

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة سعد دحلب البلدية 1
Université SAAD DAHLEB-Blida 1



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

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV

Filière : Sciences Biologiques

Option : Génétique

Thème

***Analyse in silico : Les mécanismes de régulation de gène
CDCA3 et son association avec le cancer du pancréas***

Présenté par :

Soutenu le : 11/07/2023

BOUHOUIA Malak

MESSAOUD Khaoula

Devant le jury :

Nom

Grade/Lieu

Qualité

Mme ROUAKI F

MCA /USDB1

Présidente

Mme ZEROUTTI K

MCA/USDB1

Examinatrice

Mme DEBIB A

MCA/TIPAZA

Promotrice

Mme MENADI S

DOC/TURKEY

Co-promotrice

Année universitaire : 2022/2023

Remerciements

*Tout d'abord, nous ne pouvons pas faire ce travail sans la
bénédiction et la sans force d'Allah.*

*Nous commençons par exprimer nos vifs remerciements à notre
promotrice Mme **DEBIB Aicha** qui a guidé notre mémoire, et
nous la remercions aussi pour son soutien constant et sa
disponibilité.*

*Nous adressons le grand remerciement à notre co-promotrice
MENADI Soumaya pour son aide, sa disponibilité, ses
conseils, ses remarques, son encouragement et sa confiance qui
nous ont permis de réaliser ce travail, nous tenons à exprimer
notre plus profond respect.*

*Nous tenons particulièrement à remercier Mme **ROUAKI F**
pour avoir accepté de présider le jury.*

*Nous souhaitons exprimer notre gratitude à Mme **ZERROUTI**
K pour accepter d'examiner ce travail.*

*Un grand merci à notre chef d'option Mr **MOHAMED SAID**
Remdane professeur à l'université de Blida 1 en particulier
ainsi que tous les autres enseignants de notre faculté.*

*Merci à tous et à toutes et que toute personne qui a contribué de
près ou de loin à la réalisation de notre projet, trouve ici
l'expression de nos sincères sentiments.*

Merci ...

Dédicace

Grâce à dieu le tout puissant, j'ai achevé la réalisation de ce modeste travail que je tien très chaleureusement a le dédier:

*A ma très chère mère **Fatiha**, qui n'a jamais cessé de m'encourager et soutenir tout aulong de mes études.*

*A l'homme de ma vie, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, mon cher père **Mohamed**.*

*A la source de mes efforts, ma très chère **grand-mère** que j'adore.*

*A mes frères **Yacine** et **Abderrahim**, mes sœurs **Sara** et **Hadjer** et ma tante **Fadhila** pour tous vos encouragements.*

*A ma copine de toujours et ma sœur **Nassima**.*

*A mon binôme **Khaoula**.*

*A la personne qui m'encourager, conseiller et qu'il été toujours à mes côtés, mon soutien moral, **Med**.*



Malak

Dédicace

D'abord, Grâce à mon Dieu, je suis ici aujourd'hui, El HAMDULILAH. Avec des larmes aux yeux je tiens à dédier mon travail à:

Mes parents qui méritent tous mes mots de remerciement, vous avez été toujours mes premiers enseignants mes meilleurs souteneurs tout au long de mon cursus scolaire, c'est grâce à vos prières que je viens de réaliser ce qui était un rêve hier

Papa mon idéal, merci pour tes efforts, tes sacrifices mille merci pour tes encouragements motivants merci de t'avoir transmis une énergie positive qui m'a mener à atteindre mon but avec persévérance merci pour la confiance que j'ai aille à cause de tes regards de joie. Je suis ta fierté papa.

Maman, mon bonheur, merci pour tes clarifications, ton amour, ta tendresse, merci pour ton soutien psychique 'tes prières pour moi 'pour tout ce que tu m'as donnée c'est ta réussite maman.

Mes grands -parents qui m'ont quitté à j'aimais j'aurais aimée si vous étiez présents pour me partager la joie que je ressens, je ne vous oublierai jamais ni vos prières pour moi pour toute ma vie.

Mes frères Hichem, Youcef, la source de ma force et le secret de ma réussite .que le bon Dieu vous bénisse.

Je dis merci à ma grande famille pour son soutien, ses conseils ses encouragements pour arriver à ce chemin, fière d'être la première diplômée de ma famille.

Mes copines MALAK, NASSIMA, BAHIA, ZOLA, ZOZO, ASHWAK, ABLA et CHAIMA qui nous sommes devenues inséparables avec une belle coïncidence, vous m'avez partagé le mauvais et le bien, ma joie et ma tristesse mes meilleurs souvenirs et mes déceptions. Vous étiez toujours à mes côtés, mon puits de secrets, vous êtes le bonheur que le bon Dieu m'a offert, ma force. Je n'oublierai jamais votre soutien et votre amour pour moi.

Pour mon futur mari, ma raison de joie, tout le respect est pour toi tu as prouvé ta virilité, ton amour pour moi avec ton soutien sans cesse ton aide surtout dans les moments difficiles où tu as consacré du temps pour me rassurer, me rendre plus forte m'encourager sans toi je n'y arriverai jamais.

Merci à qui m'ont tenue la main, merci pour chaque personne contribuant à mon succès avec une aide, un mot doux 'un soutien 'un encouragement.



Khaoula

Résumé

Le cancer du pancréas est l'un des cancers les plus agressifs et mortels, il est asymptomatique au stade précoce, il est généralement diagnostiqué aux stades tardifs où le traitement est inefficace et par conséquent, la survie globale du patient diminue. Donc, la recherche de nouveaux biomarqueurs pour le diagnostic précoce est une piste de recherche très importante. La protéine 3 associée au cycle de division cellulaire ou Cell Division Cycle-Associated Protein 3 (CDCA3) est un régulateur essentiel de la mitose cellulaire et peut réguler de nombreux processus physiologiques et pathologiques dans le corps humain en stimulant certaines protéines comme les protéines régulatrices du cycle cellulaire, les facteurs de transcription et les molécules de transduction de signal, cette protéine a été fréquemment surévaluée dans divers cancers. Toutefois, le mécanisme sous-jacent à la réglementation de la surexpression du CDCA3 n'est toujours pas clair. Il est bien établi que les altérations génétiques et épigénétiques peuvent entraîner une dysrégulation généralisée de l'expression génétique. Dans cette étude, nous nous sommes concentrés sur l'exploration du mécanisme de réglementation du CDCA3 par le modèle de méthylation, la survie et l'expression du CDCA3 dans le cancer du pancréas à l'aide de plusieurs bases de données bioinformatiques. Nos résultats ont révélé que les niveaux d'expression de CDCA3 étaient remarquablement plus élevés dans les tissus du cancer du pancréas que dans les tissus normaux. En outre, la forte expression de CDCA3 était significativement liée au mauvais pronostic des patients du cancer du pancréas, nous avons démontré que le promoteur de CDCA3 est hypométhylé dans les tissus du cancer du pancréas par rapport aux tissus normaux, ce qui peut entraîner une surexpression de CDCA3 dans le cancer du pancréas.

Mots clés : cancer du pancréas, CDCA3, épigénétique, analyse bioinformatique, biomarqueurs.

Abstract

Pancreatic cancer is one of the most aggressive and deadly cancers, it is asymptomatic at the early stage, it is usually diagnosed in late stages where treatment is ineffective and therefore the overall survival of the patient decreases. Therefore, the search for new biomarkers for early diagnosis is a very important line of research. Cell Division Cycle Cycle-Associated Protein 3 (CDCA3) is an essential regulator of cell mitosis and can regulate many physiological and pathological processes in the human body by stimulating certain proteins such as the regulating proteins of the cell cycle, transcription factors and signal transduction molecules, this protein has been frequently overvalued in various cancers. However, the mechanism underlying the regulation of over-expression of CDCA3 is still unclear. It is well established that genetic and epigenetic alterations can lead to widespread dysregulation of gene expression. In this study, we focused on exploring the regulatory mechanism of CDCA3 through the methylation model, survival and expression of CDCA3 in the pancreatic cancer using several bioinformatic databases. Our results showed that CDCA3 expression levels were significantly higher in pancreatic cancer tissues than in normal tissues. In addition, the strong expression of CDCA3 was significantly related to the poor prognosis of pancreatic cancer patients, we demonstrated that the CDCA3 promoter is hypomethylated in pancreatic cancer tissues compared to normal tissues, which can lead to overexpression of CDCA3 in the pancreatic cancer.

Keywords: pancreatic cancer, CDCA3, epigenetics, bioinformatics analysis, biomarkers.

ملخص

يعد سرطان البنكرياس أحد أكثر السرطانات عدوانية وفتكا، و هو لا يظهر عليه أعراض في المرحلة المبكرة، لذلك يتم تشخيصه عادة في المراحل المتأخرة حيث يكون العلاج غير فعال و بالتالي ينخفض البقاء العام للمريض. لذلك، فإن البحث عن مؤشرات حيوية جديدة للتشخيص المبكر هو خط بحث مهم للغاية. يعتبر البروتين المرتبط بدورة تقسيم الخلايا 3 (CDCA3) منظما أساسيا للانقسام الفتيلي للخلايا و يمكنه تنظيم العديد من العمليات الفسيولوجية و المرضية في جسم الإنسان عن طريق تحفيز بعض البروتينات مثل البروتينات المنظمة لدورة الخلية و عوامل النسخ و جزيئات نقل الإشارة، و قد تم المبالغة في تقدير هذا البروتين في كثير من الأحيان في مختلف أنواع السرطان. غير أن الآلية التي يقوم عليها تنظيم الإفراط في التعبير عن CDCA3 لا تزال غير واضحة. من الثابت أن التغيرات الجينية و ما فوق الجينية يمكن أن تؤدي إلى خلل تنظيمي واسع النطاق للتعبير الجيني. في هذه الدراسة، ركزنا على استكشاف الآلية التنظيمية CDCA3 من خلال نموذج الميثيل و البقاء و التعبير عن CDCA3 في سرطان البنكرياس باستخدام العديد من قواعد البيانات المعلوماتية الحيوية. أظهرت نتائجنا أن مستويات التعبير CDCA3 كانت أعلى بكثير في أنسجة سرطان البنكرياس بالمقارنة مع الأنسجة العادية. بالإضافة إلى ذلك، كان التعبير القوي عن CDCA3 مرتبطا بشكل كبير بالتنبؤ السيئ لمرضى سرطان البنكرياس، و قد أظهرنا أن المروج CDCA3 يتم نقصه في أنسجة سرطان البنكرياس بالمقارنة مع الأنسجة الطبيعية، مما قد يؤدي إلى الإفراط في التعبير عن CDCA3 في سرطان البنكرياس.

