العديد من الأمراض.

في هذا العمل أجرينا دراسة ببليوغرافية هدفها تحديد مسارات الإشارات المباشرة وغير المباشرة لا نزييم أوكسي جيناز في تركيب وكذلك تطور سرطان الثدي.

تشير النتائج المتوصل إليها إلى أن مستقلبات الهيم او كسجيناز، البيلفيردين / البيليروبين وأول أكسيد الكربون والحديد يمكن ان تساهم في ارتفاع خطر الإصابة بسرطان الثدي وتشجع على إنشائه ، من جهة اخرى ثبتت استخداماتها كمادة حيوية للتشخيص أيضا كمواد مستهدفة للعلاج.

الكلمات المفتاحية : سرطان الثدي، الهيم أوكسيجيناز، Nrf2/Keap، Ferroptose ،القلق التأكسدي

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

| LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES | TITRES | PAGES |
|--|---|--------------|
| Figure 01 | Effet du stress oxydatif sur les premiers stades de tumorigenèse | 08 |
| Figure 02 | Mécanisme cytoprotecteur des sous-produits de HO-1 | 10 |
| Figure 03 | La biogenèse des miARN et leur rôle dans la régulation de l'expression de Nrf2... | 13 |
| Figure 04 | Domaine et fonction de Bach1 et Bach2 | 14 |
| Figure 05 | Régulation de Bach1 par l'hème et HO-1 | 15 |
| Figure 06 | Règlement sur les voies moléculaires de la ferroptose | 18 |
| Figure 07 | Association entre l'incidence du cancer du sein et les émissions de polluants atmosphériques. (a) Carbone monoxyde (CO); (b) Oxydes d'azote (NOx); (c) Dioxyde de soufre (SO2); et (d) les composés organiques volatils (COV) | 20 |
| Figure 08 | Comparaison entre les risques de cancer du sein des cohortes COP et non COP (comparaison) au cours du suivi | 21 |
| Figure 09 | Courbes dose-réponse pour les apports en fer alimentaire (A) et fer total(B) en relation avec le risque de cancer du sein | 22 |
| Figure 09 | Courbes dose-réponse pour l'apport en fer hémique (C) en relation avec le risque de cancer du sein | 22 |
| Figure 10 | Courbes dose-réponse pour la ferritine sérique/plasma (A) et (B) le fer en relation avec le risque de cancer du sein | 23 |
| Figure 11 | Dose-courbes de réponse pour les associations de fer total, de fer alimentaire, de fer hémique alimentaire et de fer non hémique alimentaire avec le risque de cancer du sein chez les femmes pré ménopausées et post ménopausées | 25 |

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

| | | |
|-----------|--|----|
| Figure 12 | Diagramme des associations entre les niveaux de bilirubine génétiquement prédit et le risque du cancer du sein (globalement, ER positif et ER négatif) | 26 |
| Figure 13 | Expression génique dans les tumeurs cliniques de stade II et III et dans le tissu mammaire normal | 28 |
| Figure 14 | Courbe de Kaplan-Meier montrant la SG à 5 ans chez les patientes atteintes d'un cancer du sein en fonction des taux de bilirubine totale | 29 |
| Figure 15 | Niveaux de la ferroportine1 analysés par immunohistochimie | 30 |
| Figure 16 | Des outils génétiques et pharmacologiques pour l'inhibition de HO-1 | 32 |
| Tableau I | Gènes exprimés de manière différentielle dans les tumeurs de stade clinique III (CSIII) et dans les tissus normaux | 27 |

LISTE DES ABREVIATIONS

Bach : Famille D'homologie BTB et CNC.

Bcl-2 : Lymphome à Cellules B-2.

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive.

BRCA : Cancer du Sein.

BSO: Buthionine Sulfoximine.

CAT: Catalase.

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ.

CHD8: Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 8.

c-IAP 2: Protéine D'apoptose 2.

CLIS : Carcinome Lobulaire In Situ.

CLS : Signal De Localisation Cytoplasmique.

Cm1 : Région Chromosomique1.

COP: Intoxication au CO.

COV: Composés Organiques Volatils.

CP : Cystéine-Proline.

Cul3 : Cullin 3.

CXCR4 : Récepteur De Chimiokine CXC De Type 4.

DFO: Deferoxamine.

EGFR : Récepteur Du Facteur De Croissance Epidermique.

ER : Récepteur Des Œstrogènes.

FAK: Focal Adherence Kinase 1.

LISTE DES ABREVIATIONS

Fer-1 : Ferrostatin.

Glut1 : Transporter de Glucose 1.

GPx : Glutathion Peroxydase.

GSH : Glutathion.

HER2 : Récepteur 2 Du Facteur de Croissance Epidermique Humain.

HIF-1 α : Facteur 1 α Inductible Par L'hypoxie.

HK2 : Hexokinase 2.

HMGA2 : Groupe à Haute Mobilité AT-hook 2.

HMOX-1/HO-1 : Hème Oxygénase 1.

Hsp32: Choc Thermique 32.

Keap1: Protéine Associée A L'ech De Type Klech1.

LDH : Lactate Déshydrogénase.

LFT : Liver Fonction Test.

MCT4 : Transporteur de Moncarboxylate 4.

MLC: Modulator of Volume-Regulated Anion Channel Current 1.

MMP: Métalloprotéinases Matricielle-1.

NADPH: Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.

Nrf2: Nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2.

OR : Rapport de Cotes.

PI3Kinase: Phosphoinositides 3- Kinases.

PR : Récepteur de la Progestérone.

RKIP: Raf kinase inhibitor protein.

ROCK: Rho-Associated Coiled-Coil-Cotenant Protein Kinase 1.

LISTE DES ABREVIATIONS

ROS: Reactive Oxygen Species.

RSL3: RAS-Selective Lethal.

SMRT: Single-Molecule Real-Time.

SOD: Superoxyde Dismutase.

SUMO: Small Ubiquitin-Like Modifier-1.

TNBC: Triple Negatif Breast Cancer.

TNM: Tumor, Nodes, Metastases.

TXN: Thioredoxine.

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

xCT: Transporteur de Cystine/Glut

Introduction

| | | |
|-------|---|----|
| | Chapitre I : Rappels Bibliographiques | |
| 1 | Epidémiologie | 3 |
| 2 | Facteur du risque | 3 |
| 3 | Classification histologique | 3 |
| 4 | Classification moléculaire | 4 |
| 5 | Classification TNM | 4 |
| 6 | Classification SBR | 5 |
| 7 | Stress oxydant | 6 |
| 7.1. | Antioxydants | 6 |
| 7.2. | Stress oxydant et cancer | 7 |
| 8 | L'hème oxygenase-1 (<i>HMOX-1/HO-1</i>) | 9 |
| 8.1 | Rôle de l'hème oxygénase | 10 |
| 8.2 | Mécanismes de régulation de l'hème oxygénase | 12 |
| 8.2.1 | Nrf2 | 12 |
| 8.2.2 | Bach1 et Bach2 | 14 |
| 9 | Ferroptose | 17 |
| | Chapitre II : Résultats Et Discussion | 20 |
| 1 | Implication directe des métabolites de l'hème oxygénase dans l'installation du cancer du sein | 20 |
| 1.1 | Implication du monoxyde de carbone dans le cancer du sein | 20 |
| 1.1.1 | Impact de l'intoxication au monoxyde de carbone sur le risque de cancer du sein | 21 |
| 1.2 | Implication du fer dans le cancer du sein | 22 |
| 1.2.1 | Apport en fer et risque du cancer du sein | 22 |
| 1.2.2 | Statut en fer corporel et risque de cancer du sein | 23 |
| 1.2.3 | Apport en fer chez les femmes pré ménopausées, ménopausées et risque de cancer du sein | 24 |

TABLE DES MATIERES

| | | |
|-----|--|----|
| 1.3 | Implication de la bilirubine dans le cancer du sein | 26 |
| 2. | Marqueurs moléculaires | 27 |
| 2.1 | L'Hème oxygénase est un marqueur moléculaire dans le cancer du sein stade III | 27 |
| 2.2 | Marqueur moléculaire de la bilirubine dans le cancer du sein | 28 |
| 2.3 | Le fer un comme marqueur dans le cancer du sein | 29 |
| 3 | Approche thérapeutique | 30 |
| 3.1 | Inhibition génétique de l'expression de HO-1 par les ARN interférences et CRISPR/Cas | 30 |
| 3.2 | Le monoxyde de Carbone, un agent thérapeutique dans le cancer du sein | 33 |
| 3.3 | Le ciblage du métabolisme du fer pour traiter le cancer du sein | 33 |
| | Conclusion | 34 |
| | Références bibliographiques | 35 |

Introduction

L'hème oxygénase-1 (HO-1) est une enzyme antioxydante impliquée dans les réponses cellulaires au stress oxydatif et module les lésions cellulaires (Chiang et al., 2018). Il a été démontré qu'elle régule les processus liés à la progression des cancers tels que l'initiation, l'angiogenèse, l'invasion ainsi que la résistance à la chimiothérapie et à la radiothérapie. À cet égard, il a été prouvé que HO-1 présente un double effet avec une activité antitumorale ou pro tumorale, ce qui est vérifié dans le cas des cancers mammaires (Jozkowicz et al., 2007; Bahmani et al., 2011).

En revanche, une expression accrue de HO-1 dans les cellules tumorales peut augmenter la mort cellulaire dans de nombreux cancers (Leineweber and Fraley, 2021).

L'HO-1 est une enzyme clé catalysant la réaction de dégradation de l'Hème, produit de la biliverdine, du monoxyde de carbone et du fer. Son rôle protecteur au sein des cellules est conforté par plusieurs études de recherches (Leineweber and Fraley, 2021). Par ailleurs, la surexpression de cette dernière par les cellules tumorales, met en lumière sa face sombre (Podkalicka et al., 2018).

La régulation du fer et des ROS ainsi que leur homéostasie, sont sous le contrôle de HO-1. Cette dernière a un rôle crucial dans la ferroptose. La ferroptose est une mort cellulaire nouvellement identifiée, dépendante de la peroxydation du fer et des lipides. Le rôle critique de HO-1 dans le métabolisme de l'hème en fait un candidat important pour médier les effets protecteurs ou néfastes via l'induction de la ferroptose (Chiang et al., 2018).

L'expression de *HMOX1* et d'autres gènes antioxydants est régulée par la liaison du facteur de transcription NRF2 (Nuclear factor erythroid-derived 2 related factor 2) à un élément activateur agissant en *cis* connu sous le nom d'élément de réponse antioxydant (ARE). Nrf2 est principalement régulé par keap1 (Kelch Like ECH Associated Protein 1), un adaptateur de substrat pour une ubiquitine ligase E3 contenant Cul3. Les facteurs de transcription Bach1 et Bach2 agissent comme des antagonistes de Nrf2, en compétition pour se lier à ARE.

L'objectif de cette présente recherche bibliographique reposerait sur la mise en exergue du rôle directe et/ou indirecte de l'HO-1, et ce dans l'installation ainsi que la progression du processus tumoral dans les cellules mammaires, et éventuellement, la recherche de nouvelles voies de signalisation médiées par ses métabolites à savoir, la bilirubine, le monoxyde de carbone ainsi que le Fer.

Le travail entrepris se présente en deux parties majeures :

La première partie, aborde des généralités sur le cancer du sein, les principales causes du stress oxydatif, ainsi que ses principaux acteurs de défense entre autres l'hème oxygénase, on traite conjointement le fonctionnement de ladite enzyme et son implication dans le déclenchement de certains processus physiologiques tels que la ferroptose.

La deuxième partie, traite certains résultats obtenus, étayant l'implication des métabolites de l'hème oxygénase dans le processus tumoral, et confortant ainsi leur adoption comme marqueurs moléculaires diagnostiques voire même comme cibles thérapeutiques.

1. Epidémiologie :

Le cancer est un problème majeur de santé publique, selon l'organisation mondiale de la santé il constitue la deuxième cause de décès dans le monde à l'origine de 8,8 millions de décès en 2015. Près d'un décès sur 6 dans le monde est dû au cancer (Fouhi et al., 2020) Le nombre de nouveaux cas devrait passer à plus de 27 millions d'ici 2030 (Bardou et al., 2018).

Le cancer du sein est la principale cause de décès chez les femmes âgées de 20 à 50 ans, avec quelques différences géographiques. L'incidence annuelle de la maladie augmente tandis que la mortalité associée diminue régulièrement (Iacoviello et al., 2021).

L'incidence du cancer du sein dans les pays développés est plus élevée, tandis que la mortalité relative est la plus élevée dans les pays moins développés. L'éducation des femmes est suggérée dans tous les pays pour un dépistage et un traitement précoces. Les plans de contrôle et de prévention de ce cancer doivent être une priorité élevée pour les décideurs en matière de santé. De plus il est nécessaire de sensibiliser davantage aux facteurs de risque et à la détection précoce dans les pays moins développés (Ghoncheh et al., 2016).

2. Facteurs du risque

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle, on distingue :

- Des facteurs démographiques : l'âge et le sexe.
- Des facteurs reproductifs : la ménarche, la ménopause, les grossesses et le cycle menstruelle ovulatoire.
- Des facteurs hormonaux : les contraceptifs et traitements hormonaux post ménopausiques (Kamińska et al., 2015).
- Des facteurs héréditaires : Prédispositions génétiques et antécédents familiaux.
- Des facteurs de style de vie : la consommation d'alcool, l'activité physique, l'obésité et le tabagisme.
- Des facteurs environnementaux : la pollution, les radiations et le statut socioéconomique (Momenimovahed and Salehiniya, 2019).

3. Classification histologique

Tous les carcinomes du sein, à la fois invasifs et non invasifs, sont classés en fonction de leur aspect histologique et / ou cytologique (Fabbri et al., 2008).

A. Carcinome du sein non invasif (in situ)

1. Carcinome canalaire in situ(CCIS) : Comédon, Cribiform, Micropapillaire, Papillaire et Solide.

2. Carcinome lobulaire in situ(CLIS) :

B. Carcinome du sein invasif : canalaire, lobulaire, canalaire / lobulaire, mucineux (colloïde), tubulaire, médullaire et papillaire (Malhotra et al., 2010).

4. Classification moléculaire

La taxonomie moléculaire du cancer du sein basée sur les techniques d'immunohistochimies est la plus importante et la plus informative à ce jour pour la prise en charge clinique en pratique courante ("Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know - Pathology"), (Al-thoubaity, 2020).

En se basant sur le sous typage moléculaire du cancer du sein, les chercheurs ont pu classer le cancer du sein humain en quatre types : luminal, HER2 positif, basal et normal (Al-thoubaity, 2020).

Par la suite le type luminal a été devisé en deux sous-types : luminal A ([ER+], [PR+], [HER2-]) et luminal B ([ER+], [PR+], [HER2+]). Le type luminal A est caractérisé par son bas grade, et un meilleur pronostic par rapport au type luminal B.

5. Classification TNM

T signifie tumeur.il décrit la taille de la tumeur principale (primitive). Il indique aussi si la tumeur a envahi d'autres parties de l'organe atteint de cancer ou des tissus entourant l'organe. T est habituellement classé de 1 à 4. Un numéro plus élevé signifie que la tumeur est plus grosse. Cela peut aussi vouloir dire que la tumeur est développée plus en profondeur dans l'organe ou les tissus voisins ("Stadification du cancer - Société canadienne du cancer," n.d).

N signifie ganglions lymphatiques. Il décrit la propagation du cancer aux ganglions lymphatiques entourant l'organe.N0 signifie que le cancer ne s'est propagé a aucun ganglion lymphatique voisin. N1, N2 ou N3 signifie que le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques.N1à N3 peuvent aussi révéler le nombre de ganglions lymphatiques qui sont atteint par le cancer ainsi que leur taille et leur emplacement.

M signifie métastases. Il décrit la propagation du cancer à d'autres parties du corps par le sang ou le système lymphatique. **M0** signifie que le cancer ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps. **M1** signifie que le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps.

On emploie parfois les lettres minuscules **a**, **b** ou **c** pour indiquer une subdivision des catégories relatives à la tumeur, aux ganglions lymphatiques ou aux métastases afin de les rendre plus spécifiques (T1a par exemple). On ajoute « **is** » après **T** (**Tis**) pour indiquer un carcinome in situ.

5.1. Types de Classification TNM

On peut donner aux tumeurs cancéreuses solides un stade clinique et un stade pathologique.

Le stade clinique est établi avant le traitement. Il se base sur les résultats d'examens et de tests, comme les examens d'imagerie, effectués lorsqu'on détecte le cancer (diagnostic). Les médecins choisissent souvent le traitement en fonction du stade clinique. On indique le stade clinique par un « **c** » minuscule devant les lettres TNM dans certains rapports médicaux(“Stadification du cancer - Société canadienne du cancer,” n.d.).

Le stade pathologique se base sur les résultats de tests et d'examens effectués quand on détecte le cancer et sur ce qu'on apprend sur le cancer lors de la chirurgie et de l'observation du tissu enlevé par chirurgie. Il offre plus d'informations sur le cancer que le stade clinique. On indique le stade pathologique par un « **p** » minuscule devant les lettres TNM dans le rapport de pathologie.

Les stades clinique et pathologique d'un cancer peuvent être différents. Lors d'une chirurgie par exemple, le médecin peut observer le cancer dans une région où il n'avait pas été révélé par l'examen d'imagerie, alors le stade pathologique risque d'être plus élevé.

6. Classification par grade SBR (Scarf Bloom Richardson) :

Est un facteur pronostique important dans le cancer du sein, elle se base sur trois caractéristiques différentes de cellules de la tumeur avec un score de 1 à 3(Amat et al., 2002).

- A. Formation des tubules (pourcentage de la tumeur qui est formé de structures tubulaires).
- B. Pléomorphisme nucléaire (degré de changement de la taille et la forme du noyau des cellules tumorales).
- C. Fréquence des mitoses (nombre des cellules qui se divisent).

Il faut additionner chacun de ces scores et le total ainsi obtenu, qui varie entre 3 et 9 permet de déterminer quel est le grade de la tumeur (Razali, 2018).

7. Stress oxydant

Le stress oxydatif est un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par des réactions métaboliques dépendant de l'oxygène et la production d'antioxydants. Le stress oxydatif peut résulter d'une production excessive de ROS, d'une insuffisance de la capacité antioxydante, ou d'une combinaison des deux (Chifman et al., 2017).

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont un groupe de petites molécules avec un électron non apparié ou plus sur leur couche externe ce qui leur confère une forte réactivité, et une courte durée de vie (Hecht et al., 2016). Ces dernières sont connues par leur caractéristique paradoxale, leur surproduction cause de nombreuses lésions au sein de la cellule au niveau de l'ADN, protéines et lipides. comme peuvent être des facteurs clés dans le développement de plusieurs pathologies telles que: les maladies cardiovasculaires, neurodégénératives et cancer (Hecht et al., 2016).

Par contre lorsque leur production est modérée et contrôlée entraîne une oxydation réversible des molécules environnantes (Migdal and Serres, 2011), et assure la régulation de diverses fonctions cellulaires et processus biologiques, y compris le métabolisme, la transcription / traduction de gènes par un phénomène appelé «le contrôle redox des gènes», la motilité, division/différenciation cellulaire, agissent aussi comme des molécules de signalisation et modulent diverses réponses cellulaires (Kattoor et al., 2017 ; Bensakhria, 2018; Benhar, 2020).

Les espèces réactives oxygénées sont représentées par deux groupes :

- Radicalaires : anion superoxyde ($O_2^{\bullet -}$), hydroxyle (OH^{\bullet}), et peroxyde (RO^{\bullet})
- Non radicalaires : acide hypochloreux ($HOCl$), ozone (O_3), l'oxygène singulet (1O_2), et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Hecht et al., 2016).

7.1. Antioxydants

Le corps renferme un système de défense antioxydant complexe qui repose sur des antioxydants endogènes enzymatiques et non enzymatiques. Ces molécules contrecarrent les radicaux libres pour résister à leurs effets néfastes sur les biomolécules vitales et finalement sur les tissus corporels (Ighodaro and Akinloye, 2018).

CHAPITRE I: RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Les fonctions anti oxydantes impliquent une diminution du stress oxydatif, des mutations de l'ADN, des transformations malignes, ainsi que d'autres paramètres de dommages cellulaires (Pisoschi and Pop, 2015).

Parmi les enzymes anti oxydantes les plus importantes et indispensables dans l'ensemble de la stratégie de défense des antioxydants on a : la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPX), la NADP(H) déshydrogénase quinone 1 (NQO1) et l'hème oxygénase 1 (HO-1) (Ighodaro and Akinloye, 2018).

7.2. Stress oxydant et cancer

Plusieurs études confirment que le stress oxydatif peut avoir une relation fondamentale avec les maladies physiopathologiques humaines. Le stress oxydatif est connu par ses dommages à la molécule d'ADN, altère les voies de signalisation et régule la progression de divers cancers, notamment ceux du sein, du poumon, du foie, du côlon, de la prostate, des ovaires et du cerveau (Saha et al., 2017 ; Thanan et al., 2015).

Les ROS sont considérés à la fois comme des initiateurs et des promoteurs, car ils agissent comme des agents d'entraînement de mutation et peuvent également interférer avec les voies de signalisation. Le stimulus permanent pour la prolifération est une caractéristique commune dans les cellules tumorales et est généralement associé à l'activation constitutive des voies de signalisation liées à la croissance cellulaire (Hecht et al., 2016).

Les cellules cancéreuses présentent une homéostasie redox aberrante, mais alors que les ROS sont pro-tumorigènes, l'hyperprolifération des cellules tumorales s'accompagne d'une production élevée de ROS. Cependant elles sont adaptées pour se développer dans des conditions où cette charge oxydante éloigne l'équilibre redox d'un état réduit; les cellules tumorales y parviennent en augmentant leur statut antioxydant pour optimiser la prolifération induite par ROS, tout en évitant les seuils ROS qui déclencheraient la sénescence, l'apoptose ou la ferroptose.

Pour prévenir ces effets cytotoxiques des ROS, de nombreux oncogènes augmentent également l'expression du facteur nucléaire érythroïde 2 lié au facteur 2 (NRF2), qui diminue les niveaux de ROS et stimule la tumorigenèse. De même, le NRF2 offre non seulement une protection contre les cancérigènes chimiques, mais augmente également la progression du cancer en défendant les cellules cancéreuses contre les dommages causés par les ROS et l'ADN (figure 01) (Saha et al., 2017).

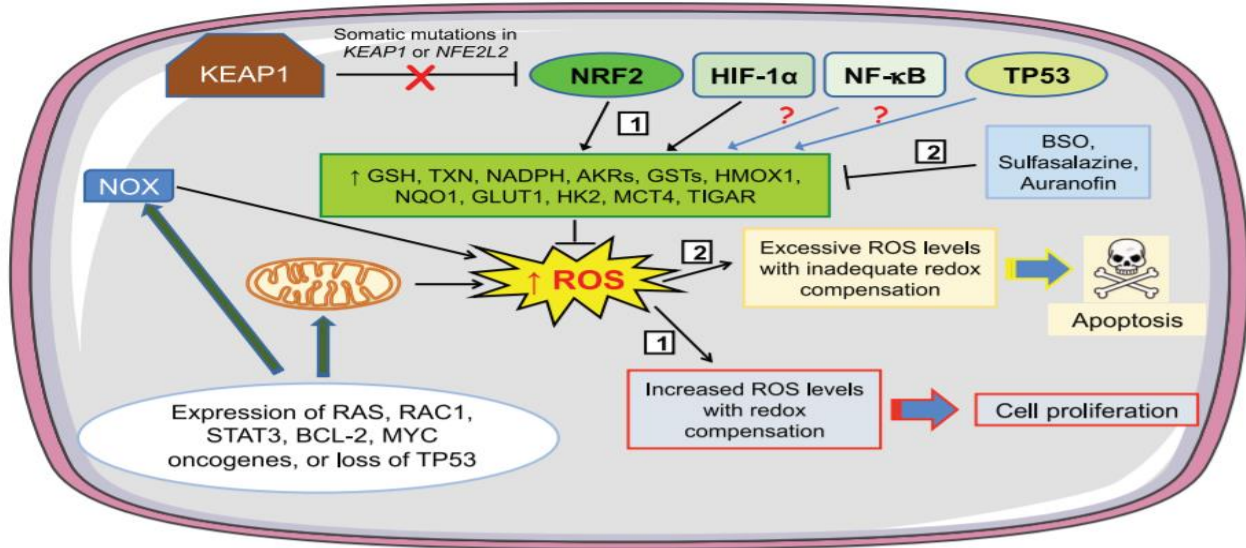


Figure 01 : Effet du stress oxydatif sur les premiers stades de tumorigenèse (Hayes et al., 2020).

La figure 01 décrit comment l'effet des ROS sur la prolifération et l'apoptose des cellules préneoplasiques lors de l'initiation de la tumorigenèse.

Au cours des premiers stades de la tumorigenèse, l'activation des oncogènes entraîne une augmentation des taux intracellulaires de ROS dans les lésions adénomateuses néoplasiques précoces.

Pour bénéficier des avantages prolifératifs associés à l'élévation des ROS, sans succomber à l'apoptose, les cellules hébergeant des oncogènes activés augmentent leur capacité antioxydante. Ceci a lieu suite à la stimulation de la transactivation des gènes codant pour les enzymes

antioxydantes détoxifiantes, notamment celles dépendantes du GSH et TXN (1). Souvent, ce réajustement de l'oxydoréduction entraîne une perte ou une atténuation de la répression de NRF2 par KEAP1 et l'induction des gènes cibles de NRF2. De plus, HIF-1 α augmente l'expression des protéines métaboliques clés, telles que GLUT1, HK2 et MCT4. Par ailleurs, il est fortement probable que le NF κ B et TP53 contribuent à ce processus adaptatif, ce qui n'est pas le cas, pour les lésions hébergeant un mutant TP53. De plus, le traitement des animaux avec la buthionine sulfoximine (BSO), inhibe la synthèse du GSH, avant le début de la carcinogenèse ce qui stimule l'apoptose des cellules pré-malignes (2). Cependant, une fois la carcinogenèse est initiée, la stimulation de l'apoptose dans les cellules malignes nécessite l'inhibition à la fois, des systèmes antioxydants à base de GSH (par BSO) et de TXN (par sulfasalazine ou auranofin) (Hayes et al., 2020).

8. L'hème oxygénase-1 (*HMOX-1*/HO-1)

L'hème oxygénase-1 (HO-1) est une enzyme cytoprotectrice et anti-apoptotique connue. Elle est impliquée dans le maintien de l'homéostasie cellulaire et joue un rôle protecteur important, en modulant les lésions oxydatives (Bahmani et al., 2011). L'HO-1 humaine a un poids moléculaire de 32,8 kDa, composé de 288 acides aminés et partage environ 80 % d'homologie d'acides aminés avec l'HO-1 de rat (Waza et al., 2018). Trois types d'hème oxygénases se trouvent dans les cellules de mammifères, la forme inductible HO-1, la forme constitutive HO-2 et HO-3, qui est pour la plupart inactive.

L'hème oxygénase (HO-1) est appelée protéine de choc thermique 32 (Hsp32). C'est une enzyme limitant la vitesse de dégradation de l'hème (fer protoporphyrine IX). La dégradation de l'hème produit de la biliverdine, du monoxyde de carbone (CO) et du fer ferreux, Fe²⁺. Et joue un rôle important dans le recyclage du fer (Chiang et al., 2018 ; ZHU et al., 2015). L'oxygène moléculaire, le cytochrome P450 réductase et le NADPH sont nécessaires à la réaction complète (Podkalicka et al., 2018).

Dans des conditions physiologiques normales, l'HO-1 est faiblement exprimée, mais peut être régulée à la hausse, en réponse à un large éventail de stimuli et de molécules de signalisation activées. Ces dernières correspondent à l'hème y compris l'hème substrat du HO-1, les espèces réactives de l'oxygène (ROS), les espèces d'oxyde nitrique, les prostaglandines, les cytokines, facteurs de croissance tels que l'insuline et le lipopolysaccharide (figure 02) (Tauber et al., 2010).

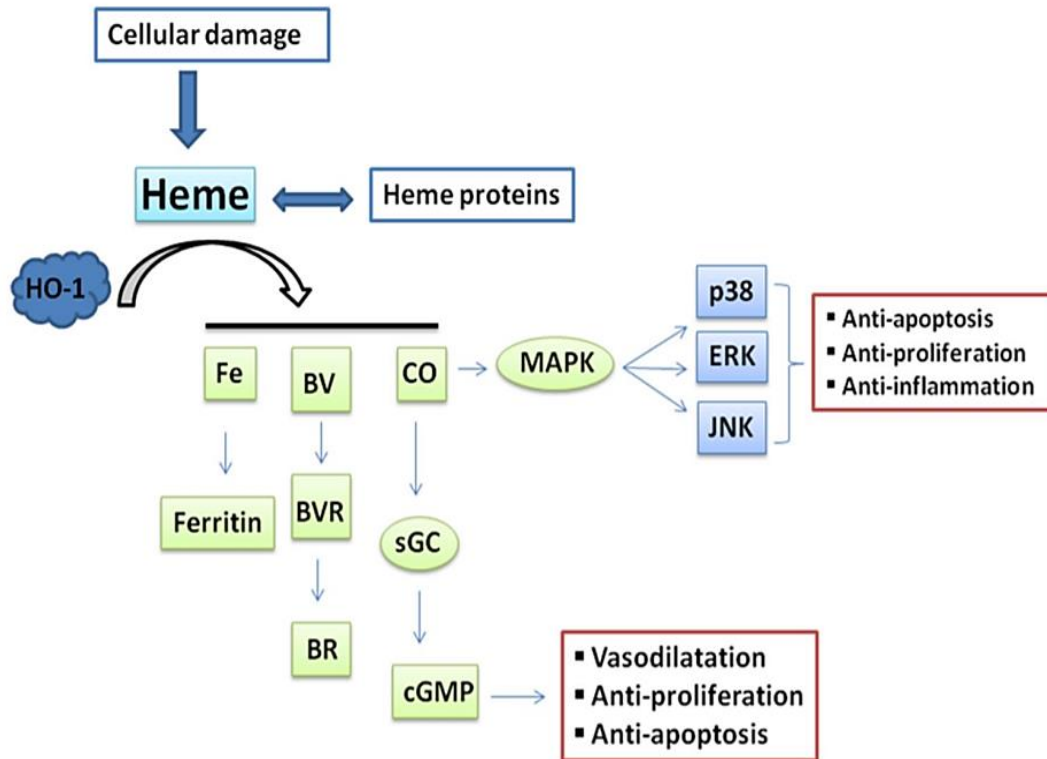


Figure 02 : Mécanisme cytoprotecteur des sous-produits de HO-1(Waza et al., 2018).