الكلمات المفتاحية: سرطان البنكرياس، CDCA3، الوراثة فوق الجينية، تحليل البيانات المعلوماتية الحيوية، المؤشرات الحيوية .

Liste des abréviations

ACC	AdenoCortical Carcinoma
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ADM	Acinar-to-Ductal Metaplasia
ARN	Acide Riboucléique
ARNm	Acide RiboNucléique Messenger
ARN-seq	Acide RiboNucléique Sequencing
CA	Cancer Antigen
CDCA3	Cell Division Cycle-Associated Protein 3
CDKN2A	Cycline-Dependent Kinase inhibitor 2A
CDK1	Cycline-Dependent Kinase 1
CEA	Carcino Embryonnaire Antigen
CpG	Cytosine-Phosphate-Guanine
CT	Computed Tomography
DNMT	DenoxynboNucleic acide MethylTransferase
EUS	Echographie EndoScopique
GC	Gastric Cancer
GEPIA	Gene Expression Profiling Interactive Analysis
GLOBOCAN	GLOBAl CANcer Observatory
GRCC8	Gene-Rich Cluster protein C8
GTE_x	Genotype-Tissue Expression
HAT	Histone AcetylTransferase
HDAC	Histone DeACetylase
HPA	Human Protein Atlas
H3K⁹me₃	Histone 3 Lysine 9 Trimethylation
IHC	ImmunoHistoChimique
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
KDM	Lysine DeMethylase
KMT	Lysine-Méthyl Transferase
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog
KICH	Kidney Chromophobe

KIRC	Kidney Renal Clear cell Carcinoma
KIRP	Kidney Renal Papillary cell carcinoma
LAML	Leukemia Acute Myeloid
LGG	Brain Lower Grade Glioma
LIHC	Liver Hepatocellular Carcinoma
Log2FC	LOG Fold Change
LUAD	Lung Adenocarcinoma
MESO	Mesothelioma
NCBI	National Center for Biotechnology Informations
PanIN	Pancreatic Intraepitheliale Neoplasie
PAAD	Pancreatic Adenocarcinoma
PC	Pancreatic Cancer
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDAC	Pancreatic Ductal AdenoCarcinoma
PRAD	Prostate Adenocarcinoma
SAH	S-Adenosyl Homocysteine
SAM	S-Adenosyl Methionine
SARS	Sarcoma
SKCM	Kin Cutaneous Melanoma
SMAD4	Mothers Against Decapentaplegic homolog 4
TET	Ten-Eleven Translocation
TCGA	The Cancer Genome Atlas protein 1
THCA	Thyroid Carcinoma
TOME-1	Trigger Of Mitotic Entry protein 1
TP53	Tumeur Protein 53
UALCAN	University of Alabama at Birmingham Cancer data analysis Portal

Liste des figures

Figure 01	Régulation épigénétique de l'expression génique	12
Figure 02	Méthylation de l'ADN sur le carbone 5 d'un résidu cytosine	13
Figure 03	Méthylation de l'ADN dans les cellules normales et cancéreuses	14
Figure 04	Mécanismes hypométhylation et hyperméthylation de l'ADN dans le cancer	14
Figure 05	La position du gène CDCA3	15
Figure 06	Le gène CDCA3 en localisation génomique	15
Figure 07	La localisation de la protéine CDCA3 au cytosol	16
Figure 08	Structure tridimensionnelle du CDCA3	16
Figures 09	L'utilisation de GEPIA	19
Figures 10	L'utilisation de HPA	21
Figures 11	L'utilisation d'UALCAN	23
Figure 12	Les étapes d'utilisation d'UALCAN pour voir les résultats de la méthylation	24
Figure 13	L'utilisation de la base de données cBioPortal	25
Figure 14	Profil d'expression CDCA3 sur tous les échantillons de tumeur et tissus normaux appariés	27
Figure 15A	Expression de CDCA3 dans les tissus cancéreux du pancréas par rapport aux tissus normaux de la base de données GEPIA	27
Figure 15B	Expression de CDCA3 dans les tissus cancéreux du pancréas par rapport aux tissus normaux de la base de données TCGA	27
Figure 16	Images de la coloration immunohistochimique (IHC) de la protéine CDCA3 dans le pancréas tissu normal et tissu PC de la base de données HPA	28
Figure 17A	Expression de CDCA3 dans le cancer du pancréas en fonction des stades individuels du cancer (stades 1, 2, 3 et 4)	28
Figure 17B	Expression de CDCA3 dans le cancer du pancréas basée sur nodal	

	statut métastatique	29
Figure 17C	Expression de CDCA3 dans le cancer du pancréas en fonction des grades tumoraux (grade 1, 2, 3 et 4)	29
Figure 18	Altération génétique de CDCA3 dans le cancer du pancréas.....	30
Figure 19	Profil de méthylation du promoteur CDCA3 fondé sur les types d'échantillons	31
Figure 20	Profil de méthylation du promoteur CDCA3 fondé sur des stades individuels du cancer (stades 1, 2, 3 et 4)	32
Figure 21	Profil de méthylation du promoteur CDCA3 fondé sur des grades tumoraux (grade 1, 2, 3 et 4)	32
Figure 22	Profil de méthylation du promoteur CDCA3 fondé sur nodal statut métastatique	33
Figure 23	Effet du niveau d'expression du CDCA3 sur la survie des patients atteints de PC	33

Liste des tableaux

Tableau I	Facteurs de risques non héréditaires non modifiables	05
Tableau II	Facteurs de risque non héréditaires modifiable	07
Tableau III	Bases de données utilisés	18

Sommaire

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 01

Chapitre I : rappel bibliographique

1. Cancer du pancréas	03
1.1. Définition du cancer du pancréas	03
1.2. Epidémiologie	03
1.2.1. Epidémiologie mondiale	03
1.2.2. Epidémiologie en Algérie	03
1.3. Le développement du cancer du pancréas	03
1.4. Facteurs de risque	04
1.4.1. Facteurs de risque héréditaires	04
1.4.2. Facteurs de risque non héréditaires	05
1.5. Présentation clinique et évaluation diagnostique	09
1.6. Traitement	10
2. Epigénétique et cancer	11
2.1. Principaux mécanismes épigénétique	11
2.2. Importances de l'épigénétique dans le cancer	12
2.3. La méthylation de l'ADN	13
2.4. La méthylation de l'ADN dans le cancer	13
3. Le gène CDCA3 et la bioinformatique	15
3.1. Le gène CDCA3	15
3.1.1. Caractéristiques de gène CDCA3	15
3.1.2. Définition de la protéine CDCA3	15
3.1.3. La structure de la protéine CDCA3	16
3.1.4. Le rôle de la protéine CDCA3	17
3.2. La bioinformatique	17
3.2.1. Définition de la bioinformatique	17

Chapitre II: Matériels et méthodes

1.	Matériels	18
2.	Méthodes	18
2.1.	Analyse de l'expression génique	18
2.2.	Analyse des altérations épigénétiques	24
2.3.	Analyse des altérations génétiques.....	24

Chapitre III: Résultats et discussion

1.	Résultats	26
1.1.	CDCA3 surexprimé dans le cancer du pancréas	26
1.2.	L'altération génétique participe à la surexpression de CDCA3 dans le cancer du pancréas	30
1.3.	Les altérations épigénétiques responsable d'une hypométhylation du promoteur qui contribue à CDCA3 surexpression dans le cancer du pancréas	30
1.4.	L'expression excessive de CDCA3 est associée à la survie chez les patients atteints d'un cancer du pancréas	33
2.	Discussion	34
	Conclusion générale et perspectives	36

Références bibliographiques

Références web

Introduction

Introduction

D'une année à une autre année, la sévérité du cancer augmente et elle devient réellement une menace majeure à santé publique sur l'aspect mondial. Cela a été prouvé par des études récentes dans le domaine des changements du spectre de la maladie et l'augmentation des cas cancéreux par rapport aux années précédentes et les années à venir.

En Algérie, selon le registre des tumeurs d'Alger, l'incidence est estimée à 3,2/105 habitants, pour les hommes et 1,7/105 habitants, pour les femmes (**Sellam, 2016**).

Les études épidémiologiques ont prouvé que le cancer du pancréas reste le cancer le plus mortel par rapport aux autres types du cancer qui présente des améliorations substantielles dans le pourcentage de survie, cependant, celui du cancer de pancréas est toujours stagné depuis les années 60 (**Ansari et al., 2016**). La maladie est très difficile à détecter car elle n'a pas de signes précoces et se propage rapidement aux organes environnants (**Goral, 2015**). Dans ce cadre, il est donc nécessaire de découvrir des outils de diagnostic précoce, des biomarqueurs prédictifs et des traitements plus fiables pour améliorer les taux de guérison et de survie des patients atteints de cancer (**Ahmed et al., 2022; Stine et al., 2022**).

Selon la littérature scientifique, une régulation anormale du cycle cellulaire entraînera une prolifération excessive incontrôlée des cellules et favorisera la formation, le développement et l'invasion du cancer (**Xu et al., 2022**), donc il est très important d'étudier tous les facteurs liés à la régulation du cycle cellulaire qui contribuent à la technique de détection précoce du cancer et à la possibilité de suivre son évolution.

L'expression de gènes régulateurs de la division cellulaire est nécessaire à différents stades du cycle cellulaire. Des études antérieures ont également rapporté la relation entre les gènes liés à la régulation du cycle cellulaire et la cancérogenèse (**Todd et al., 2002**).

Avec le développement et les progrès continus de la biologie moléculaire clinique, la protéine 3 associée au cycle de division cellulaire (CDCA3) s'est avérée fortement exprimée

dans les différents types de cancer (**Phan et al., 2018**). Cette protéine déclenche l'entrée des cellules dans la mitose et elle active la kinase cycline 1/cycline B (**Itzel et al., 2015; Yu et al., 2020**). En outre, le CDCA3 peut affecter la progression du cycle cellulaire en affectant la méthylation de l'ADN (**Zhang et al., 2018**).

Chapitre I
Rappel
bibliographique

1. Le cancer du pancréas

1.1. Définition du cancer du pancréas

Le cancer du pancréas (PC) est l'un des cancers graves et les plus mortels, car il est silencieux, et donc il est difficile à diagnostiquer précocement. Il résulte de la formation de tumeurs malignes. C'est-à-dire une croissance rapide et incontrôlée d'une cellule pancréatique endommagée qui peut donner naissance à une tumeur, elle se développe le plus souvent du pancréas exocrine sous la forme d'un adénocarcinome (cancer du tissu glandulaire), et plus rarement du pancréas endocrine sous la forme d'une insulinoïde. (Lachebi et al, 2021).