8.1. Rôle de l'hème oxygénase

Les effets cytoprotecteurs ou néfastes des métabolites de l'hème sont déterminés ou attribués à leurs niveaux intracellulaires (Chiang et al., 2018).

L'hème oxygénase-1 (HO-1) est induite et surexprimée dans divers cancers et est associée à des caractéristiques d'agressivité tumorale(Jang et al., 2020).

Le rôle exact de HO-1 dans la biologie tumorale est multiforme (Podkalicka et al., 2018), elle exerce un effet pro tumorale en affectant l'initiation, la prolifération, la survie et les métastases des cellules cancéreuses. De plus, elle favorise aussi l'angiogenèse en activant le facteur de croissance endothélial vasculaire(VEGF) (Chiang et al., 2018).

CHAPITRE I: RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Il a été révélé que HO-1 favorise la cancérogenèse des cancers pancréatiques, pulmonaire, mélanome et du rhabdomyosarcome. Induite par la nitrosamine spécifique du tabac. Elle exerce des activités anti-apoptotique à travers la régulation à la hausse de p21, un inhibiteur de la protéine d'apoptose 2 (c-IAP2) et du lymphome à cellules B-2 (Bcl-2), avec une diminution concomitante de la protéine Bad (ZHU et al., 2015 ;Podkalicka et al., 2018).

Il est suggéré que HO-1 est surexprimée et accélère la croissance tumorale par ses propriétés proangiogénique dans les lymphosarcomes, les adénocarcinomes, les hépatomes, les mélanomes, les cancers de la prostate, les sarcomes de Kaposi, les carcinomes squameux, les cancers du pancréatiques et cérébrales (Waza et al., 2018 ; Bahmani et al., 2011 ; Tauber et al.,2010). Ceci est lié à l'inhibition de l'autophagie, qui est définie comme une auto-dégradation de la cellule. Elle est induite suite à un stress cellulaire et est considérée comme une réponse cytoprotectrice (ZHU et al., 2015).

L'HO-1 peut être cytoprotectrice au sein de la cellule tumorale en favorisant le développement du cancer ou/et la survie. ce rôle démontrée dans le cas du cancer du sein, de la prostate, du pancréas et du carcinome pulmonaire non à petites cellules (Podkalicka et al., 2018). Les propriétés cytoprotectrices et anti-apoptotiques de HO-1 dans les tumeurs sont bien connues. Généralement, la surexpression de HO-1 est en corrélation avec une survie accrue des cellules cancéreuses et leur résistance aux médicaments ou thérapies anticancéreuses potentiellement toxiques (Podkalicka et al., 2018).

Cependant, l'effet antiprolifératif inverse de HO-1 est observé dans le cancer du sein et la prostate, où l'inhibition pharmacologique de HO-1 entraîne une prolifération accrue des cellules cancéreuses (Podkalicka et al., 2018). D'où sa nomination « lumineuse et obscure» a été tirée.

Un aspect important de l'effet de HO-1 sur la biologie tumorale est lié à sa localisation cellulaire. En temps normal, HO-1 se localise principalement dans le cytoplasme où elle est associée au réticulum endoplasmique (RE), aux cavéoles ou aux mitochondries, toutefois, elle a été trouvée aussi dans le noyau. Une telle localisation nucléaire est constatée dans le poumon, la prostate et le cancer du cerveau et du cou, et elle est corrélée à un mauvais pronostic et une progression de la maladie (Podkalicka et al., 2018).

Les résultats suggèrent également que la distribution subcellulaire de HO-1 peut expliquer le double rôle observé pour la protéine (Gandini et al., 2018).

8.2. Mécanismes de régulation de l'hème oxygénase

Il est à noter que l'HO-1 soit régulée par une variété de facteurs de transcription à savoir, le NRF2, BACH1 et BACH2.

8.2.1. Nrf2

Le Nrf2 contient sept domaines fonctionnels, appelés Neh1–Neh7. Parmi ceux-ci, le domaine Neh2, situé à l'extrémité N terminale de Nrf2, est le domaine régulateur majeur. Le Neh2 contient sept résidus lysine qui sont responsables de la conjugaison de l'ubiquitine, ainsi que deux sites de liaison « appelés motifs ETGE et DLG » qui aident à réguler la stabilité de Nrf2. Les motifs ETGE et DLG interagissent avec Keap1, qui est une protéine adaptatrice de substrat pour le complexe ubiquitine ligase E3 dépendant de Cullin 3 (Cul3). Celui-ci réprime Nrf2 en favorisant son ubiquitination et sa dégradation protéasomale ultérieure (Furfaro et al., 2015; Jaramillo and Zhang, 2013; Loboda et al., 2016).

Le Nrf2 est principalement régulé par Keap1, un adaptateur de substrat pour une ubiquitine ligase E3 contenant Cul3 (Vega et al., 2018).

Plusieurs études ont mis en évidence que l'activation aberrante de la voie de signalisation NRF2 est liée à l'effet néfaste des cellules cancéreuses. En effet les gènes cibles NRF2 peuvent avoir des fonctions cruciales dans la survie et la prolifération des cellules, et favorisent l'oncogenèse dans de nombreux types de cancer chez les mammifères (Menegon et al., 2016).

Dans le cancer du sein, l'activation de Nrf2 conduit à la surexpression de Rho et des protéines en aval FAK (focal adhérence kinase 1), MLC (modulator of volume-regulated anion channel current 1) et ROCK (Rho-associated coiled-coil-containing protéine kinase 1), tout en inhibant l'expression du récepteur lié aux œstrogènes (ERR1). Nrf2 interagit également directement avec la protéine de susceptibilité au cancer du sein de type 1 (BRCA1), conduisant à une stabilité accrue de la protéine BRCA. En l'absence d'expression BRCA, l'œstrogène restaure l'activation de Nrf2, provoquant une diminution de la production de ROS in vitro et la protection des cellules de la glande mammaire (Zimta et al., 2019).

CHAPITRE I: RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Le gène *P53* sauvage interagit avec le promoteur de *Nrf2*, et induit sa suppression. Cependant, dans le cas du cancer, le *p53* muté ne peut plus se lier à la région promotrice de *Nrf2*. Ceci conduit à la transcription stimulée de ce gène et à la résistance aux médicaments anticancéreux. Le *P53* est un gène ayant des fonctions essentielles dans la progression de divers types de cancers, tels que les cancers du sein, colorectal et pulmonaire (Zimta et al., 2019). bénéfiques ou néfastes en fonction des processus pathologiques impliqués (Li et al., 2019).

Il a été démontré que les micros ARN soient de principaux régulateurs de la voie de signalisation *Nrf2*/ *HO-1*. En 2011, il a été montré par *Eades et al*, que *miR-200a* (ciblant *Keap1*) est un régulateur de l'activation de *Nrf2* dans les cellules cancéreuses du sein.

D'autre part, *miR-28* régule *Nrf2* de manière indépendante de *Keap-1* en ciblant la région 3'UTR de l'ARNm de *Nrf2* et diminue l'expression de *Nrf2* dans les cellules épithéliales mammaires. Un autre microARN qui est *miR-144*, inhibe l'expression de l'ARNm *Nrf2* par effet direct sur la région 3'UTR de l'ARNm de *Nrf2* (figure 03) (Loboda et al., 2016).

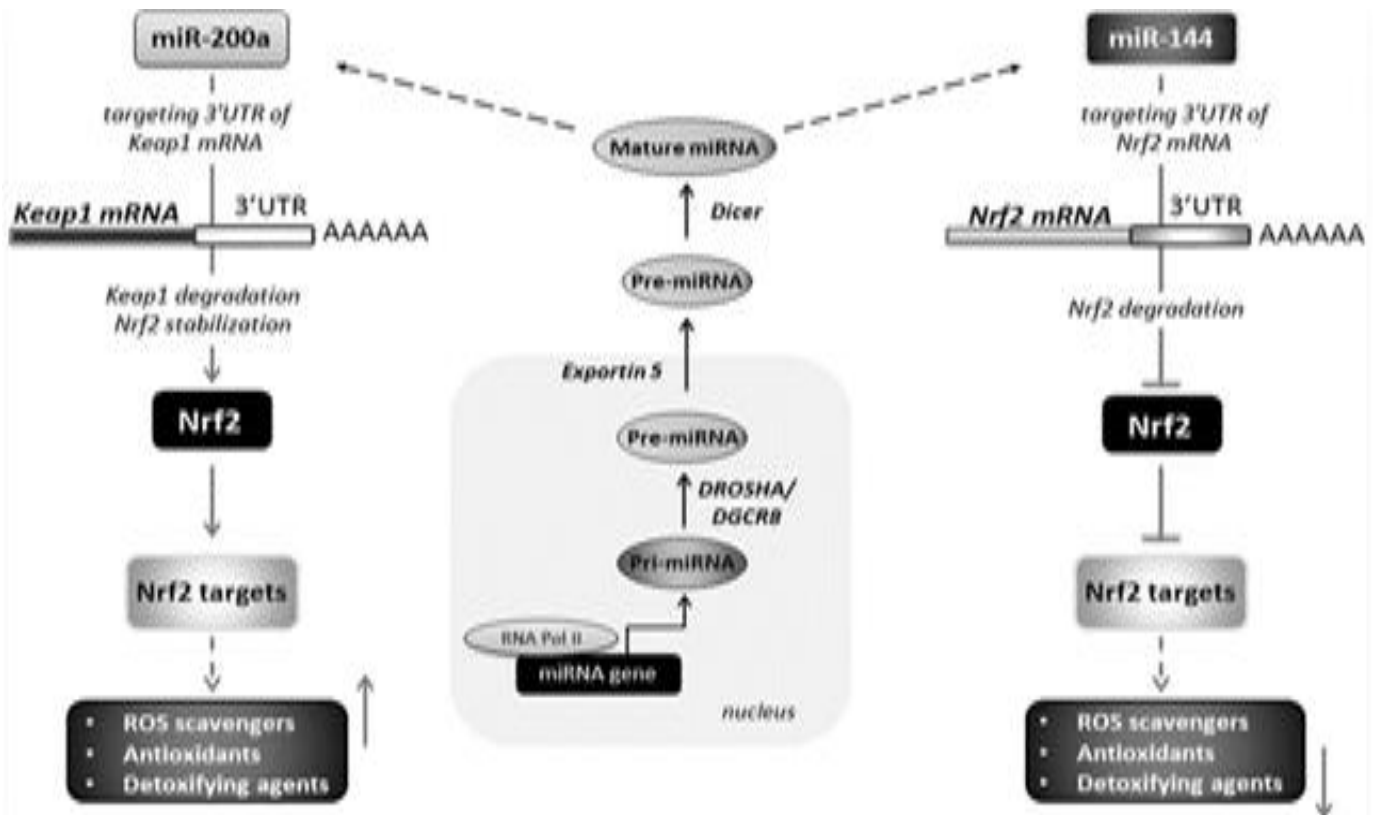


Figure 03: La biogenèse des miARN et leur rôle dans la régulation de l'expression de *Nrf2* (Loboda et al., 2016)

8.2.2. Bach1 et Bach2

La famille d'homologie BTB et CNC (Bach) se compose de Bach1 et Bach2, constituent 1 des 19 familles de facteurs de transcription Cap n Collar et de la famille des fermetures à glissière à leucine (CNC-bZip)(Zhang et al., 2018). Bach1 et Bach2 forment des hétérodimères avec de petites protéines Maf, se lient à l'élément de reconnaissance Maf (MARE) pour agir comme répresseurs de transcription.

De plus, les protéines de Bach possèdent un domaine BTB/POZ (large complexe, tram track, bric-abrac/poxvirus et doigt de zinc) situé à l'extrémité N-terminale.

Ces domaines sont nécessaires aux interactions avec d'autres protéines (Zhou et al., 2016). Les petites protéines Maf sont des protéines bZip, forment des dimères capables d'activer ou de réprimer la transcription (figure 04) (Zhou et al., 2016).

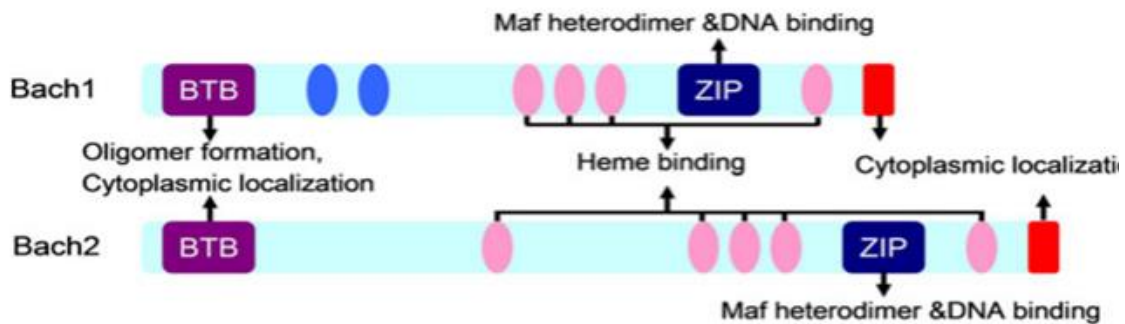


Figure 04 : Domaine et fonction de Bach1 et Bach2 (Zhou et al., 2016).

Dans la plupart des cas, les facteurs de transcription Bach1 et Bach2 agissent comme des antagonistes de Nrf2, en compétition pour se lier à ARE. Normalement, Bach1 est localisé principalement dans le noyau régulé par Nrf2, ce qui permet de maintenir certains gènes réprimés (Zenkov et al., 2017).