1.2. Epidémiologie

1.2.1. Epidémiologie mondiale

Le cancer du pancréas est moins fréquent que certains autres types de cancer, mais il reste l'un des cancers les plus mortels (Søreide et al., 2023). Selon l'Observatoire mondial du cancer (GLOBOCAN) 2020, environ 495 773 patients dans le monde recevront un nouveau diagnostic de cancer du pancréas, et environ 466 003 personnes mourront. Les hommes ont une morbidité et une mortalité plus élevées que les femmes (Cai et al., 2021). Le cancer du pancréas représente environ 4,0% des décès liés au cancer (Zhang et al., 2016). Malheureusement, les projections récentes sont très pessimistes et prédisent que ce cancer sera la seconde cause de mortalité par cancer d'ici 2030 (Rahib et al., 2014).

1.2.2. Epidémiologie en Algérie

En Algérie, selon le registre des tumeurs d'Alger, l'incidence est estimée à 3,2/105 habitants, pour les hommes et 1,7/105 habitants, pour les femmes (Sellam, 2016).

1.3. Le développement du cancer du pancréas

La formation de lésions précancéreuses est la première étape du développement de la PDAC. Ces lésions, appelées « néoplasie pancréatique intraépithéliale » ou PanIN (néoplasie pancréatique intraépithéliale), se forment dans les petits canaux pancréatiques. Il s'agit de lésions microscopiques asymptomatiques classées en trois

grades en fonction de leurs caractéristiques histopathologiques (PanIN-1, PanIN-2, PanIN-3) (Orth et al., 2019). Les grades 1 et 2 correspondent à des lésions précancéreuses, et le grade 3 à un carcinome *in situ* évoluant vers un adénocarcinome canalaire du pancréas (PDAC) (Andea et al., 2003).

Les mutations oncogéniques du gène KRAS surviennent dans les stades précoces du développement du cancer du pancréas, notamment lors de l'ADM (Acinar-to- Ductal Metaplasia) et des PanIN-1 (Mueller et al., 2018). Et la mutation du gène CDKN2A se produit généralement à un stade plus avancé de développement du cancer du pancréas que celle de KRAS, plus précisément vers le grade PanIN-2. D'autres mutations interviennent lors du passage vers le grade PDAC, c'est le cas de la mutation inhibitrice ou de la perte des gènes suppresseurs de tumeurs TP53 et SMAD4 (Orth et al., 2019).

1.4. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de PC peuvent être divisés en deux grands groupes :

1. *les facteurs de risque non héréditaires*, qui dépendent des habitudes de vie et des influences environnementales sur le corps humain,
2. *les facteurs de risque héréditaires*, qui sont déterminés par des mutations familiales ou spontanées et germinales ou somatiques.

Parmi les facteurs de risque non héréditaires du cancer du pancréas, on peut distinguer deux sous-groupes : les facteurs de risque modifiables et non modifiables (Olakowski & Buldak, 2022) (tableau 1 et 2).

1.4.1. Facteurs de risque héréditaires

Le cancer du pancréas, comme toutes les autres types de cancer, est essentiellement une maladie génétique qui peut être causée par des mutations génétiques héréditaires ou acquises (Midha et al., 2016). Les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer du pancréas ont un risque accru de développer le cancer (Goral, 2015). Le risque de cancer du pancréas familial augmente de manière exponentielle avec le nombre croissant de parents de premier degré atteints de la maladie (Becker et al., 2014; Yeo, 2015). Cette forme de cancer représente entre 5 % et 10 % des nouveaux cas (Hruban et al., 2010).

1.4.2. Facteurs de risque non héréditaires

Les tableaux 1 et 2 résument les facteurs de risque modifiables et non modifiables.

Tableau 1 : Facteurs de risques non héréditaires non modifiables

Facteurs de risque non modifiables	Définition	Références
L'âge	Le cancer du pancréas survient plus fréquemment chez les personnes âgées, comme la plupart des autres cancers. Son incidence maximale est observée entre la 6ème et la 8ème décennie de vie. Seulement environ 10 % des cas de cancer du pancréas sont détectés chez des personnes de moins de 50 ans	(Olakowski & Buldak, 2022).
Le sexe	L'incidence du cancer du pancréas à l'échelle internationale est plus élevée chez les males que chez les femelles C'est peut-être parce que les taux de stéroïdes sont plus élevés chez les femmes que chez les hommes, ce qui peut avoir un effet protecteur contre le PC	(McGuigan et al., 2018). (Masoudi et al., 2017).
L'ethnicité	Plusieurs études ont montré des différences significatives dans l'incidence du cancer du pancréas entre les races. Des études ont montré que le risque de cancer du pancréas est plus élevé chez les personnes noires que dans d'autres groupes raciaux. Cependant, les raisons de cette disparité ne sont pas encore entièrement comprises et pourraient être dues à des facteurs socio-économiques, environnementaux et génétiques.	(Yadav & Lowenfels, 2013)
Groupe sanguine	L'antigène du groupe sanguin ABO se trouve sur toute la surface des hématies. Des études épidémiologiques majeures ont mis en évidence un lien entre les groupes sanguins ABO et le risque de cancer du pancréas. Les personnes du groupe sanguin A, AB ou B sont plus susceptibles d'avoir un cancer du pancréas que les	(Midha et al., 2016)

	personnes du groupe sanguin.	
Altération génétique non héréditaire	<p>Les mutations génétiques sont significatives non seulement pour les relations familiales, mais aussi pour les relations non familiales. Il est important de noter que plus de 80 % des cancers du pancréas sont dus à des mutations qui se produisent de manière sporadique, tandis qu'une petite proportion des cas de cancer du pancréas sont causés par des mutations héréditaires Les cellules souches du cancer du pancréas subissent des changements épigénétiques évidents, Ces modifications épigénétiques, telles que la méthylation de l'ADN, jouent également un rôle dans la progression du cancer du pancréas. L'hyperméthylation de nombreux gènes a été signalée dans la PC. Les modifications épigénétiques telles que l'hyperméthylation de certains gènes peuvent être utilisées comme marqueurs pour la détection précoce du cancer du pancréas</p>	<p>(Midha et al., 2016). (Perusina Lanfranca et al., 2019). (Maisonneuve & Lowenfels, 2015).</p>

Tableau II : Facteurs de risque non héréditaires modifiable

Facteurs de risque modifiables	Définitions	Références
Le Diabète	de nombreuses études ont signalé une association positive entre les deux types de diabète (diabète de type 1 et diabète de type 2) et le risque de cancer du pancréas. Chez les patients atteints de PC, il a été observé une augmentation significative des taux de glycémie et d'hémoglobine glyquée (HbA1c) un mois avant le diagnostic de diabète. Ainsi, l'HbA1c pourrait être un biomarqueur potentiel pour prédire le développement d'un cancer du pancréas	(Maisonneuve & Lowenfels, 2015) (Batabyal et al., 2014) (Huang et al., 2020).
Le tabagisme	Le tabagisme est considéré comme le principal facteur de risque modifiable de cancer du pancréas. Selon l'étude cas-témoins à laquelle vous faites référence, les fumeurs ont un risque accru de 74% de développer un cancer du pancréas par rapport aux non-fumeurs	(Molina-Montes et al., 2018).
L'alcool	L'alcool est un facteur important facteur de risque de cancer du pancréas. Lorsqu'il est consommé en grande quantité et sur une longue période de temps, l'alcool peut endommager les cellules pancréatiques, entraînant une inflammation chronique et une fibrose pancréatique. Cette inflammation chronique peut augmenter le risque de mutations génétiques qui peuvent conduire à la formation de tumeurs pancréatiques.	(Midha et al., 2016) .
L'obésité	L'obésité (définie comme IMC ≥ 30) et l'augmentation de l'IMC (indice de masse corporelle) sont des facteurs de risque établis de cancer du pancréas. Plusieurs études ont montré que les personnes obèses ont un risque accru de développer un cancer du pancréas, parfois jusqu'à deux fois plus élevé que les personnes ayant un poids normal	(Dobbins et al., 2013).

<p>La pancréatite chronique</p>	<p>La pancréatite chronique est un facteur de risque important pour le cancer du pancréas. Les patients atteints de pancréatite chronique ont un risque accru de cancer du pancréas par rapport à la population générale. Les changements morphologiques dans la pancréatite chronique, tels que la fibrose, l'inflammation chronique et la prolifération des cellules épithéliales, peuvent conduire à des altérations génétiques et à l'activation oncogène qui augmentent le risque de cancer du pancréas. Le risque accru de développer un cancer du pancréas par rapport aux non-fumeurs est de 74%.</p>	<p>(Löhr et al., 2005)</p>
<p>L'alcool</p>	<p>L'alcool est un facteur important de risque de cancer du pancréas. Lorsqu'il est consommé en grande quantité et sur une longue période de temps, l'alcool peut endommager les cellules pancréatiques, entraînant une inflammation chronique et une fibrose pancréatique. Cette inflammation chronique peut augmenter le risque de mutations génétiques qui peuvent conduire à la formation de tumeurs pancréatiques.</p>	<p>(Midha et al., 2016)</p>
<p>L'obésité</p>	<p>L'obésité (définie comme IMC ≥ 30) et l'augmentation de l'IMC (indice de masse corporelle) sont des facteurs de risque établis de cancer du pancréas. Plusieurs études ont montré que les personnes obèses ont un risque accru de développer un cancer du pancréas, parfois jusqu'à deux fois plus élevé que les personnes ayant un poids normal.</p>	<p>(Dobbins et al., 2013)</p>
<p>La pancréatite chronique</p>	<p>La pancréatite chronique est un facteur de risque important pour le cancer du pancréas. Les patients atteints de pancréatite chronique ont un risque accru de cancer du pancréas par rapport à la population générale. Les changements morphologiques dans la pancréatite chronique, tels que la fibrose, l'inflammation chronique et la prolifération des cellules épithéliales, peuvent conduire à des altérations génétiques et à l'activation oncogène qui augmentent le risque de cancer du pancréas.</p>	<p>(Löhr et al., 2005)</p>

1.5. Présentation clinique et évaluation diagnostique

1.5.1. Présentation et symptômes

Le cancer du pancréas est souvent asymptomatique aux stades précoces de la maladie, ce qui signifie qu'il peut être difficile à détecter. Les symptômes peuvent apparaître lorsque la tumeur commence à se propager à d'autres organes ou à bloquer les canaux pancréatiques, entraînant une diminution de la fonction pancréatique. Cela peut causer des symptômes tels que la jaunisse, l'indigestion, la perte d'appétit et la perte de poids (**Schmidt-Hansen et al., 2016; Walter et al., 2016**). Malheureusement, ces symptômes ne sont pas spécifiques au cancer du pancréas et peuvent être causés par d'autres affections, ce qui rend le diagnostic précoce difficile. Les signes et les symptômes du cancer du pancréas dépendent de l'emplacement de la tumeur primaire dans le pancréas. (**Mizrahi et al., 2020**)

1.5.2. Techniques de diagnostic et imagerie

La technique d'imagerie initiale recommandée pour un diagnostic précis et rapide du cancer du pancréas est l'angioscanner multidétecteur utilisant un protocole pancréatique biphasique avec une sensibilité d'au moins 90%. L'IRM est une modalité alternative qui peut fournir une évaluation détaillée des voies biliaires (**Al-Hawary et al., 2014**).