CHAPITRE I: RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

L'hème agit comme un ligand des facteurs de transcription Bach1 et Bach2, et participe à leur régulation (Zhou et al., 2016). L'hème est un groupe prothétique de diverses protéines, telles que l'hémoglobine, la myoglobine, le cytochrome et la peroxydase. L'hème est une molécule essentielle à la vie, il catalyse les réactions oxydatives, le transfert d'électrons dans les mitochondries et le transport de l'oxygène moléculaire. Lorsqu'il est libéré des cellules, l'hème libre provoque des dommages oxydatifs et tissulaires. Pour réduire sa toxicité, l'hème doit être dégradé au sein d'une cellule nucléée par l'hème oxygénase1 (HO-1) (Zhou et al., 2016 ; Davudian et al., 2016).

L'hème inactive Bach1 en interagissant avec 2 motifs cystéine-proline (CP), lorsque sa concentration est élevée, car Bach1 est responsable sur la répression des gènes de réponse au stress oxydatif, notamment l'hème oxygénase 1 (HO-1) et la NADPH quinone oxydoréductase1 (NQO1)(Zhang et al., 2018).Par conséquent il régule positivement la transcription de HO-1 pour exercer des effets antioxydants (Zhou et al., 2016).

L'exportation nucléaire de Bach1 est déclenchée par un antioxydant qui induit la phosphorylation du résidu Tyr 486 de Bach1 et aussi par Cadmium. Ce dernier active le signal de localisation cytoplasmique (CLS) qui dépend de la région chromosomique1 (Cm1), via un mécanisme qui nécessite une kinase extra cellulaire liée au signal ERK (Zhang et al., 2018).

En d'autres termes, l'accumulation de l'hème dans la cellule empêche la liaison de Bach1 avec son élément de réponse au niveau de l'ADN, active son exportation nucléaire ainsi sa dégradation et soulage l'inhibition de HO-1. En conclusion, la voie Bach1/HO-1 forme une boucle de rétroaction qui maintient l'homéostasie de l'hème pendant le stress oxydant (figure 05) (Zhang et al., 2018).

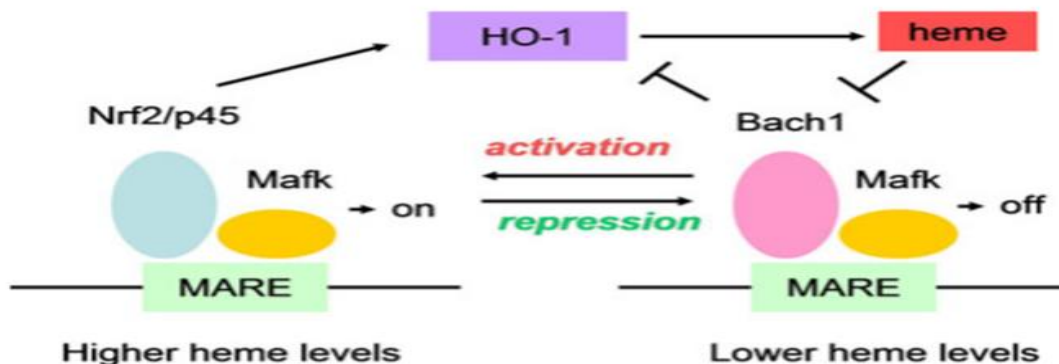


Figure 05 : Régulation de Bach1 par l'hème et HO-1 (Zhou et al., 2016).

Bach1 possède sa propre boucle de rétroaction négative, elle réprime sa propre expression en se liant à sa région promotrice. Cela indique que Bach1 est sous contrôle strict et les cellules ne peuvent pas tolérer un niveau d'expression trop élevé, ce qui suggère que Bach1 peut avoir des effets physiologiques profonds qui deviennent délétères lorsqu'ils sont trop extrêmes (Zhou et al., 2016).

La carence en Bach1 n'a eu aucun effet sur la croissance des cellules cancéreuses du sein en culture ou sur la croissance tumorale primaire chez la souris. Cependant, l'expression de Bach1 et ses gènes cibles a été liée à un risque plus élevé de récurrence du cancer du sein chez les patientes. Ainsi à une augmentation de l'invasion cellulaire et de la migration des cellules cancéreuses de la prostate et du côlon, tandis que Les niveaux de Bach1 ont été associés à une diminution des métastases des tumeurs mammaires (Zhang et al., 2018).

Bach2, est exprimé dans les cellules B, les cellules T, les macrophages, les cellules neurales et est impliqué dans l'apoptose induite par le stress oxydatif, l'immunité innée induite par les macrophages et la réponse immunitaire adaptative (Zhang et al, 2018).

En absence de stimulus, Bach2 est localisé dans le cytoplasme des cellules en culture par ses signaux de localisation cytoplasmique (CLS) hautement conservé. Le CLS s'appuie sur l'exportateur nucléaire Crm1 pour réguler l'exportation nucléaire sensible à la leptomycine. Des études de Zhou et al, en 2016 ont révélé que l'activité de CLS était réprimée en réponse au stress oxydatif et induisait l'accumulation nucléaire de Bach2, conduisant à une réponse apoptotique. La réduction de Bach2 régule positivement l'expression du facteur anti-apoptotique HO-1. Les dernières études selon Chen Z et al, en 2013 ont montré que Bach2 est transloqué vers le noyau via la régulation de gènes antioxydants et anti-apoptotiques, tels que le Nrf2, Gss, CAT, HO-1 et MCL1. Bach2 peut également être régulé par phosphorylation du site 521 via la voie PI-3/S6 kinase. Ainsi, la phosphorylation joue un rôle dans la localisation subcellulaire, ce qui conduit à l'accumulation cytoplasmique de la protéine.

D'autre part, la PI3 kinase inhibe Bach2 en induisant une accumulation cytoplasmique après phosphorylation. De plus, la petite modification SUMO (ubiquitin-like modifier-1) régule la mobilité des foyers nucléaires par Bach2. La rétention nucléaire de Bach2, favorisée par SMRT et l'histone désacétylase 4, peut entraîner une répression transcriptionnelle locale (Zhou et al, 2016).

9. Ferroptose :

La ferroptose est une forme de mort cellulaire régulée, récemment reconnue. Morphologiquement, génétiquement et biochimiquement distinct de la mort cellulaire régulée, y compris l'apoptose, la nécrose et l'autophagie (Chiang et al., 2018 ; Adedoyin et al., 2018). L'idée originale du concept de ferroptose est venue de la recherche de nouvelles thérapies anticancéreuses. Ces études ont identifié deux composés à petites molécules, à savoir l'érastrine et le RSL3, comme étant sélectivement toxiques pour les cellules cancéreuses exprimant le RAS oncogène (Tang and Kroemer, 2020).

Elle se caractérise morphologiquement par la présence de mitochondries plus petites que la normale avec des densités de membranes mitochondriales condensées, une réduction ou une disparition des crêtes mitochondriales et une rupture de la membrane mitochondriale externe (Xie et al., 2016).

Cette forme de mort cellulaire est appelée ferroptose, en raison de sa dépendance au fer. La première voie d'induction de la ferroptose, élaborée en 2012–2014. Elle est liée à l'accumulation des peroxydes lipidiques au niveau de certaines cellules. De plus, la désactivation du système de défense qui élimine ces peroxydes lipidiques antiporteur cystine-glutamate, connu sous le nom de système xc-entraîne leur accumulation à des niveaux mortels (Stockwell et al., 2020).

Le système Xc- est un anti transporteur d'acides aminés largement distribué dans les bicouches phospholipidiques. Il fait partie d'un système antioxydant important dans les cellules, responsable des échanges de la cystine et le glutamate dans et hors la cellule. La cystine absorbée est réduite en cystéine dans les cellules, est impliquée dans la synthèse du GSH. Le GSH réduit les ROS et l'azote réactif sous l'action des glutathion peroxydases (GPX). L'inhibition de l'activité du système Xc- affecte la synthèse du GSH en inhibant l'absorption de la cystine, ce qui entraîne une diminution de l'activité GPX, une diminution de la capacité antioxydante des cellules, une accumulation de lipides ROS, et finalement l'apparition de dommages oxydatifs et de ferroptose (figure 06) (Li et al., 2020).

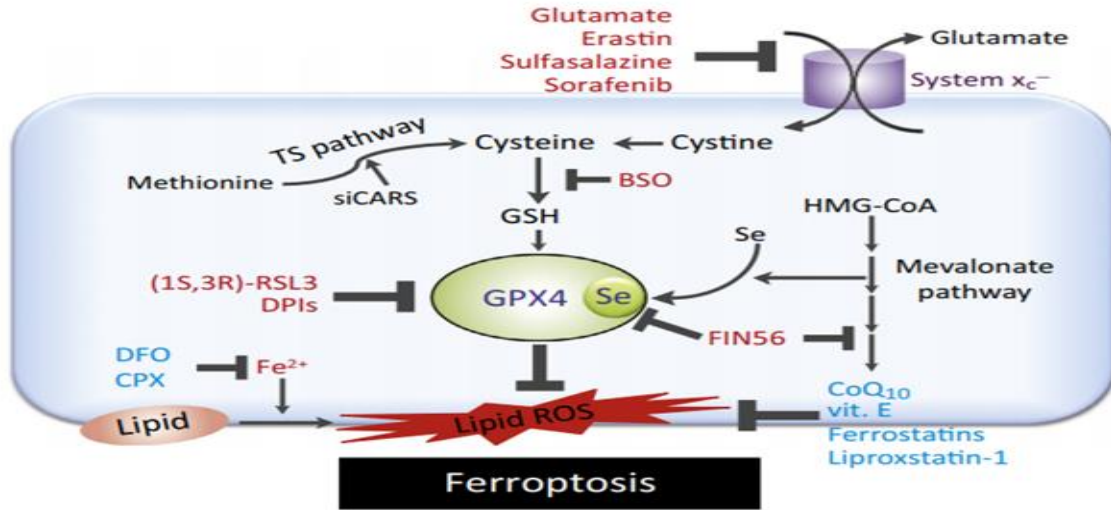


Figure 06 : Règlement sur les voies moléculaires de la ferroptose (Yang and Stockwell, 2016).

9.1. Ferroptose médiée par l'hème oxygénase (HO-1) dans la carcinogénèse :

Il est suggéré que cette dernière a un rôle crucial dans la ferroptose. Des preuves provenant de souris knockdown HO-1 et de l'utilisation de l'inhibiteur de HO-1 zinc protoporphyrine IX, ont montré que HO-1 favorise la ferroptose induite par l'érastine et qu'il est associé à la biodisponibilité du fer, mais pas à la biliverdine ni à la bilirubine (Chiang et al., 2018).

Bien qu'il soit démontré que l'expression de HO-1 est régulée à la hausse au cours de la ferroptose, le rôle qu'elle joue dans cette forme de mort cellulaire régulée n'a pas été clairement élucidé. Sun et al, en 2016 ont démontré que l'induction de HO-1 dans les cellules de carcinome hépatocellulaire traitées à l'érastine protège contre la ferroptose, car la suppression de l'expression de HO-1 a amélioré l'inhibition de la croissance cellulaire par l'érastine et le sorafénib. Un résultat similaire de HO-1 pour améliorer l'induction de la ferroptose a également été observé dans les cellules des tubules proximaux rénaux. Kwon et al, en 2015 ont démontré que la présence de HO-1 dans des fibroblastes pulmonaires fraîchement isolés de souris HO-1+/+ accélère la ferroptose induite par l'érastine et que le manque de HO-1 atténue cette diminution de la viabilité cellulaire (Adedoyin et al., 2018).

Cette différence d'expression de HO-1 lors de la mort cellulaire ferroptotique, peut être expliquée par la dépendance du type cellulaire, et du degré de production de ROS et des dommages

oxydatifs suivants en réponse aux signaux de stimulation (Chiang et al., 2018 ; Adedoyin et al., 2018).

9.2. Ferroptose et cancer du sein

Malgré les progrès du diagnostic, de la chirurgie, de la chimiothérapie et de la radiothérapie, le cancer du sein reste une tumeur extrêmement maligne avec de mauvais résultats de survie. Il a été constaté que le cancer du sein est devenu tolérant à certains médicaments antitumoraux ayant des effets apoptotiques. Ainsi, il est important d'évaluer d'autres formes potentielles de la mort cellulaire pour surmonter la résistance chimiothérapeutique et de découvrir de nouveaux biomarqueurs et cibles thérapeutiques pour améliorer le pronostic de ce cancer (Yu et al., 2019 ; Wu et al., 2021).

La ferroptose augmente les dysfonctionnements métaboliques qui conduisent à la production de ROS cytoplasmiques et lipidiques, indépendants des mitochondries mais liée à l'NADPH oxydases dans certains environnements cellulaires. Une étude récente a conçu un squelette métal-organique à base de Fe^{2+} , qui transfère Fe^{2+} aux cellules cancéreuses, déclenchant ainsi la réaction de Fenton, produisant un excès de ROS et induisant une ferroptose dans les cellules cancéreuses du sein (Wu et al., 2021).

Dans le cas du cancer du sein triple négatif (TNBC) qui est connu par sa résistance à la chimiothérapie, du manque de thérapies ciblées et par un pronostic sombre (Yu et al., 2019), la cystine est l'un des acides aminés les plus importants du TNBC. Par conséquent, l'inhibition de l'activité du système Xc- réduit l'apport en cystine et conduit à la ferroptose. Malgré cela, l'application de deferoxamine (DFO) et de ferrostatin (Fer-1) prévient la mort cellulaire.

Une autre étude a révélé que la protéine transmembranaire MUC1-C est fortement exprimée dans le TNBC, qui est similaire à la chaîne légère xCT du système Xc- et joue un rôle important dans le maintien du niveau de GSH et de l'équilibre redox. MUC 1-C forme un complexe avec xCT et les variantes CD44 (CD44v), interagisse avec xCT pour contrôler les niveaux de GSH. L'inhibition de la voie de signalisation MUC1-C/xCT peut induire une ferroptose dans les cellules TNBC, tuant ainsi les cellules tumorales ou réduisant leur capacité d'auto-renouvellement (Li et al., 2020).

Résultats et discussion:

1. Implication directe des métabolites de l'hème oxygénase dans l'installation du cancer du sein :

1.1. Implication du monoxyde de carbone dans le cancer du sein :

Une étude américaine de Wei et al., 2012 s'est intéressé sur l'association entre la pollution de l'air ambiant et le cancer du sein, en effectuant les analyses de corrélation et de régression linéaire de Pearson. Des données sur l'incidence du cancer du sein sur une période de latence de 20 ans. Ils ont constaté que parmi les polluants atmosphériques analysés, émissions de CO, NOx, SO2 et les COV étaient positivement associés à l'incidence du cancer du sein avec un risque de 0,82, 0,89, 0,71 et 0,68, respectivement. Comme la montre la figure ci-dessous. Figure 07).