1.5.3. Examen histologique

Les méthodes actuelles pour obtenir des échantillons histopathologies ou cytologiques dans le cancer du pancréas comprennent principalement les suivantes :

(1) l'échographie endoscopique (EUS) ou la biopsie guidée par tomодensitométrie (CT) ; (2) la cytologie d'ascite; ou (3) la biopsie exploratoire sous laparoscopie ou diagnostic de chirurgie ouverte (**Zhao & Liu, 2020**).

1.5.4. Biomarqueurs tumoraux

Au fil des années récentes, nous avons acquis une compréhension accrue des changements moléculaires associés au PDAC, ce qui a permis d'identifier de nouveaux

marqueurs tumoraux dans le sérum. Il existe six biomarqueurs tumoraux couramment utilisés (CA19-9, CA242, antigène carcinoembryonnaire [CEA], CA125, microARNs et mutations du gène K-RAS) dans le cas du PC (Ge et al., 2017).

1.6. Le traitement

Le traitement conventionnel du cancer du pancréas (PC) inclut généralement la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie. Le choix du traitement dépend du stade du cancer du pancréas (Zhao & Liu, 2020).

1.6.1. Chirurgie

Le traitement chirurgical est actuellement considéré comme la seule option curative pour le cancer du pancréas et peut considérablement prolonger la durée de vie. (Kamisawa et al, 2016).

1.6.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie joue un rôle crucial du traitement complet du cancer du pancréas. Des études ont démontré que, après une résection chirurgicale complète, la chimiothérapie adjuvante peut significativement améliorer la survie globale et sans maladie chez les patients atteints de cancer du pancréas (Zhao & Liu, 2020).

1.6.3. Radiothérapie

La radiothérapie est une méthode de traitement qui utilise des rayons X pour détruire ou endommager les cellules cancéreuses, empêchant leur prolifération. Elle est principalement utilisée chez les patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé.

Des études ont montré que chez les patients atteints d'un cancer du pancréas avancé, la radiothérapie est plus efficace que la chimiothérapie seule et peut améliorer la survie des patients (Takaori et al., 2016).

1.6.4. La thérapie ciblée

La thérapie ciblée a montré une grande efficacité dans le traitement de certains types de cancer, en particulier ceux qui présentent des altérations génétiques ou des mutations spécifiques. La grande diversité génétique des cellules tumorales du PC représente un défi majeur pour la thérapie moléculaire ciblée (**Zhao & Liu, 2020**).

2. Epigénétique et cancers

2.1. Principaux mécanismes épigénétique

Au fil des années, le terme épigénétique a connu une évolution de sens pour désigner aujourd'hui "tous les changements dans l'expression des gènes héréditaires lors de la mitose et de la méiose sans modification de la séquence d'ADN". Les mécanismes épigénétiques englobent la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et les ARN non codants, qui ont un impact sur la régulation de l'expression des gènes. Ces modifications peuvent se produire pendant le développement, en réponse à des stimulations endogènes ou environnementales, et peuvent être transmises lors de la différenciation cellulaire (**Cherqaoui et al., 2021**).

Le génome est subdivisé en euchromatine et hétérochromatine (**Depierre, 2021**), les chromosomes de ces génomes sont hautement compacts dans les noyaux des cellules eucaryotes, et cette compaction est réalisée par des étapes intermédiaires à différentes échelles tout au long du cycle cellulaire. L'ADN est organisé en nucléosomes, composés d'environ 147 paires de bases d'ADN enroulées autour d'un noyau de protéines histones appelé octamère. Ces nucléosomes sont liés les uns aux autres pour former des fibres de chromatine, qui sont ensuite compactées en des structures encore plus denses (**Nahata, 2021**).

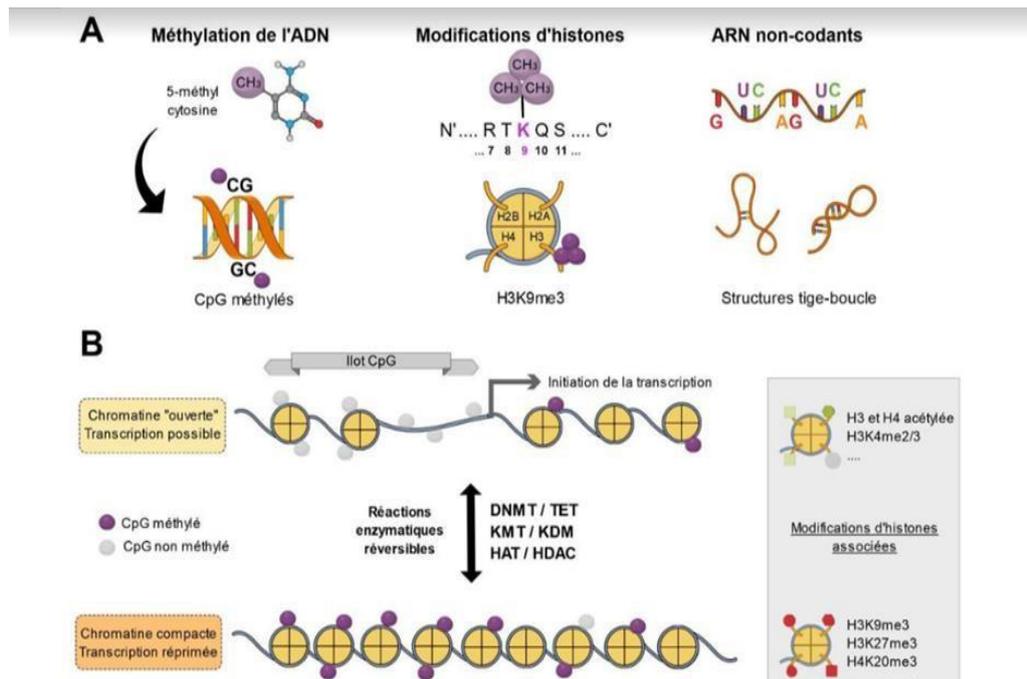


Figure 01: Régulation épigénétique de l'expression génique (Bouakira et al., 2022)

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

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

2.2. Importances de l'épigénétique dans le cancer

La dérégulation transcriptionnelle des proto-oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs joue un rôle central dans le cancer. Les éléments cis-régulateurs distaux modifiés par des marques épigénétiques spécifiques, appelés activateurs, sont essentiels à la régulation de l'expression des gènes spécifiques aux tissus. Des mutations dans les séquences d'enhancer,

une communication altérée entre l'enhancer et le promoteur et une dérégulation des enzymes épigénétiques de liaison à l'enhancer et des facteurs de transcription conduisent à un dysfonctionnement de l'enhancer, qui est souvent responsable de programmes de transcription dérégulés dans le cancer. Il est depuis longtemps admis que le mécanisme sous-jacent conduisant à la carcinogenèse est l'activation d'oncogènes ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (**Bouakiraet al., 2022**).

2.3. La méthylation de l'ADN

La méthylation de l'ADN est un processus post-répliatif qui se produit uniquement sur le carbone 5 des résidus cytosines dans le cycle pyrimidine. Cette réaction est catalysée par une enzyme appelée méthyltransférase de l'ADN (DNMT) (**Rottach et al., 2009**).

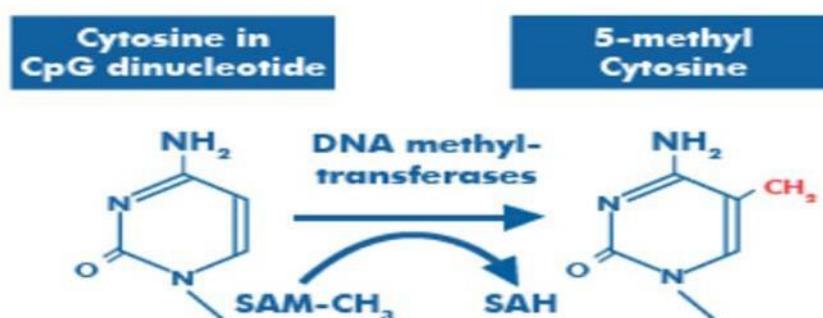


Figure 02: Méthylation de l'ADN sur le carbone 5 d'un résidu cytosine. Le groupement méthyle provient du co-facteur S-Adénosylméthionine (SAM). Il en résulte la formation de 5-méthylcytosine et de S-Adénosylhomocystéine (SAH) (1).

1.1. La méthylation de l'ADN dans le cancer

La méthylation de l'ADN est un processus épigénétique majeur qui joue un rôle à différents stades de l'évolution et du développement du cancer (**Ebrahimi et al., 2020**). La méthylation altérée de l'ADN est la première marque épigénétique associée au cancer à altérer la fonction génétique normale. Ces changements comprennent l'hyperméthylation dans certains types de tumeurs et l'hypométhylation dans d'autres, entraînant l'expression ou la répression des gènes (**Kanwal et al., 2015**).

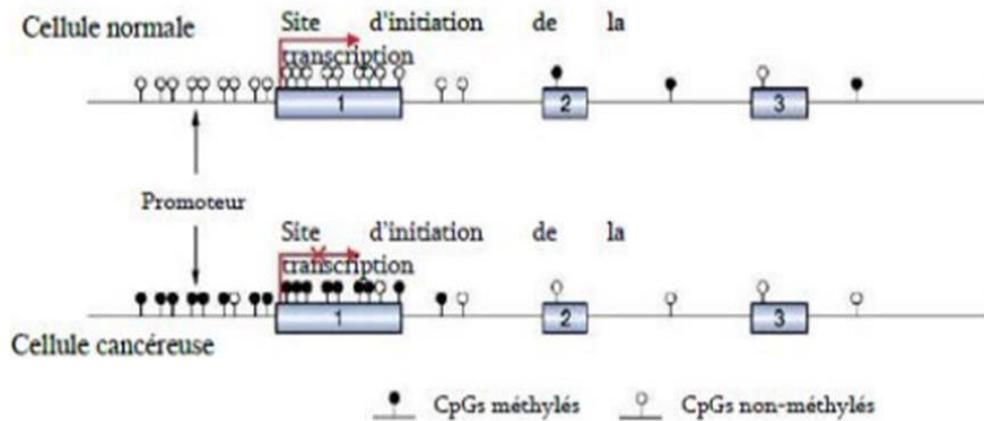


Figure 03: Méthylation de l'ADN dans les cellules normales et cancéreuses. Cercles blancs : sites CpG; cercles noirs : sites hyperméthylés ; 1, 2, 3 : exons du gène représenté ; X : répression transcriptionnelle (**Bouakira et al., 2022**).