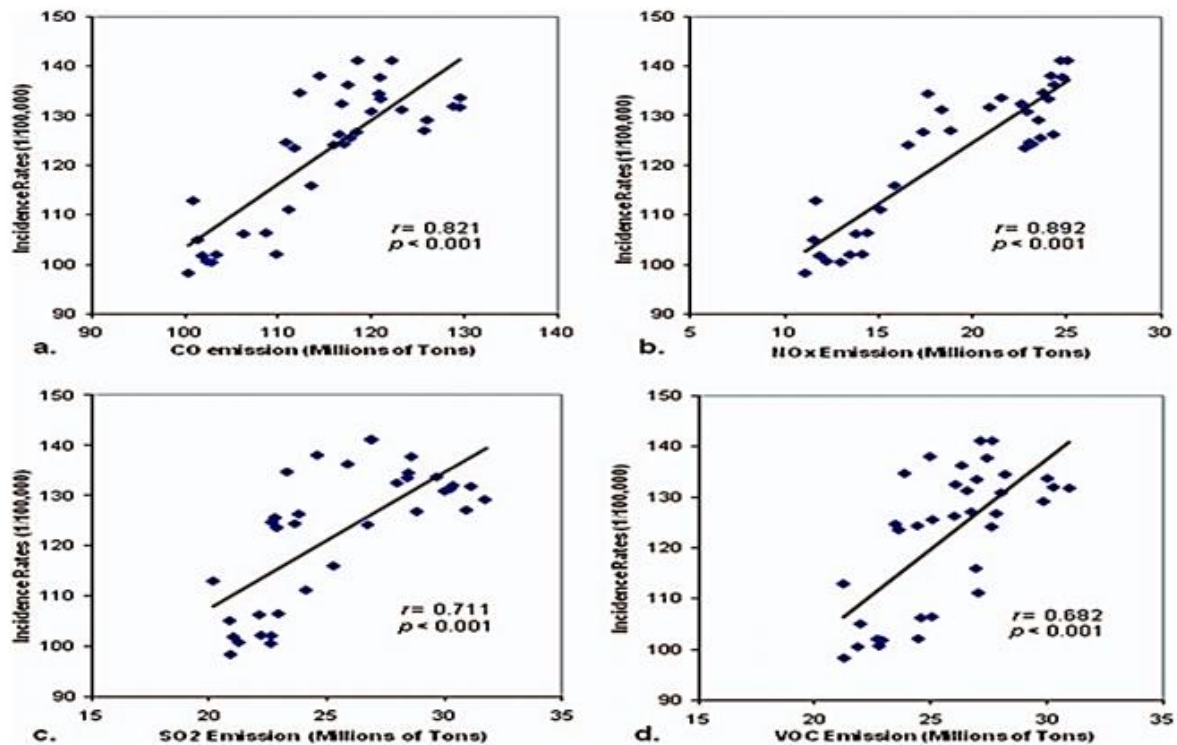


Figure 07 : Association entre l'incidence du cancer du sein et les émissions de polluants atmosphériques. (a) Carbone monoxyde (CO); (b) Oxydes d'azote (NOx); (c) Dioxyde de soufre (SO2); et (d) les composés organiques volatils (COV) (Wei et al., 2012)

1.1.1. Impact de l'intoxication au monoxyde de carbone sur le risque de cancer du sein :

L'étude de Mr (Huang et al., 2020) sur des patientes réparties en cinq tranches d'âge suivantes : < 20, 20-34, 35-49, 50-64 et ≥ 65 ans présentant une intoxication au CO (COP) dans le but d'évaluer les effets du CO sur le risque de cancer du sein. A identifié des patientes qui ont reçu un diagnostic de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Ils ont suivi les deux cohortes jusqu'à fin 2014 et comparé leurs risques de développer un cancer du sein.

Selon les résultats illustrés dans la figure 08, les participantes atteintes de COP présentaient un risque plus faible de développer un cancer du sein que celles sans COP (0,7 % contre 1,0 %, $p < 0,001$). Les analyses de régression des risques proportionnels de Cox ont révélé que la COP était associé à un risque relatif de 0,67 (intervalle de confiance à 95 % [IC à 95 %] 0,50 à 0,90) pour le cancer du sein.

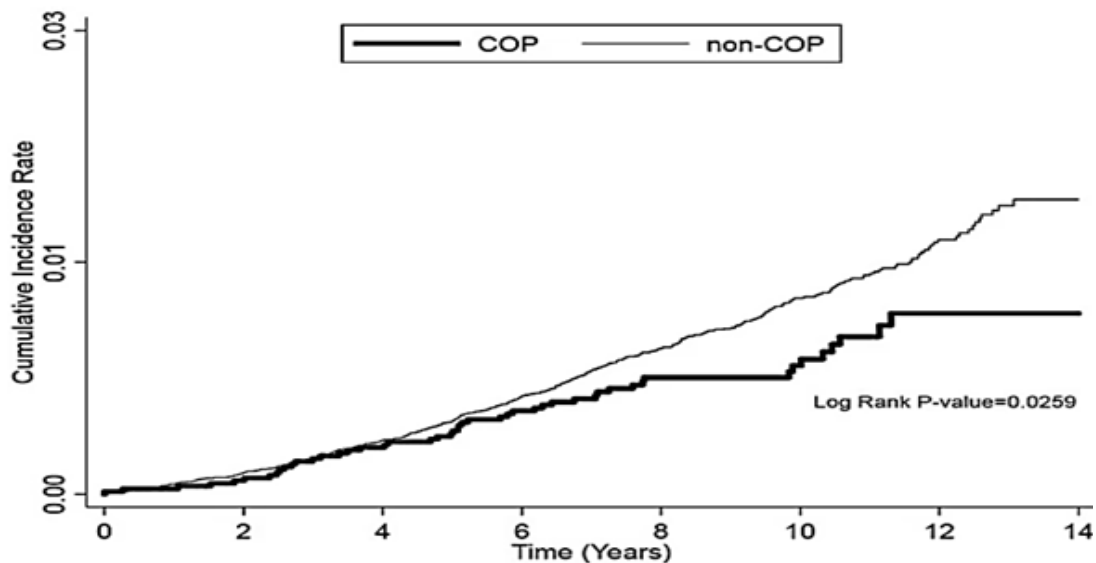


Figure 08 : Comparaison entre les risques de cancer du sein des cohortes COP et non COP (comparaison) au cours du suivi (Huang et al., 2020).

1.2. Implication du fer dans le cancer du sein :

1.2.1. Apport en fer et risque du cancer du sein :

Sur la base des méta-analyses dose-réponse non linéaires, aucune association curviligne significative avec le risque de cancer du sein n'a été trouvée pour les apports en fer alimentaire ($P_{\text{non linéarité}} = 0,41$; Fig 09) et le fer total ($P_{\text{non linéarité}} = 0,46$; Fig 09). Bien qu'une légère diminution du risque proche de la signification statistique ait été observée pour tous les niveaux de fer total (Chang et al., 2019).

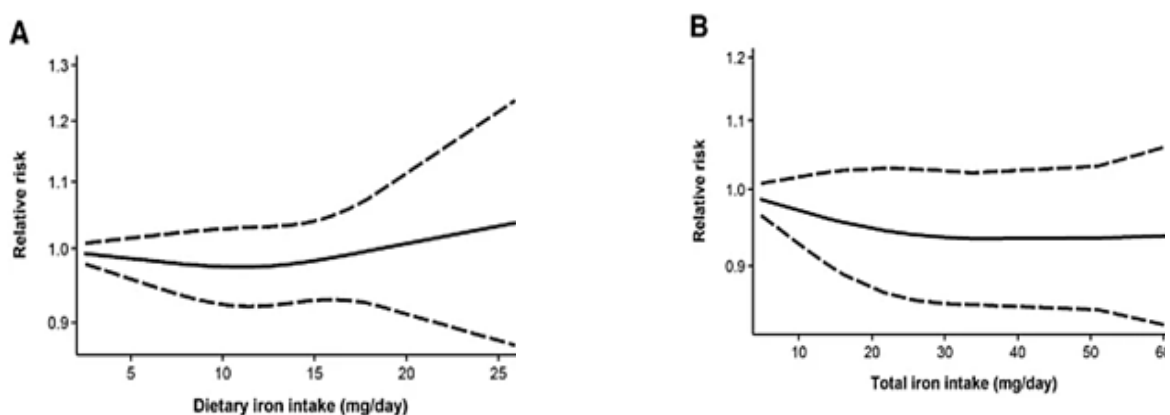


Figure 09 : Courbes dose-réponse pour les apports en fer alimentaire (A) et fer total(B) en relation avec le risque de cancer du sein (Chang et al., 2019).

Parallèlement, il semble qu'il y a un effet de seuil dans la courbe dose-réponse pour l'apport en fer héminique ($P_{\text{non-linéarité}} = 0,03$; Fig 09), avec un risque se stabilisant à environ 1 mg/jour (Chang et al., 2019).

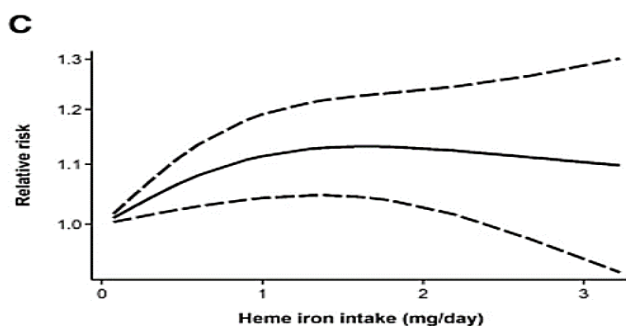


Figure 09 : Courbes dose-réponse pour l'apport en fer héminique (C) en relation avec le risque de cancer du sein(Chang et al., 2019)

1.2.2. Statut en fer corporel et risque de cancer du sein :

La courbe dose-réponse pour la ferritine a suggéré une tendance à une diminution du risque de cancer du sein avec une concentration croissante. Néanmoins, les IC (intervalle de confiance) étaient larges en raison de résultats hétérogènes et incluaient la valeur nulle pour tous les niveaux de ferritine, et aucun écart par rapport à la linéarité n'a été détecté ($P_{\text{non-linéarité}} = 0,70$) (Fig 10). D'autre part, le fer sérique présentait une relation dose-réponse en forme de J avec le risque de cancer du sein, avec des preuves solides d'un effet non linéaire ($P_{\text{non-linéarité}} < 0,001$) (Fig 10). Plus précisément, une augmentation constante du risque a été notée pour les taux de fer sérique supérieurs à ~ 100 g/dL, l'association devenant statistiquement significative au-delà de ~ 125 g/dL (Chang et al., 2019).

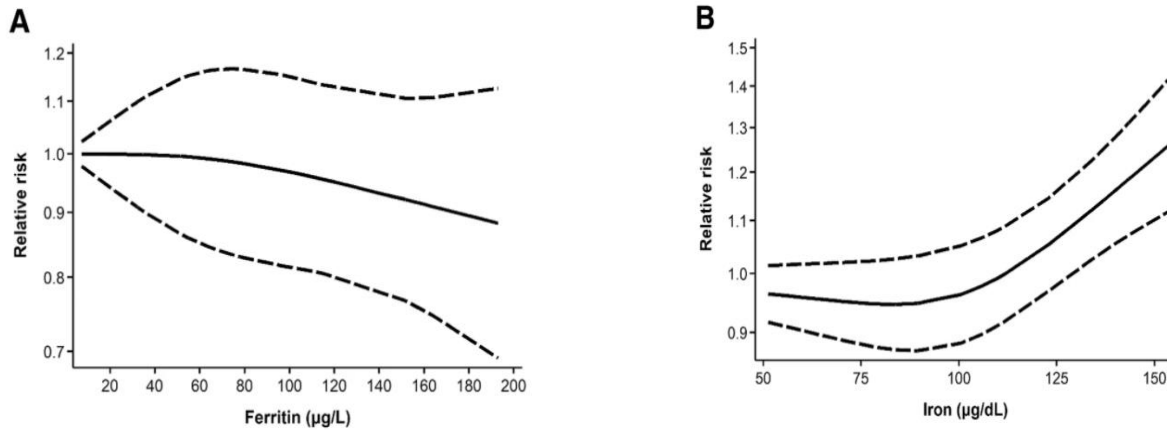


Figure 10 : Courbes dose-réponse pour la ferritine sérique/plasma (A) et (B) le fer en relation avec le risque de cancer du sein (Chang et al., 2019).

1.2.3. Apport en fer chez les femmes pré ménopausées, ménopausées et risque de cancer du sein :

A. Apport en fer chez les femmes pré ménopausées et risque de cancer du sein:

Pour l'apport en fer par rapport au risque de cancer du sein ; chez les femmes pré ménopausées, le fer alimentaire était inversement associé au risque jusqu'à ~10,5 mg/jour. Au-delà de cette valeur, une petite augmentation faible du risque mais significative a été observé, suivie d'une stabilisation du risque à ~15 mg/jour ($P_{\text{non-linéarité}} = 0,01$). Des tendances similaires ont été notés pour le fer non héminique alimentaire ($P_{\text{non-linéarité}} = 0,04$). Le fer total était positivement et inversement associé au risque chez les personnes de poids normal et obèses, respectivement ($P_{\text{interaction}} = 0,002$), (figure 11, femmes pré ménopausées) (Chang et al., 2020).

B. Apport en fer chez les femmes ménopausées et risque de cancer du sein:

Le risque chez les femmes ménopausées diminuait avec l'augmentation de l'apport total en fer. Les rapports de cotes (OR) atteignant des valeurs signification à > 45 mg/jour (vs. 11,6 mg/jour). Modification de l'IMC a modifié l'association entre le fer héminique alimentaire et le risque de cancer du sein ($P_{\text{interaction}} = 0,03$), avec des associations positives observées chez les obèses, mais pas chez les femmes normales ou en surpoids, quel que soit leur statut ménopausique. Chez les femmes ménopausées, il n'y avait aucune preuve statistique d'écart de la linéarité, bien que les effets du fer héminique alimentaire semblent se stabiliser à environ 1,5 mg/jour après une augmentation initiale du risque (figure 11, femmes ménopausées) (Chang et al., 2020).