Dans le cancer, la méthylation de l'ADN peut être altérée, entraînant des changements dans la régulation des gènes. Voici quelques mécanismes courants d'hypométhylation et d'hyperméthylation de l'ADN dans le contexte du cancer :

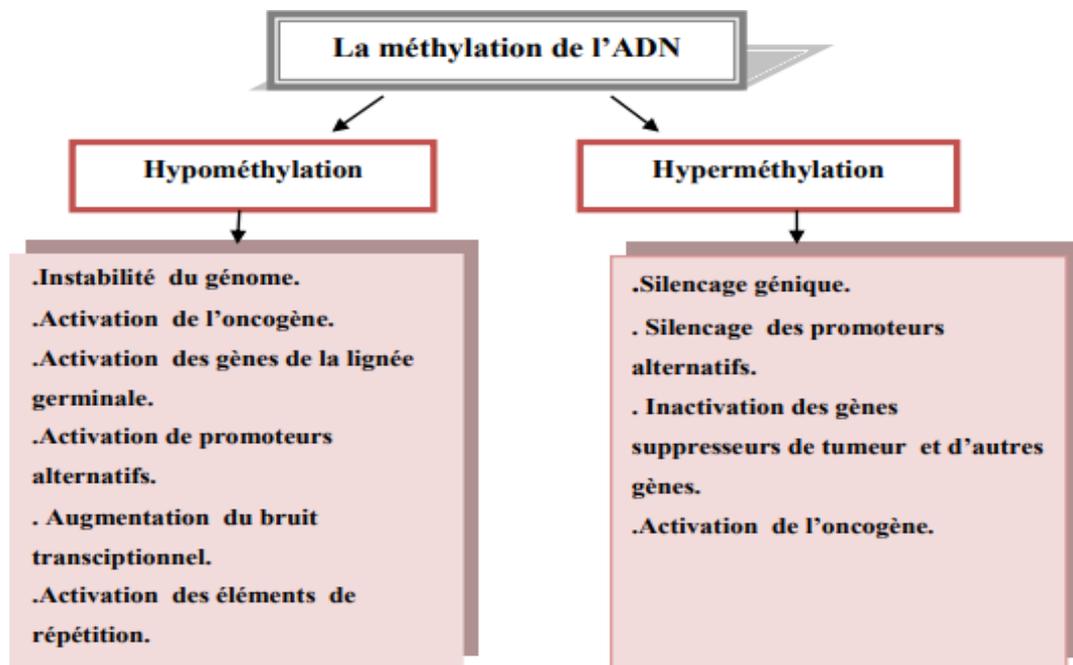


Figure 04: Mécanismes hypométhylation et hyperméthylation de l'ADN dans le cancer (**Ilango et al, 2020**).

3. Le gène CDCA3 et la bioinformatique

3.1. Le gène CDCA3

3.1.1. Caractéristiques de gène CDCA3

Le gène CDCA3 est situé sur le bras court du chromosome 12 humain (12p13.31) (figure 06) [**Genecards**] (2) positions 6828407 a 6866632 (figure 05) (**NCBI Gene**) (3) CDCA3 - Cell division cycle associated 3.

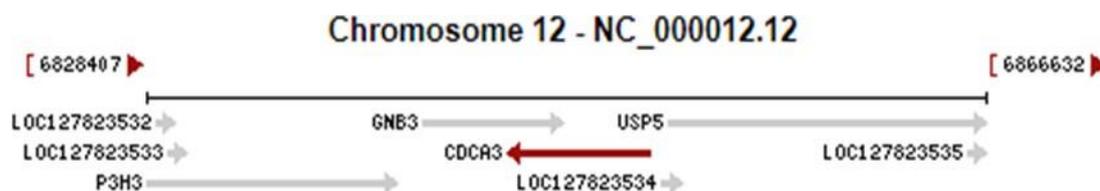


Figure 05: La position du gène CDCA3 (**NCBI Gene**) (3)

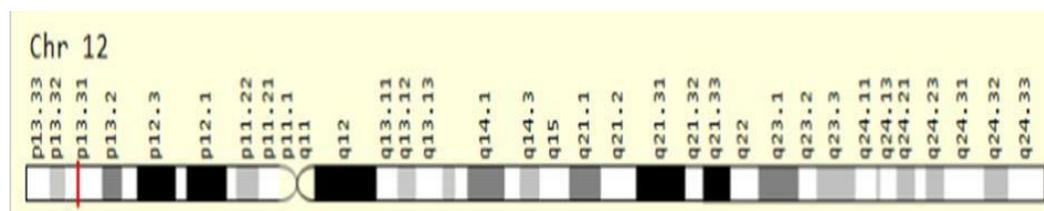


Figure 06: CDCA3 Gène en localisation génomique (**Genecards**) (4)

Le gène CDCA3 est composé de 7 exons, il est transcrit en ARN messager(ARNm) qui est ensuite traduit en une protéine de 268 acides aminés (**UniProtKB**) (5).

3.1.2. Définition de la protéine CDCA3

La protéine CDCA3 (Cell division cycle-associated protein 3), également connu sous le nom de GRCC8 (Gene-rich cluster protein C8), TOME-1 (Trigger of mitotic entry protéine) est une protéine intracellulaire, localisée dans le cytosol (figure 07) [**THE HUMAN PROTEIN ATLAS**] (6).

La protéine codée CDCA3 déclenche l'entrée des cellules dans la mitose et elle est nécessaire pour activer correctement la kinase cycline 1/cycline B et l'entrée des

cellules dans la mitose. En outre, le CDCA3 peut affecter la progression du cycle cellulaire en affectant la méthylation de l'ADN (Xu et al., 2022).

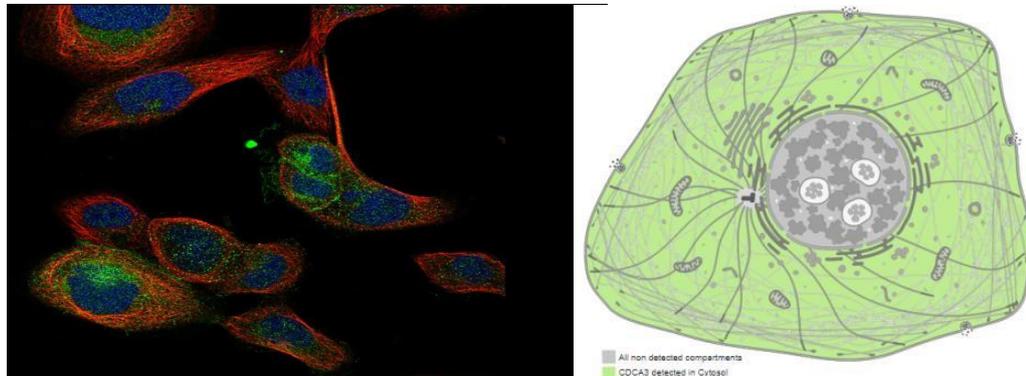


Figure 07: La localisation de la protéine CDCA3 au cytosol (**THE HUMAN PROTEIN ATLAS**) (7)

3.1.3. La structure de la protéine CDCA3

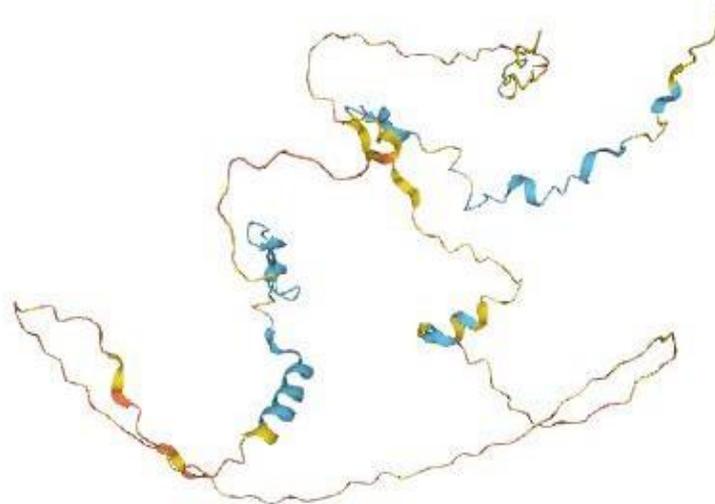


Figure 08: Structure tridimensionnelle (**THE HUMAN PROTEIN ATLAS**) (8)

3.1.4. Le rôle de la protéine CDCA3

La protéine 3 associée au cycle de division cellulaire (CDCA3) est connue comme un "déclencheur" pour l'entrée mitotique par la régulation de l'activité kinase de la cycline-dépendante 1 (CDK1), et la progression du cycle cellulaire intermédiaire a été rapportée (**Qian et al., 2018**), régulant ainsi le cycle cellulaire. Les niveaux de CDCA3 sont également régulés tout au long du cycle cellulaire pendant la phase G1 du cycle cellulaire par la transcription et la dégradation des protéines (**Adams et al, 2017**).

Des études récentes ont montré que le CDCA3 joue un rôle clé dans le développement de divers cancers. Cette protéine favorise la croissance et la prolifération des cellules tumorales en régulant la mitose (**Y. Zhang et al, 2019**). Il est de plus en plus reconnu que la méthylation altérée de l'ADN se produit dans divers cancers.

3.2. La bioinformatique

La bioinformatique est un domaine interdisciplinaire qui développe des méthodes et des outils logiciels pour comprendre les données biologiques. En tant que discipline scientifique, la bioinformatique combine la biologie, l'informatique, le génie de l'information, les mathématiques et les statistiques pour analyser et interpréter les données biologiques (**Tapprich et al, 2021**).

Chapitre II
Matériels
et méthodes

1. Matériels

Rappelons que notre étude est une étude *in Silico*, qui a nécessité l'utilisation du matériel informatique et d'une connexion internet à haut débit. Aussi, nous avons utilisés des outils bioinformatique pour analyser notre gène et qui sont des bases de données à accès libre, qui sont répertorié dans le tableau III.

Tableau III: bases de données utilisés.

Base de données	URL
GEPIA	http://gepia.cancer-pku.cn
HPA	www.proteinatlas.org
UALCAN	http://ualcan.path.uab.edu
cBoiPortal	http://cbiportal.org

2. Méthodes

2.1. Analyse de l'expression génique

Gene Expression Profiling Interactive Analysis (GEPIA)

➤ Principe

Gene Expression Profiling Interactive Analysis est un outil Web pour fournir des fonctionnalités rapides et personnalisables basées sur les données : The Cancer Genome Atlas (TCGA) et Genotype Tissue Expression (CTEx) (Tang et al., 2017).

➤ Protocol de recherche

Nous avons utilisés la fonction « expression analysis » et nous avons choisi le module « General » pour analyser le niveau d'expression du gène CDCA3 dans divers tissus tumoraux, et après dans la même fonction nous avons choisi le module « Expression DIY » pour analyser l'expression du gène dans le cancer du pancréas, les résultats ont été visualisés sous forme de diagrammes.

Les paramètres d'entrée dans ce module ont été utilisés comme suit :

Gene: CDCA3, database: PAAD, log2FC cutoff >1 et P <0.05.

GEPIA 2
Gene Expression Profiling Interactive Analysis

Single Gene Analysis | Cancer Type Analysis | Custom Data Analysis | Multiple Gene Analysis

Enter gene/isoform name:
The indicators in search box are "symbol" or "alias (newest symbol)".
e.g. ERBB2/ENSG00000141736 or ERBB2-001/ENST00000584601

GoPIA!

Profile | Boxplots | Stage Plots | Survival Analysis | Similar

Survival map of Hazardous Ratio

Signature-based statistics

Cancer-type classifier for uploaded data

FUNCTIONS

- Expression Analysis
 - General**
 - Differential Genes
 - Expression DIY
 - Survival Analysis
 - Isoform Details
 - Correlation Analysis
 - Similar Genes Detection
 - Dimensionality Reduction
- Custom Data Analysis

EXTRAS

- Docs
- Examples
- Dataset Sources
- Deconvolution Analysis

GEPIA 2
Gene Expression Profiling Interactive Analysis

General Information

Click here to get the extension of tumor abbreviations.

Quick Search: GoPIA!

CDCA3
Ensembl ID: ENSG00000111665.11
Description: cell division cycle associated 3
Alias: GFRCC3, TOME-1
Summary: -

Lookup this gene in: GeneCards | NCBI | Ensembl | EBI | OMM | COSMIC | HPA | Drugbank | Xena | cBioportal

Interactive Bodymap
The median expression of tumor and normal samples in bodymap

Log₂(TPM + 1) Scale

Body map, dot plot, bar plot will be changed.

GEPIA 2
Gene Expression Profiling Interactive Analysis

Single Gene Analysis | Cancer Type Analysis | Custom Data Analysis | Multiple Gene Analysis

Enter gene/isoform name:
The indicators in search box are "symbol" or "alias (newest symbol)".
e.g. ERBB2/ENSG00000141736 or ERBB2-001/ENST00000584601

GoPIA!

Profile | Boxplots | Stage Plots | Survival Analysis | Similar

Survival map of Hazardous Ratio

Signature-based statistics

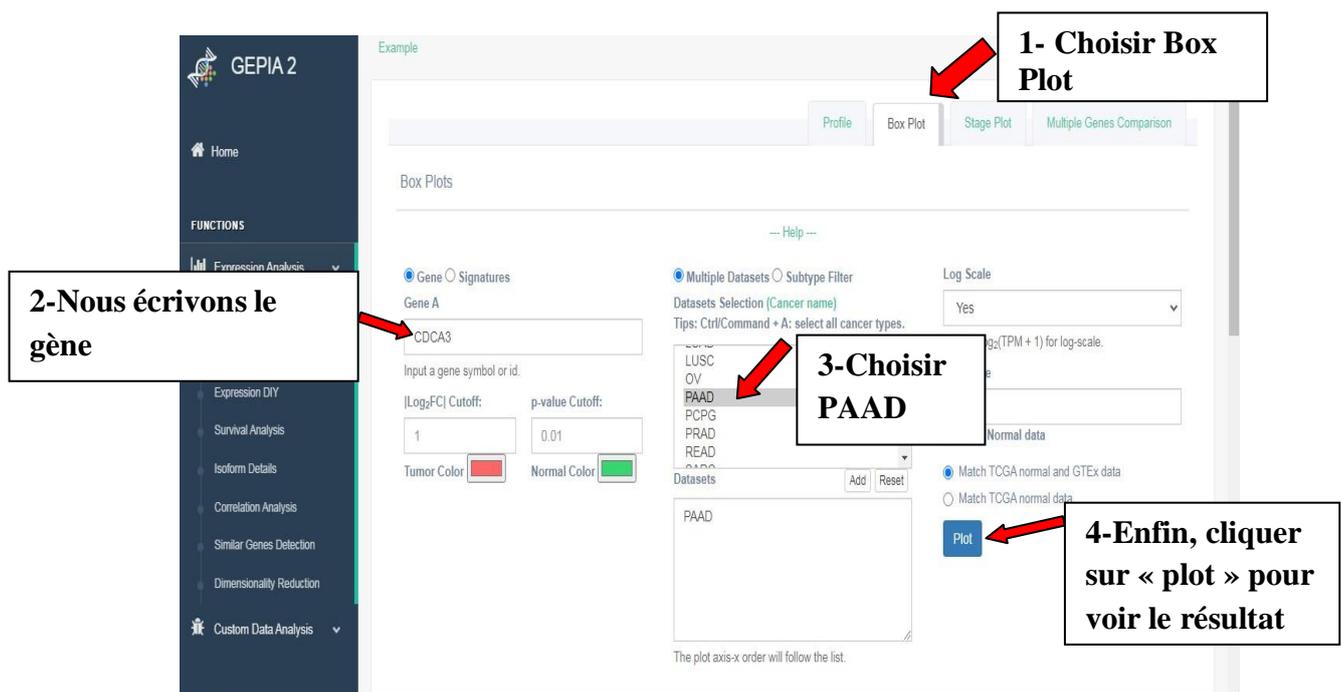
FUNCTIONS

- Expression Analysis
 - General
 - Differential Genes
 - Expression DIY**
 - Survival Analysis
 - Isoform Details
 - Correlation Analysis
 - Similar Genes Detection
 - Dimensionality Reduction
- Custom Data Analysis

1

2

gpi2cancer-pkucv/v



Figures 09: L'utilisation de GEPIA

The Human Protein Atlas (HPA)

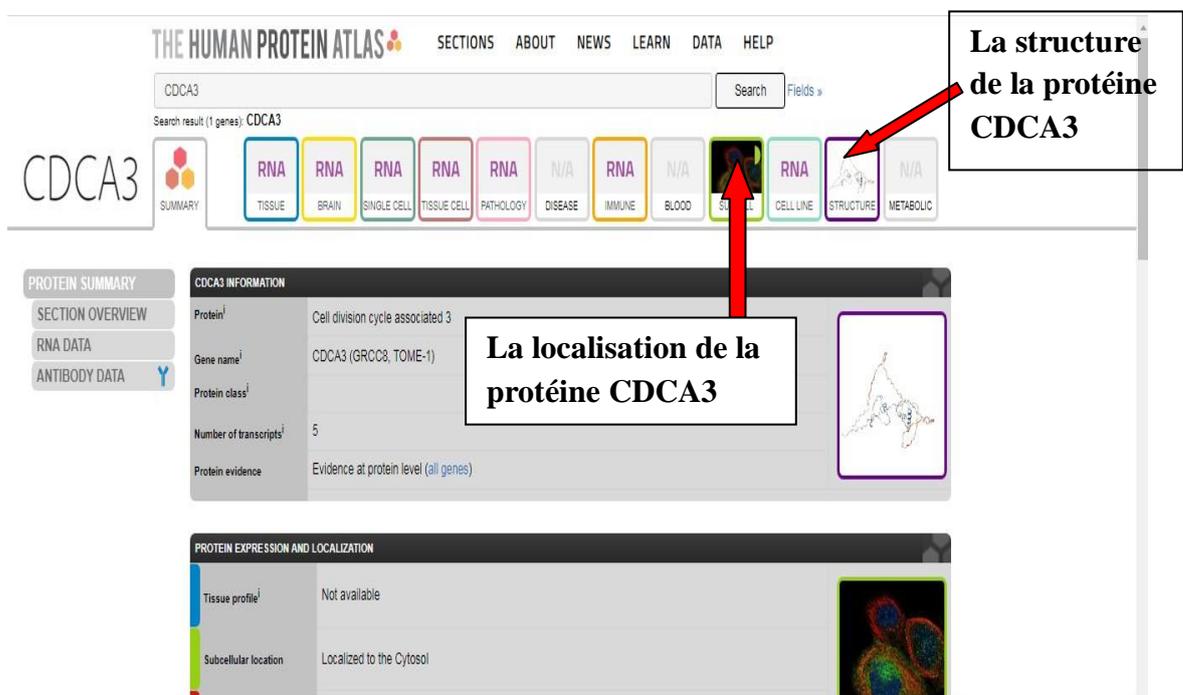
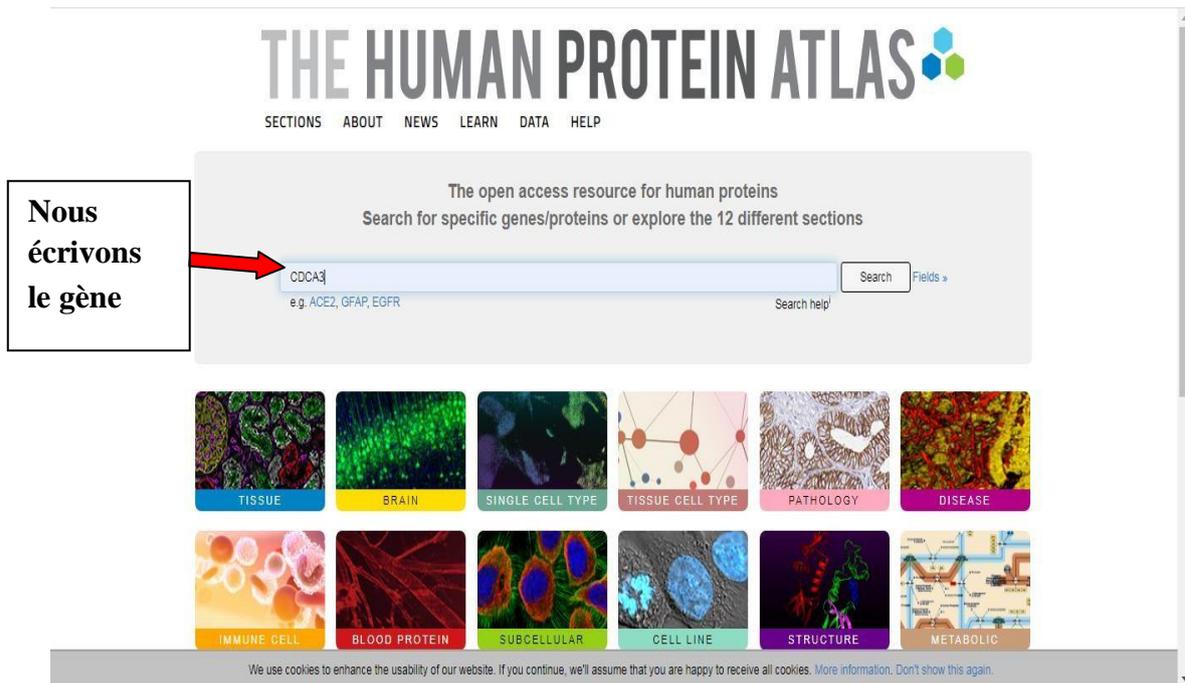
➤ Principe

The Human Protein Atlas est la base de données la plus vaste et la plus complète pour la distribution spatiale des protéines dans les tissus et les cellules humaines, en utilisant la méthode des anticorps qu'il produit, test et caractérise avec rapport de pathologie (Thul & Lindskog, 2018).