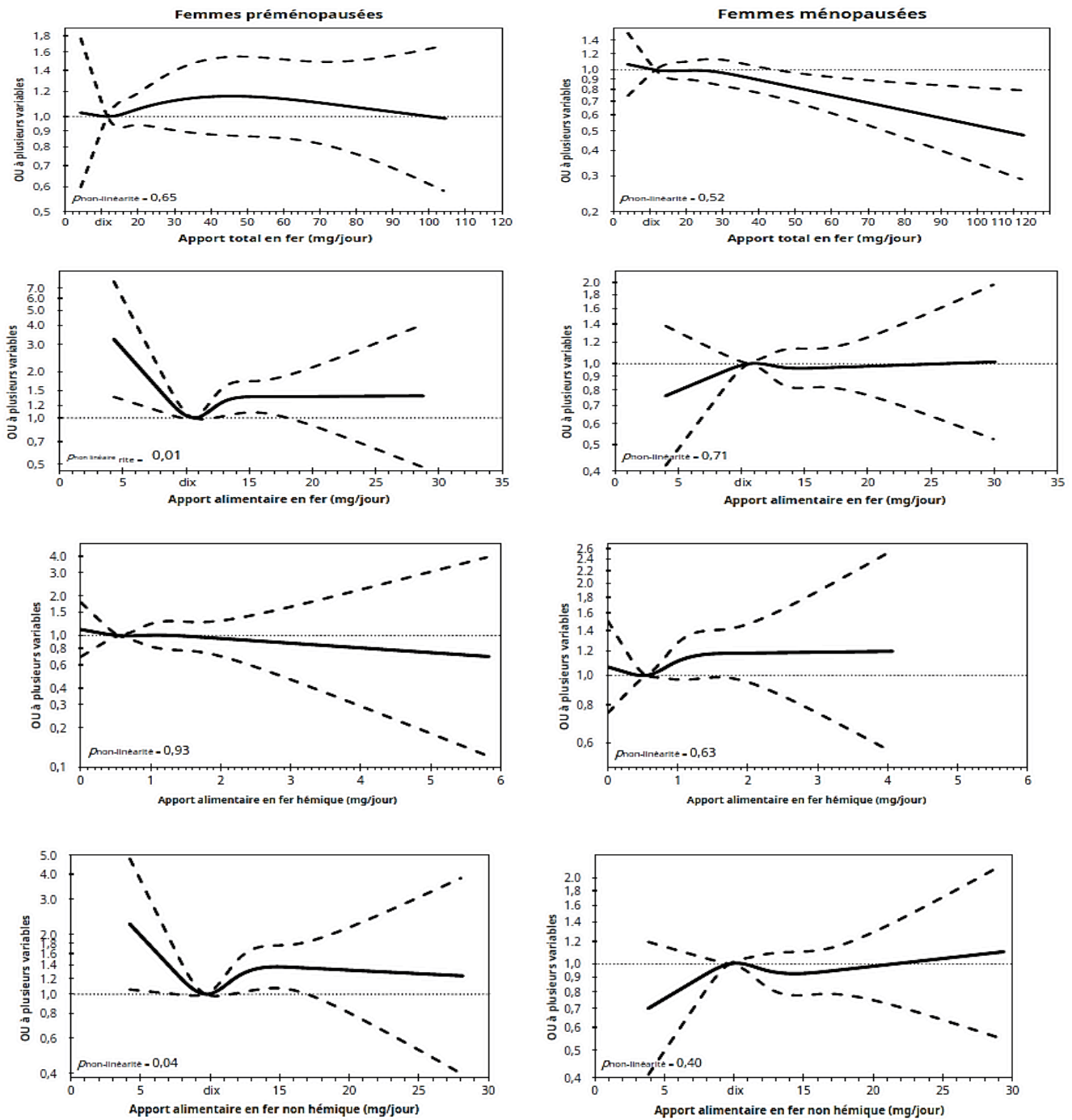


Figure 11 : Dose–courbes de réponse pour les associations de fer total, de fer alimentaire, de fer héminique alimentaire et de fer non héminique alimentaire avec le risque de cancer du sein chez les femmes pré ménopausées et post ménopausées (Chang et al., 2020)

1.3. Implication de la bilirubine dans le cancer du sein

Les taux sanguins de bilirubine sont sous contrôle génétique via l'expression de l'uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransférase1A1 (*UGT1A1*) dans le foie, qui convertit la bilirubine insoluble en une forme plus hydrosoluble pour l'excrétion rénale et biliaire (Seyed Khoei et al., 2021).

Dans une étude de(Seyed Khoei et al., 2021), ils se sont intéressé pour tester les niveaux de circulation élevé de la bilirubine et le risque du développement de dix types de cancers, parmi lesquels le cancer du sein, en se basant sur une approche mendélienne de randomisation.

Une association entre les instruments génétiques et le résultat implique que le facteur de risque d'intérêt peut avoir un rôle causal de la maladie et dans ce cas c'est le risque du cancer.

Des associations positives suggestives ont été observées entre les niveaux de bilirubine génétiquement prédit par les SNPnon *UGT1A1* et le risque du cancer du sein (figure12) (Seyed Khoei et al., 2021).

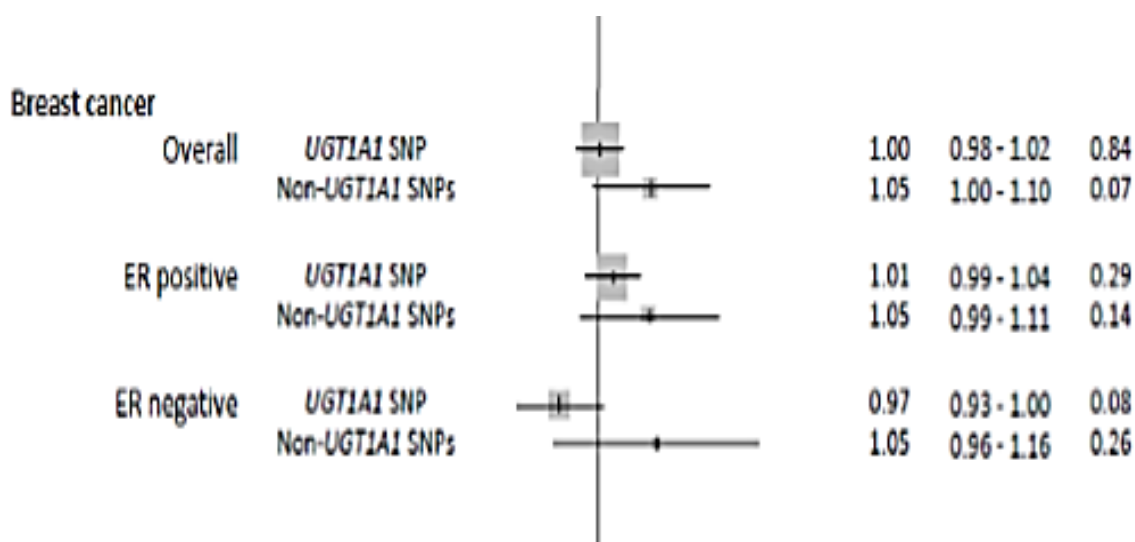


Figure 12 : Diagramme des associations entre les niveaux de bilirubine génétiquement prédit et le risque du cancer du sein (globalement, ER positif et ER négatif)(Seyed Khoei et al., 2021)

2. Marqueurs moléculaires

2.1. L'hème oxygénase est un marqueur moléculaire dans le cancer du sein stade III

Une étude de profilage de l'expression génique du cancer du sein de stades cliniques II et III, ont identifié 6 gènes MAX, KRT15 et S100A14, (tableau I) mais pas APOBEC3G ou KRT19, qui sont exprimés de manière différentielle sur les tumeurs CSIII et CSII par rapport au tissu normal. Des niveaux accrus de *HMOX1* ont été détectés uniquement dans les tumeurs CSIII et peuvent représenter un marqueur moléculaire de ce stade (Folgueira et al., 2006).

Tableau I : Gènes exprimés de manière différentielle dans les tumeurs de stade clinique III (CSIII) et dans les tissus normaux (Folgueira et al., 2006).

| Biological process | Genes underexpressed in breast cancer CSIII compared to normal tissue | Genes overexpressed in breast cancer CSIII compared to normal tissue |
|--|---|---|
| Apoptosis | CASP10 | TTC11* |
| Acute-phase response | CAV1 | FN1 |
| Carbohydrate metabolism | | NEU1 |
| Cell adhesion | LAMB3 | |
| Cell cycle arrest | MYC | |
| Cell growth | | ESR1 |
| Cell motility | SERPINB5 | MMP12 |
| Cell-cell signaling | | GJB2 |
| Chromatin assembly or disassembly | | CBX3* |
| CTP biosynthesis | | NME1 |
| Development | LAMA1 | |
| DNA methylation | FOS | |
| DNA repair | | PCNA |
| Electron transport | | SQLE, BLVRA |
| Epidermis development | KRT14, KRT15, KRT17, KRT5 | |
| Fatty acid metabolism | | LYPLA1 |
| G-protein coupled receptor protein signaling pathway | | RGS19IP1 |
| Heme oxidation | | HMOX1* |
| Negative regulation of cell proliferation | IGFBP6 | |
| Positive regulation of cell proliferation | TGFBR2 | SAS |
| Positive regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB cascade | | REL |
| Protein amino acid dephosphorylation | KIT | |
| Proteolysis and peptidolysis | | HPN |
| Protein transport | ARHE | |
| Regulation of transcription, DNA-dependent | MAX | |
| RNA metabolism | | APOBEC3G |
| Wnt receptor signaling pathway | | SLC9A3R1 |
| Genes without annotation | TUBB-5, BE181971, AW752793, BF349126, BE157479, ZNF423 | ch-TOG, BM-009* , FLJ10761, HSPC023, KRT19, LOC54499, MGC11242, MGC5576, NET-7, S100A14, TIC, AJ299442, AK055417, BQ301766, Z48199, C2orf92, 262704_OR |

Afin de confirmer ces résultats, les tumeurs des patientes atteintes d'un cancer du sein stade clinique II et III, ainsi que les tissus mammaires normaux des femmes non cancéreuses, ont été analysés par RT-PCR quantitative, Folgueira et al ont trouvé que *HMOX1* est exprimée d'une manière différentielle dans les tumeurs CSIII (Figure 13) (Folgueira et al., 2006).

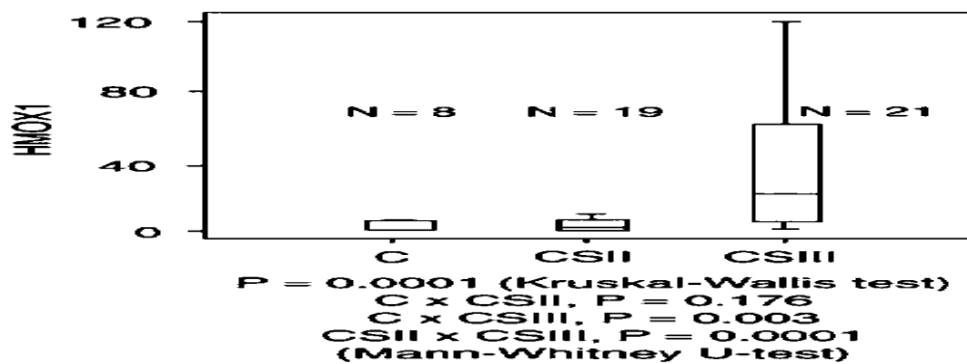


Figure 13 : Expression génique dans les tumeurs cliniques de stade II et III et dans le tissu mammaire normal (Folgueira et al., 2006).

2.2. Marqueur moléculaire de la bilirubine dans le cancer du sein

Les tests de la fonction hépatique (LFT), les de tests sanguins, comprennent la bilirubine, l'albumine, les protéines totales, l'alanine aminotransférase, l'aspartate aminotransférase, la gamma-glutamyltransférase, la phosphatase alcaline et la lactate déshydrogénase (LDH), ont été utilisés comme prédicteurs indépendants de la morbidité et de la mortalité liées aux maladies non hépatiques dans la population générale et les patients atteints de cancer.

Dans l'étude de (Liu et al., 2015), ils ont collecté des données auprès d'une large population de patientes atteintes d'un cancer du sein et étudié la corrélation de certains LFT avec la mortalité chez les patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique.

Les patientes avec un taux de bilirubine totale $> 0,2$ mg/dl avaient une meilleure survie globale à 5 ans et leurs risques de décès ont diminué de près de 40 % par rapport à celui des patients avec un taux de bilirubine totale $\leq 0,2$ mg/dl (HR = 0,62, IC à 95 % : 0,45-0,85, $P = 0,003$). Cet écart peut être dû aux différences de population des patientes (Figure 14).

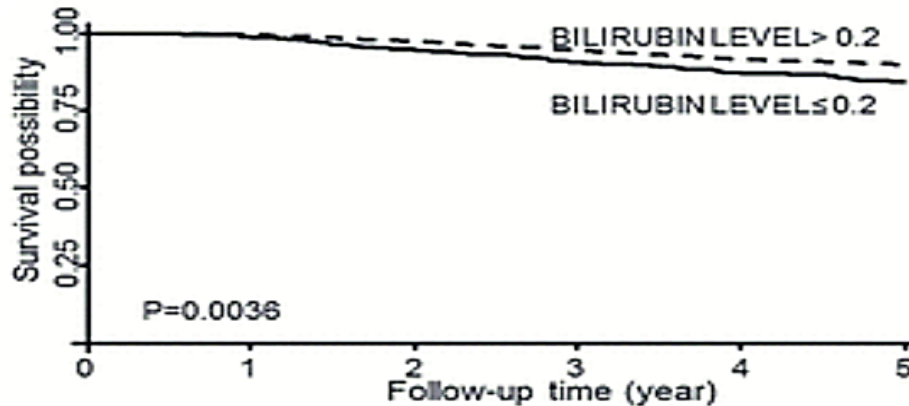


Figure 14 : Courbe de Kaplan-Meier montrant la SG à 5 ans chez les patientes atteintes d'un cancer du sein en fonction des taux de bilirubine totale (Liu et al., 2015).

2.3. Fer comme marqueur dans le cancer du sein

La ferroportine1 également appelée IREG1, MTP1, est une protéine transmembranaire de la surface cellulaire et est la seule protéine d'export connue pour le fer non hémique (Pinnix et al., 2010). La ferroportine1 est diminuée dans les tissus du cancer du sein humain (Pinnix et al., 2010).

Une analyse immunohistochimique a été effectuée sur des patientes atteintes du cancer du sein, un tissu dérivé d'une seule patiente qui contenait des zones d'épithélium normal (A), Carcinome canalaire in situ (B) et cancer du sein invasif (C). (Pinnix et al., 2010).

L'intensité de la coloration diminue en fonction de l'augmentation du potentiel malin, avec une expression plus élevée dans les structures canalaire normales et plus faible dans le tissu invasif (figure 15) (Pinnix et al., 2010).