➤ Protocol de recherche

Nous avons analysé par la coloration immunohistochimique de CDCA3 dans les tissus cancéreux de pancréas et les tissus normaux à l'aide du module « pathology Atlas » et du module « Tissue Atlas » respectivement.

L'expression dans les tissus différents a été analysée quantitativement en fonction du degré, de l'intensité et de la quantité de coloration fournie par l'HPA.



THE HUMAN PROTEIN ATLAS

CDCA3

Search result (1 genes): CDCA3

RNA TISSUE RNA BRAIN RNA SINGLE CELL RNA TISSUE CELL RNA PATHOLOGY N/A DISEASE RNA IMMUNE N/A BLOOD RNA SUBCELL RNA CELL LINE RNA STRUCTURE N/A METABOLIC

PATHOLOGY

CANCER

Dictionary

Human pathology

GENERAL INFORMATION¹

Gene name¹ CDCA3

Gene description¹ Cell division cycle associated 3

Predicted location¹ Intracellular

Number of transcripts¹ 5

HUMAN PROTEIN ATLAS INFORMATION²

RNA category²

Consensus (human tissue): Tissue enhanced (lymphoid tissue, retina)
Detected in many

Cell line (cancer): Low cancer specificity
Detected in all

TCGA (cancer tissue): Low cancer specificity
Detected in many

Protein evidence³ Evidence at protein level

IMMUNOSTOCHEMISTRY DATA RELIABILITY

Reliability score - normal tissues⁴ Pending cancer tissue analysis.

PROGNOSTIC SUMMARY⁵

Prognostic marker in liver cancer (unfavorable) and lung cancer (unfavorable)

We use cookies to enhance the usability of our website. If you continue, we'll assume that you are happy to receive all cookies. [More information.](#) [Don't show this again.](#)

THE HUMAN PROTEIN ATLAS

CDCA3

Search result (1 genes): CDCA3

RNA TISSUE RNA BRAIN RNA SINGLE CELL RNA TISSUE CELL RNA PATHOLOGY N/A DISEASE RNA IMMUNE N/A BLOOD RNA SUBCELL RNA CELL LINE RNA STRUCTURE N/A METABOLIC

PATHOLOGY

CANCER

BREAST CANCER

CARCINOID

CERVICAL CANCER

COLORECTAL CANCER

ENDOMETRIAL CANCER

GLIOMA

HEAD AND NECK CAN...

LIVER CANCER

LUNG CANCER

LYMPHOMA

MELANOMA

OVARIAN CANCER

PANCREATIC CANCER

PROSTATE CANCER

RENAL CANCER

SKIN CANCER

STOMACH CANCER

TESTIS CANCER

THYROID CANCER

UROTHELIAL CANCER

GENERAL INFORMATION¹

Gene name¹ CDCA3

Gene description¹ Cell division cycle associated 3

Predicted location¹ Intracellular

Number of transcripts¹ 5

HUMAN PROTEIN ATLAS INFORMATION²

RNA category²

Consensus (human tissue): Tissue enhanced (lymphoid tissue, retina)
Detected in many

Cell line (cancer): Low cancer specificity
Detected in all

TCGA (cancer tissue): Low cancer specificity
Detected in many

Protein evidence³ Evidence at protein level

IMMUNOSTOCHEMISTRY DATA RELIABILITY

Reliability score - normal tissues⁴ Pending cancer tissue analysis.

PROGNOSTIC SUMMARY⁵

Prognostic marker in liver cancer (unfavorable) and lung cancer (unfavorable)

We use cookies to enhance the usability of our website. If you continue, we'll assume that you are happy to receive all cookies. [More information.](#) [Don't show this again.](#)

<https://www.proteinatlas.org>

Figures 10 : L'utilisation de HPA

UALCAN

➤ Principe

Un portail Web interactif facile à utiliser pour effectuer des analyses approfondies des données d'expression des gènes TCGA. UALCAN utilise l'ARN-seq de TCGA de niveau 3 et les données cliniques de 31 types de cancer (**Chandrashekar et al., 2017**).

➤ Protocol de recherche

Nous avons utilisé cette base de données pour analyser l'expression de CDCA3 dans les tissus pancréatiques normaux et cancéreux en fonction du stade de cancer individuel du patient et de l'état des métastases ganglionnaires.

The image shows three sequential screenshots of the UALCAN web application interface, illustrating the steps to analyze a gene's expression and survival data. Red arrows point from text boxes to specific UI elements.

Top Screenshot: The main navigation menu is visible. A red arrow points to the 'TCGA' button, with a text box above it that says "Choisir TCGA".

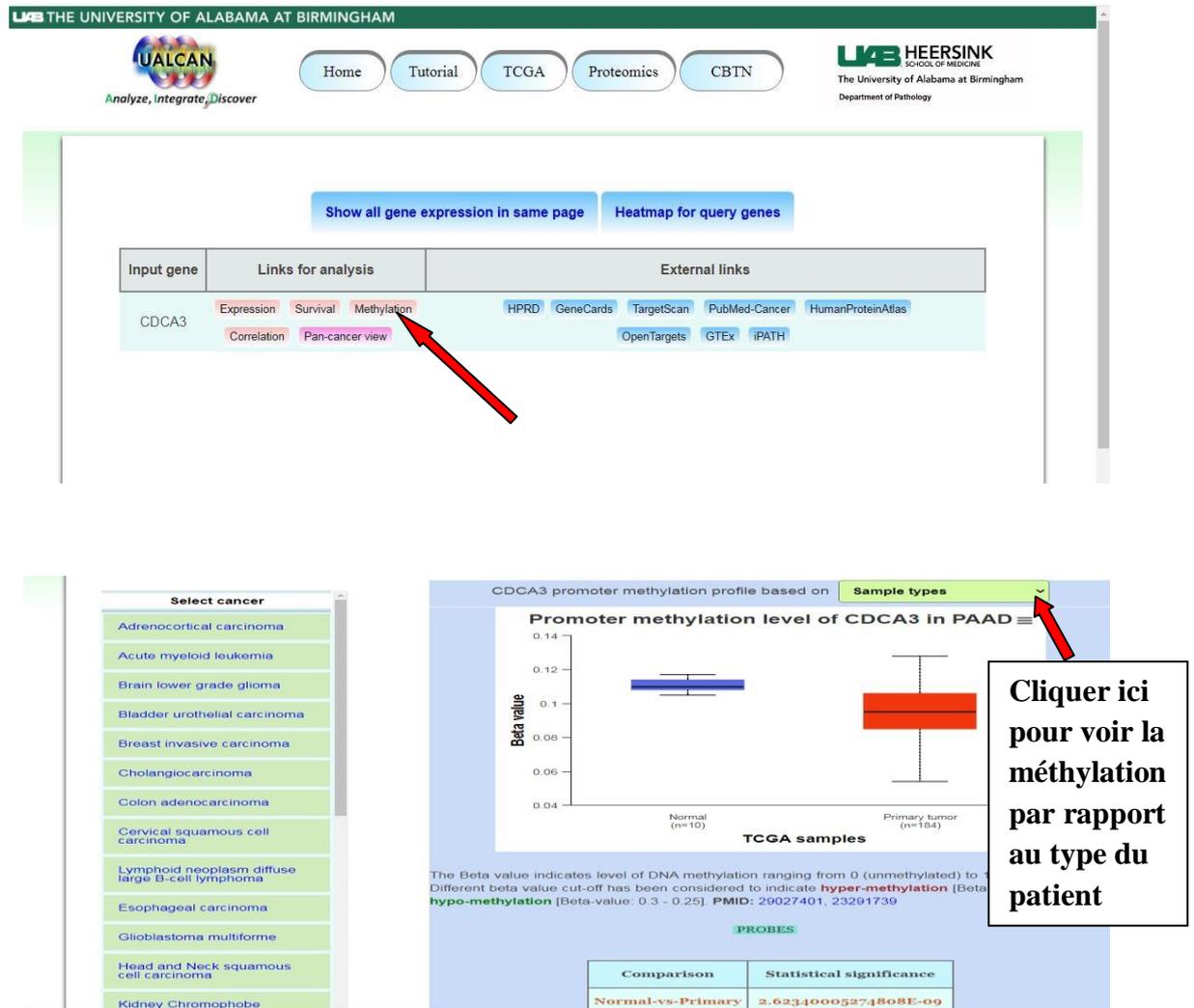
Middle Screenshot: The 'Scan by gene(s)' form is shown. A red arrow points to the 'Enter gene symbol(s)' input field, which contains 'CDCA3', with a text box that says "1-Nous écrivons le gène ici". Another red arrow points to the 'Pancreatic adenocarcinoma' dropdown menu, with a text box that says "2-Choisir PC". A third red arrow points to the 'Explore' button, with a text box that says "3-Cliquer sur « explore »".

Bottom Screenshot: The results page for 'CDCA3' is shown. A red arrow points to the 'Expression' link in the 'Links for analysis' section, with a text box that says "Cliquer ici pour voir les résultats de l'expression". Another red arrow points to the 'Survival' link, with a text box that says "Et ici pour voir la survie".

Figures 11: L'utilisation d'UALCAN

2.2.L'analyse des altérations épigénétiques

Nous avons utilisé UALCAN aussi pour voir la méthylation :



Figures 12 : Les étapes d'utilisation d'UALCAN pour voir les résultats de la méthylation

2.3.L'analyse des altérations génétiques

cBioPortal

Principe

Est une plateforme libre pour explorer, visualiser et analyser la génomique multidimensionnelle du cancer et les données cliniques (Wu et al., 2019).

Protocol de recherche

Nous avons utilisé le paramètre « OncoPrint » pour analyser les altérations CDCA3 dans l'ensemble de données sur le cancer du pancréas de TCGA, qui contenait 184 échantillons.