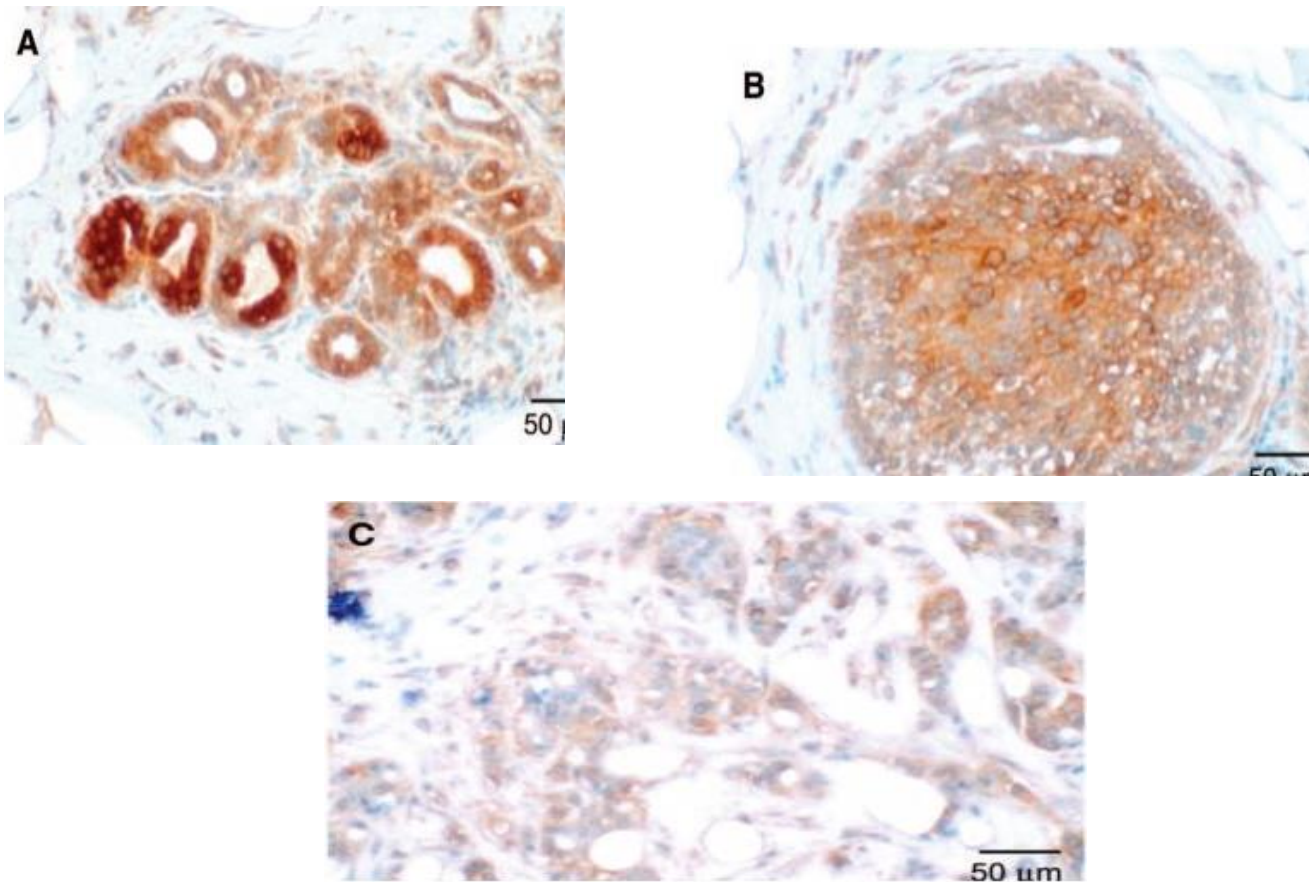


Figure 15 : Niveaux de la ferroportine1 analysés par immunohistochimie(Pinnix et al., 2010).

3. Approche thérapeutique

3.1. Inhibition génétique de l'expression de HO-1 par les ARN interférences et CRISPR/Cas9 :

A. Par les ARN interférences

L'interférence ARN (ARNi) permet une inhibition sélective des gènes souhaités au niveau post-transcriptionnel de l'ARNm. Les petits ARN interférents (ARNsi) et les ARN en épingle à cheveux courts (ARNsh) sont les formes d'ARNi les plus couramment utilisées dont, l'action entraîne l'extinction du gène soit par le clivage de l'ARNm ciblé, le remodelage de la chromatine ou le blocage de la synthèse des protéines.

L'inhibition de HO-1 dans le cancer en utilisant des séquences d'ARNsi ou d'ARNsh ciblant spécifiquement le transcrite HO-1. L'application de l'ARNsi HO-1 in vitro a entraîné une augmentation bénéfique de l'apoptose des cellules cancéreuses (Fig.16) Podkalicka et al., 2018).

B. Par le système CRISPR/Cas9

Le système CRISPR/Cas9 CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeat) – Cas9 (CRISPR-associated nuclease 9), de par sa spécificité, son efficacité et sa simplicité, commence à être une méthode de choix pour étudier les fonctions des gènes. Des études récentes ont confirmé la grande efficacité de CRISPR/Cas9 pour cibler spécifiquement et efficacement HO-1.

Bien qu'il existe des outils disponibles dans le commerce pour générer un knock-out HO-1, il existe un manque d'études évaluant le rôle de HO-1 dans le cancer à l'aide de la technologie CRISPR/Cas9 (Fig.16).

Inhibition pharmacologique de l'activité HO-1

Les métalloporphyrines bien connues et caractérisées, comme la protoporphyrine de zinc (ZnPPIX), la protoporphyrine d'étain (SnPPIX) ou la protoporphyrine de chrome (CrPPIX) et des composés à base d'imidazole (Fig.16). Les métalloporphyrines (MP) sont des analogues de l'hème. La structure de ces molécules leur permet de se lier dans la poche de liaison de l'hème à HO-1 et elles inhibent de manière compétitive son activité (Podkalicka et al., 2018).

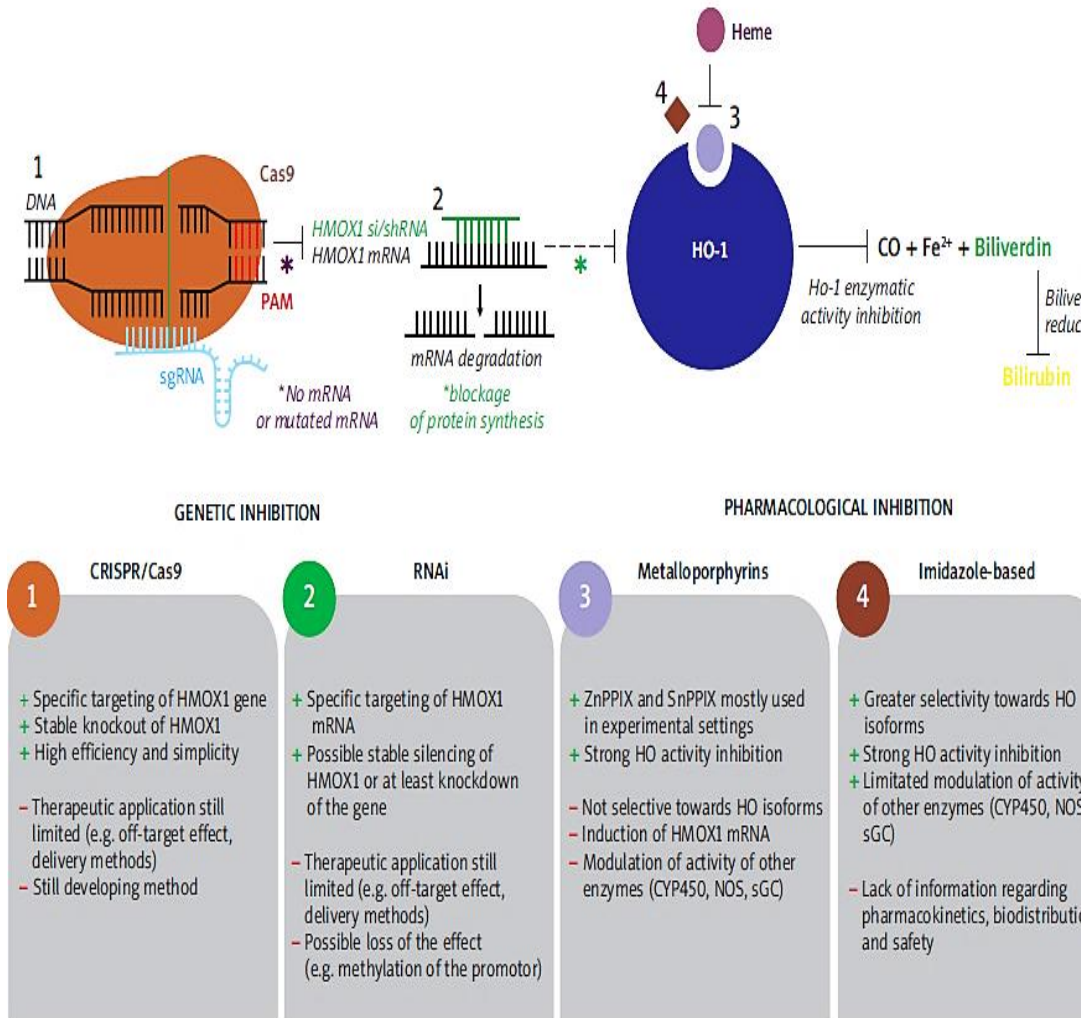


Figure 16 : Des outils génétiques et pharmacologiques pour l'inhibition de HO-1

(Podkalicka et al., 2018).

3.2. Le monoxyde de Carbone, un agent thérapeutique dans le cancer du sein :

3.2.1. Les CORM diminuent l'expression de HO-1 dans les cellules MDA-MB-231 :

Le monoxyde de carbone (CO) est connu pour son effet toxique en tant que polluant atmosphérique en raison de sa forte affinité (> 220 fois supérieure à celle de l'oxygène) pour le fer de l'hémoglobine. Cependant, le CO produit de manière endogène par les hèmes oxygénases (HO) s'est avéré réguler diverses voies de signalisation moléculaire liées, entre autres, au métabolisme cellulaire, et caractérisé comme un gazotransmetteur. Etant donné que l'administration de CO gazeux peut être dangereuse et mal réglementée, la découverte de carbonyles de métaux de transition qui peuvent agir comme des composés libérant du CO (CORM) a fourni un moyen plus sûr de contrôler la libération de CO *in vivo* de manière spatiale et temporelle. Des études antérieures ont suggéré que le CO peut avoir des effets divers même opposés sur différents sous-types de cancer et que les CORM pourraient agir comme une nouvelle entité thérapeutique (Kourti et al., 2019).

3.3. Le ciblage du métabolisme du fer pour traiter le cancer du sein :

Les traitements utilisant la chélation du fer ont été initialement mis sur le marché pour prévenir la toxicité induite par la surcharge en fer. Actuellement, le Desféral® (déféroxamine, DFO), l'Exjade® (déférasirox, DFX) et le Ferriprox® (deferiprone) sont les trois chélateurs utilisés dans cette indication. Par la suite les effets antiprolifératifs des chélateurs de fer ont été décrits par inhibition de la ribonucléotide réductase provoquant l'arrêt du cycle cellulaire mais aussi l'inhibition de multiples voies de signalisation liées à la progression tumorale et au développement des métastases (Callens, 2019).

Dans les cancers du sein, différentes études *in vitro* et *in vivo* ont confirmé ces effets antiprolifératifs et pro-apoptotiques dans des lignées et sur des modèles de xénogreffes. L'activité anti tumorale du DFO a cependant connu des échecs expliqués. Le traitement avec du DFO favorise la cytolyse de lignées tumorales mammaires par une lignée de cellules NK alors que l'ajout de fer reverse cette cytotoxicité en augmentant l'expression de la ferritine (Callens, 2019).

Conclusion

Dans ce travail, on a traité l'implication directe de l'enzyme hème oxygénase et indirecte à travers les métabolites de l'hème ainsi la détermination des voies de signalisation dans l'installation et la progression du cancer du sein.

On suggère que l'HO-1 puisse être considérée comme bénéfique, protégeant les tissus sains contre l'induction de certains types de cancers. Malgré cette protection, dans certains cas la maladie se développe, l'HO-1 devient alors néfaste, car cette fois-ci elle protège les cellules tumorales, et peut influencer la croissance et les métastases des tumeurs, en améliorant leur survie et leur résistance aux traitements. HO-1 est très souvent régulé à la hausse dans les tissus tumoraux par rapport aux tissus sains, et son expression est encore augmentée en réponse aux thérapies, ce qui entraîne une diminution de l'efficacité du traitement. De plus, on suppose que la localisation subcellulaire de HO-1 pourrait expliquer les effets différentiels observés dans différents types de tumeurs.

Par conséquent, l'inhibition génétique de l'activité de l'HO-1 pourrait être proposée comme une stratégie thérapeutique potentielle qui pourrait sensibiliser les cellules cancéreuses à la chimiothérapie, aux radiations et aux traitements anticancéreux. Ainsi que des médicaments chimiothérapeutiques potentiels pourraient être considérés comme des inhibiteurs de HO-1 contre le cancer tel que les métalloporphyrines, cette approche thérapeutique est en cours de développement.

L'hème oxygénase-1 pourrait être considéré comme un nouveau marqueur dans le diagnostic des certains cancers, notamment le cancer du sein.

Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour démêler le rôle douteux de l'induction l'hème oxygénase et mieux comprendre son rôle exact dans divers événements stressants, ainsi que son mode d'action dans différents types de cancer.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adedoyin, O., Boddu, R., Traylor, A., Lever, J.M., Bolisetty, S., George, J.F., Agarwal, A., 2018. Heme oxygenase-1 mitigates ferroptosis in renal proximal tubule cells. *Am. J. Physiol.-Ren. Physiol.* 314, F702–F714. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00044.2017>
- Al-thoubaity, F.K., 2020. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann. Med. Surg.* 49, 44–48. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.11.021>
- Amat, S., Penault-Llorca, F., Cure, H., Le Bouedéc, G., Achard, J.-L., Van Praagh, I., Feillel, V., Mouret-Reynier, M.-A., Dauplat, J., Chollet, P., 2002. Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int. J. Oncol.* 20, 791–796.
- Bahmani, P., Hassanshahi, G., Halabian, R., Roushandeh, A.M., Jahanian-Najafabadi, A., Roudkenar, M.H., 2011. The expression of heme oxygenase-1 in human-derived cancer cell lines. *Iran. J. Med. Sci.* 36, 260–265.
- Bardou, D., Zhang, K., Ahmad, S.M., 2018. Classification of Breast Cancer Based on Histology Images Using Convolutional Neural Networks. *IEEE Access* 6, 24680–24693. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2018.2831280>
- Benhar, M., 2020. Oxidants, Antioxidants and Thiol Redox Switches in the Control of Regulated Cell Death Pathways. *Antioxidants* 9, 309. <https://doi.org/10.3390/antiox9040309>
- Bensakhria, A., 2018. Toxicologie Générale - Le Stress Oxydatif.
- Callens, C., 2019. Fer et cancers : l'exemple du cancer du sein. *Bull. Académie Natl. Médecine* 203, 424–431. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2019.04.018>
- Chang, V.C., Cotterchio, M., Bondy, S.J., Kotsopoulos, J., 2020. Iron intake, oxidative stress-related genes and breast cancer risk. *Int. J. Cancer* 147, 1354–1373. <https://doi.org/10.1002/ijc.32906>
- Chang, V.C., Cotterchio, M., Khoo, E., 2019. Iron intake, body iron status, and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 19, 543. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5642-0>
- Chiang, S.-K., Chen, S.-E., Chang, L.-C., 2018. A Dual Role of Heme Oxygenase-1 in Cancer Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20010039>
- Chifman, J., Arat, S., Deng, Z., Lemler, E., Pino, J.C., Harris, L.A., Kochen, M.A., Lopez, C.F., Akman, S.A., Torti, F.M., Torti, S.V., Laubenbacher, R., 2017. Activated Oncogenic Pathway Modifies Iron Network in Breast Epithelial Cells: A Dynamic Modeling Perspective. *PLOS Comput. Biol.* 13, e1005352. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005352>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Davudian, S., Mansoori, B., Shajari, N., Mohammadi, A., Baradaran, B., 2016. BACH1, the master regulator gene: A novel candidate target for cancer therapy. *Gene* 588, 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.04.040>
- Fabbri, A., Carcangiu, M.L., Carbone, A., 2008. Histological Classification of Breast Cancer, in: Bombardieri, E., Gianni, L., Bonadonna, G. (Eds.), *Breast Cancer: Nuclear Medicine in Diagnosis and Therapeutic Options*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 3–14. https://doi.org/10.1007/978-3-540-36781-9_2
- Folgueira, M. a. a. K., Brentani, H., Katayama, M.L.H., Patrão, D.F.C., Carraro, D.M., Mourão Netto, M., Barbosa, E.M., Caldeira, J.R.F., Abreu, A.P.S., Lyra, E.C., Kaiano, J.H.L., Mota, L.D., Campos, A.H.J.F.M., Maciel, M.S., Dellamano, M., Caballero, O.L.S.D., Brentani, M.M., 2006. Gene expression profiling of clinical stages II and III breast cancer. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 39, 1101–1113. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006000800013>
- Fouhi, M.E., Benider, A., Gaëtan, K.Z.A., Mesfioui, A., 2020. Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer de sein au CHU Ibn Rochd, Casablanca. *Pan Afr. Med. J.* 37. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.41.21336>
- Furfaro, A.L., Traverso, N., Domenicotti, C., Piras, S., Moretta, L., Marinari, U.M., Pronzato, M.A., Nitti, M., 2015. The Nrf2/HO-1 Axis in Cancer Cell Growth and Chemoresistance. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016, e1958174. <https://doi.org/10.1155/2016/1958174>
- Gandini, N.A., Alonso, E.N., Fermento, M.E., Mascaró, M., Abba, M.C., Coló, G.P., Arévalo, J., Ferronato, M.J., Guevara, J.A., Núñez, M., Pichel, P., Curino, A.C., Facchinetti, M.M., 2018. Heme Oxygenase-1 Has an Antitumor Role in Breast Cancer. *Antioxid. Redox Signal.* 30, 2030–2049. <https://doi.org/10.1089/ars.2018.7554>
- Ghoncheh, M., Pournamdar, Z., Salehiniya, H., 2016. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 17, 43–46. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.S3.43>
- Hayes, J.D., Dinkova-Kostova, A.T., Tew, K.D., 2020. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell* 38, 167–197. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>
- Hecht, F., Pessoa, C.F., Gentile, L.B., Rosenthal, D., Carvalho, D.P., Fortunato, R.S., 2016. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy. *Tumor Biol.* 37, 4281–4291. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-4873-9>
- Huang, C.-C., Ho, C.-H., Chen, Y.-C., Hsu, C.-C., Lin, H.-J., Tian, Y.-F., Wang, J.-J., Guo, H.-R., 2020. Impact of carbon monoxide poisoning on the risk of breast cancer. *Sci. Rep.* 10, 20450. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77371-w>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Iacoviello, L., Bonaccio, M., de Gaetano, G., Donati, M.B., 2021. Epidemiology of breast cancer, a paradigm of the “common soil” hypothesis. *Semin. Cancer Biol., Precision Medicine in Breast Cancer* 72, 4–10. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.02.010>
- Ighodaro, O.M., Akinloye, O.A., 2018. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alex. J. Med.* 54, 287–293. <https://doi.org/10.4314/bafm.v54i4>
- Jang, H.-Y., Hong, O.-Y., Youn, H.J., Kim, M.-G., Kim, C.-H., Jung, S.H., Kim, J.-S., 2020. 15d-PGJ2 inhibits NF- κ B and AP-1-mediated MMP-9 expression and invasion of breast cancer cell by means of a heme oxygenase-1-dependent mechanism. *BMB Rep.* 53, 212–217. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2020.53.4.164>
- Jaramillo, M.C., Zhang, D.D., 2013. The emerging role of the Nrf2–Keap1 signaling pathway in cancer. *Genes Dev.* 27, 2179–2191. <https://doi.org/10.1101/gad.225680.113>
- Jozkowicz, A., Was, H., Dulak, J., 2007. Heme Oxygenase-1 in Tumors: Is It a False Friend? *Antioxid. Redox Signal.* 9, 2099–2118. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1659>
- Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K., Miotła, P., Starosławska, E., 2015. Breast cancer risk factors. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* 14, 196–202. <https://doi.org/10.5114/pm.2015.54346>
- Kattoor, A.J., Pothineni, N.V.K., Palagiri, D., Mehta, J.L., 2017. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 19, 1–11. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>
- Kourti, M., Westwell, A., Jiang, W., Cai, J., 2019. Repurposing old carbon monoxide-releasing molecules towards the anti-angiogenic therapy of triple-negative breast cancer. *Oncotarget* 10, 1132–1148. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26638>
- Leineweber, W.D., Fraley, S.I., 2021. A Novel Role for the Antioxidative Enzyme Heme Oxygenase-1 in Biophysical Cell-ECM Interactions and Collective Migration. *Biophys. J.* 120, 168a. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2020.11.1191>
- Li, J., Cao, F., Yin, H., Huang, Z., Lin, Z., Mao, N., Sun, B., Wang, G., 2020. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis.* 11, 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>
- Li, R., Jia, Z., Zhu, H., 2019. Regulation of Nrf2 Signaling. *React. Oxyg. Species Apex NC* 8, 312–322.
- Liu, X., Meng, Q.H., Ye, Y., Hildebrandt, M.A.T., Gu, J., Wu, X., 2015. Prognostic significance of pretreatment serum levels of albumin, LDH and total bilirubin in patients with non-metastatic breast cancer. *Carcinogenesis* 36, 243–248. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu247>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Loboda, A., Damulewicz, M., Pyza, E., Jozkowicz, A., Dulak, J., 2016. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism. *Cell. Mol. Life Sci.* 73, 3221–3247. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2223-0>
- Cell. Mol. Life Sci.* 73, 3221–3247. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2223-0>
- Loh, H.-Y., Norman, B.P., Lai, K.-S., Rahman, N.M.A.N.Abd., Alitheen, N.B.M., Osman, M.A., 2019. The Regulatory Role of MicroRNAs in Breast Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 4940. <https://doi.org/10.3390/ijms20194940>
- Malhotra, G.K., Zhao, X., Band, H., Band, V., 2010. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol. Ther.* 10, 955–960. <https://doi.org/10.4161/cbt.10.10.13879>
- Menegon, S., Colombano, A., Giordano, S., n.d. The Dual Roles of NRF2 in Cancer: Trends in Molecular Medicine [WWW Document]. URL [https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914\(16\)30026-0](https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914(16)30026-0) (accessed 5.3.21).
- M'Hamed, I.F., n.d. Etude de l'implication des miARNs dans le cancer du sein triple négatif et la régulation de BRCA1. 169.
- Migdal, C., Serres, M., 2011. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *médecine/sciences* 27, 405–412. <https://doi.org/10.1051/medsci/2011274017>
- Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know - Pathology [WWW Document], n.d. URL [https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025\(16\)40365-X/fulltext](https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025(16)40365-X/fulltext) (accessed 5.30.21).
- Momenimovahed, Z., Salehiniya, H., 2019. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer Targets Ther.* 11, 151–164. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S176070>
- Pinnix, Z.K., Miller, L.D., Wang, W., D'Agostino, R., Kute, T., Willingham, M.C., Hatcher, H., Tesfay, L., Sui, G., Di, X., Torti, S.V., Torti, F.M., 2010. Ferroportin and Iron Regulation in Breast Cancer Progression and Prognosis. *Sci. Transl. Med.* 2, 43ra56. <https://doi.org/10.1126/scisignal.3001127>
- Pisoschi, A.M., Pop, A., 2015. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur. J. Med. Chem.* 97, 55–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>
- ya, P., Mucha, O., Józkiwicz, A., Dulak, J., Łoboda, A., 2018a. Heme oxygenase inhibition in cancers: possible tools and targets. *Contemp. Oncol.* 22, 23–32. <https://doi.org/10.5114/wo.2018.73879>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Podkalicka, P., Mucha, O., Józkowicz, A., Dulak, J., Łoboda, A., 2018. Heme oxygenase inhibition in cancers: possible tools and targets. *Contemp. Oncol.* 22, 23–32. <https://doi.org/10.5114/wo.2018.73879>
- Razali, S., 2018. Cancer du sein Suivi d'une population sous chimiothérapie.
- Ríos-Romero, M., Cedro-Tanda, A., Peña-Luna, M., Mancera-Rodríguez, M.A., Hidalgo-Pérez, L., Cisneros-Villanueva, M., Beltrán-Anaya, F.O., Arellano-Llamas, R., Jiménez-Morales, S., Alfaro-Ruíz, L.A., Tenorio-Torres, A., Domínguez-Reyes, C., Villegas-Carlos, F., Ochoa-Mendoza, E., Hidalgo-Miranda, A., 2020. FAM83H-AS1 is a potential modulator of cancer driver genes across different tumors and a prognostic marker for ER/PR + BRCA patients. *Sci. Rep.* 10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71062-2>
- Saha, S.K., Lee, S.B., Won, J., Choi, H.Y., Kim, K., lobob, G.-M., Dayem, A.A., Cho, S., 2017. Correlation between Oxidative Stress, Nutrition, and Cancer Initiation. *Int. J. Mol. Sci.* 18, 1544. <https://doi.org/10.3390/ijms18071544>
- Seyed Khoei, N., Carreras-Torres, R., Murphy, N., Gunter, M.J., Brennan, P., Smith-Byrne, K., Mariosa, D., Mckay, J., O'Mara, T.A., Jarrett, R., Hjalgrim, H., Smedby, K.E., Cozen, W., Onel, K., Diepstra, A., Wagner, K.-H., Freisling, H., 2021. Genetically Raised Circulating Bilirubin Levels and Risk of Ten Cancers: A Mendelian Randomization Study. *Cells* 10, 394. <https://doi.org/10.3390/cells10020394>.
- Stadification du cancer - Société canadienne du cancer [WWW Document], n.d. . www.cancer.ca. URL <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/stage-and-grade/staging/?region=on> (accessed 8.15.21).
- Stockwell, B.R., Jiang, X., Gu, W., 2020. Emerging Mechanisms and Disease Relevance of Ferroptosis. *Trends Cell Biol.* 30, 478–490. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.02.009>
- Tang, D., Kroemer, G., 2020. Ferroptosis. *Curr. Biol.* 30, R1292–R1297. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.09.068>
- Tauber, S., Jais, Alexandre, Jeitler, Markus, Haider, Sandra, 2010. Transcriptome analysis of human cancer reveals a functional role of Heme Oxygenase-1 in tumor cell adhesion | SpringerLink [WWW Document]. URL <https://link.springer.com/article/10.1186/1476-4598-9-200> (accessed 4.25.21).
- Thanan, R., Oikawa, S., Hiraku, Y., Ohnishi, S., Ma, N., Pinlaor, S., Yongvanit, P., Kawanishi, S., Murata, M., 2015. Oxidative Stress and Its Significant Roles in Neurodegenerative Diseases and Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 16, 193–217. <https://doi.org/10.3390/ijms16010193>
- Vega, M.R. de la, Chapman, E., Zhang, D.D., 2018. NRF2 and the Hallmarks of Cancer. *Cancer Cell* 34, 21–43. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.022>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Waza, A.A., Hamid, Z., Ali, S., Bhat, S.A., Bhat, M.A., 2018. A review on heme oxygenase-1 induction: is it a necessary evil. *Inflamm. Res.* 67, 579–588. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1151-x>
- Wei, Y., Davis, J., Bina, W.F., 2012. Ambient air pollution is associated with the increased incidence of breast cancer in US. *Int. J. Environ. Health Res.* 22, 12–21. <https://doi.org/10.1080/09603123.2011.588321>
- Wu, Z.-H., Tang, Y., Yu, H., Li, H.-D., 2021. The role of ferroptosis in breast cancer patients: a comprehensive analysis. *Cell Death Discov.* 7, 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00473-5>
- Xie, Y., Hou, W., Song, X., Yu, Y., Huang, J., Sun, X., Kang, R., Tang, D., 2016. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ.* 23, 369–379. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.158>
- Yang, H., Chen, T., Xu, S., Zhang, S., Zhang, M., 2019. Long Noncoding RNA FOXC2-AS1 Predicts Poor Survival in Breast Cancer Patients and Promotes Cell Proliferation. *Oncol. Res.* 27, 219–226. <https://doi.org/10.3727/096504018X15213126075068>
- Yang, W.S., Stockwell, B.R., 2016. Ferroptosis: Death by Lipid Peroxidation. *Trends Cell Biol.* 26, 165–176. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.10.014>
- Yang, Y., Yang, H., Xu, M., Zhang, H., Sun, M., Mu, P., Dong, T., Du, S., Liu, K., 2018. Long non-coding RNA (lncRNA) MAGI2-AS3 inhibits breast cancer cell growth by targeting the Fas/FasL signalling pathway. *Hum. Cell* 31, 232–241. <https://doi.org/10.1007/s13577-018-0206-1>
- Yu, H., Yang, C., Jian, L., Guo, S., Chen, R., Li, K., Qu, F., Tao, K., Fu, Y., Luo, F., Liu, S., 2019. Sulfasalazine-induced ferroptosis in breast cancer cells is reduced by the inhibitory effect of estrogen receptor on the transferrin receptor. *Oncol. Rep.* 42, 826–838. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7189>
- Zenkov, N.K., Kozhin, P.M., Chechushkov, A.V., Martinovich, G.G., Kandalintseva, N.V., Menshchikova, E.B., 2017. Mazes of Nrf2 regulation. *Biochem. Mosc.* 82, 556–564. <https://doi.org/10.1134/S0006297917050030>
- Zhang, X., Guo, J., Wei, X., Niu, C., Jia, M., Li, Q., Meng, D., 2018. Bach1: Function, Regulation, and Involvement in Disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018, e1347969. <https://doi.org/10.1155/2018/1347969>
- Zhou, Y., Wu, H., Zhao, M., Chang, C., Lu, Q., 2016. The Bach Family of Transcription Factors: A Comprehensive Review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 50, 345–356. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8538-7>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ZHU, X.-F., LI, W., MA, J.-Y., SHAO, N., ZHANG, Y.-J., LIU, R.-M., WU, W.-B., LIN, Y., WANG, S.-M., 2015. Knockdown of heme oxygenase-1 promotes apoptosis and autophagy and enhances the cytotoxicity of doxorubicin in breast cancer cells. *Oncol. Lett.* 10, 2974–2980. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3735>
- Zimta, A.-A., Cenariu, D., Irimie, A., Magdo, L., Nabavi, S.M., Atanasov, A.G., Berindan-Neagoe, I., 2019. The Role of Nrf2 Activity in Cancer Development and Progression. *Cancers* 11, 1755. <https://doi.org/10.3390/cancers11111755>