The screenshot shows the cBioPortal interface for a query on Pancreatic Adenocarcinoma (TCGA, PanCancer Atlas) for the gene CDCA3. The interface includes a search bar with 'CDCA3' entered, a 'Submit Query' button, and a navigation menu with 'OncoPrint' selected. The main content area displays a heatmap of mutations for CDCA3, with a legend indicating 'Amplification' and 'No alterations'. The heatmap shows a high density of mutations across the gene, with a 2.7% amplification rate. The interface also includes a 'Modify Query' button and a 'Cancel' button. A status bar at the top indicates 'Queried gene is altered in 5 (3%) of queried patients/samples'.

Nous écrivons le gène

Choisir OncoPrint

Figure 13 : L'utilisation de la base de données cBioPortal

Chapitre III
Résultats et
discussion

1. Résultats

1.1. CDCA3 surexprimé dans le cancer du pancréas

Nous avons utilisé la base de données du GEPIA pour analyser les niveaux d'expression d'ARNm du CDCA3 dans divers tissus tumoraux (cancers) et correspondant aux tissus normaux. (Figure 14). Les résultats ont montré que l'expression du gène était plus élevée chez la plus part des cancers avec des taux différents par rapport aux tissus normaux. En revanche, quatre type de cancers ayant une régulation baisse sont KTCH (Kidney chromophile) LAML (Acute myeloid leukemia) PRAD (Prostate adenocarcinoma) THCA (Thyroid carcinoma), et nous avons vu qu'il existe une expression élevée dans le cancer pancréatique (PAAD) qui nous intéresse dans cette étude.

Après, pour préciser notre étude analysatoire dans le cancer de pancréas, nous avons fait une étude sur les niveaux de transcription de CDCA3 à l'aide d'une analyse différentielle à un seul gène en utilisant des données ARN-seq de la base de données TGCA par rapport aux tissus non tumoraux de la base de données GEPIA. Selon nos résultats, les niveaux d'expression d'ARNm de CDCA3 dans les tissus PC (n = 179) étaient significativement plus élevés que les tissus normaux (n = 4) Figure 15

De plus, les résultats précédents ont été confirmés par les images de coloration immunohistochimique (IHC) du Human Protein Atlas (Figure 16) qui ont validé l'hypothèse que l'expression de CDCA3 était nettement plus élevée dans les tissus tumoraux que dans les tissus normaux.

Ensuite, nous avons étudié la relation entre les paramètres cliniques et l'expression du CDCA3 dans le PC dans la base de données ULCAN. D'une part, elle s'est révélée plus prononcée aux premiers stades (phase 2 > phase 3) (Figure 17A) et à la métastase nodale positive (N0 < N1) (Figure 17B).

D'autre part, le grade de tumoral commence à partir du niveau d'une cellule bien différencié (grade bas), moyenne différenciation (grade intermédiaire), mal différencié (grade élevé) jusqu'à indifférencié (grade élevé) (Figure 17C).

Donc, signalant que CDCA3 peut être un nouveau biomarqueur pronostique efficace pour le cancer de pancréas.

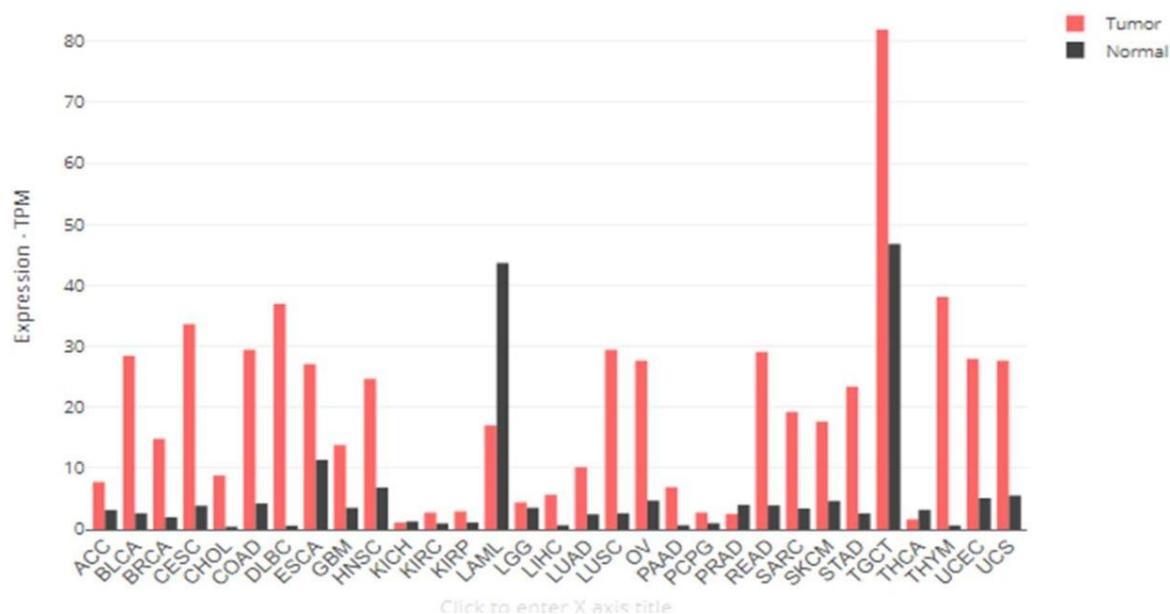


Figure 14: Profil d’expression de CDCA3 sur tous les échantillons de tumeur et tissus normaux appariés

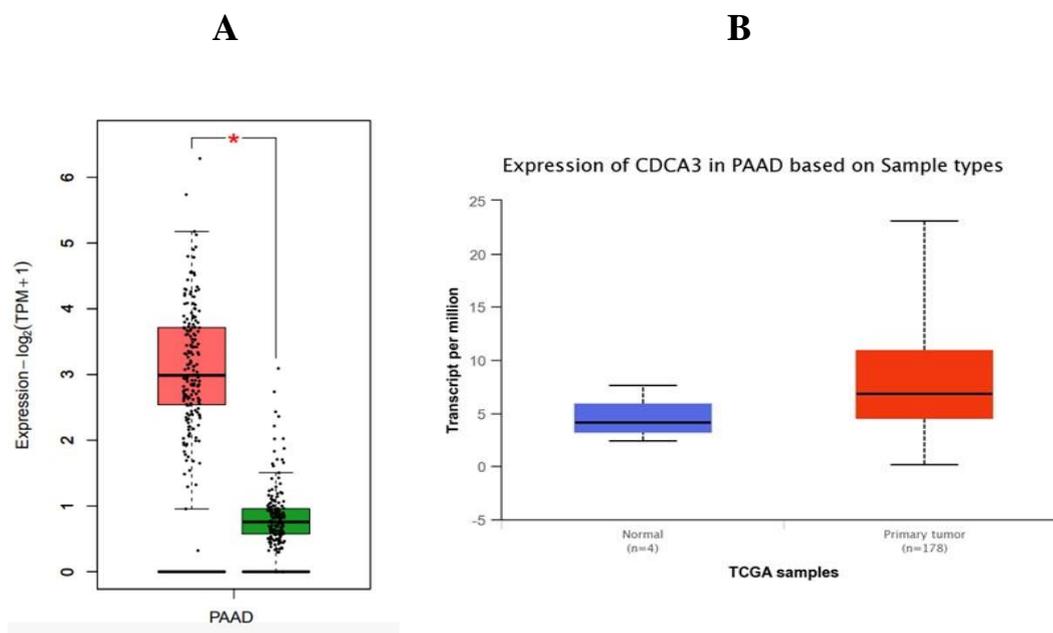


Figure 15 : (A) Expression de CDCA3 dans les tissus cancéreux du pancréas par rapport aux tissus normaux de la base de données GEPIA. (B) Expression de CDCA3 dans les tissus cancéreux du pancréas par rapport aux tissus normaux de la base de données TCGA.

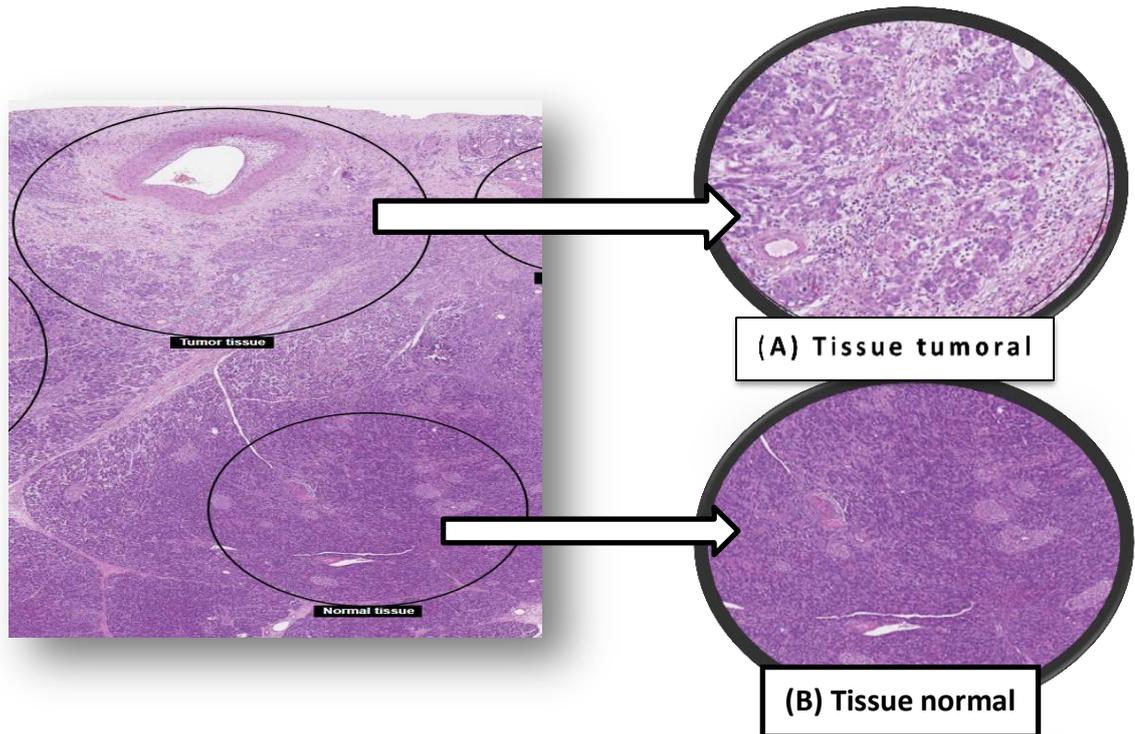


Figure 16 : (B) Images de la coloration immunohistochimique (IHC) de la protéine CDCA3 dans le pancréas tissu normal et tissu PC (cancer du pancréas) de la base de données HPA.

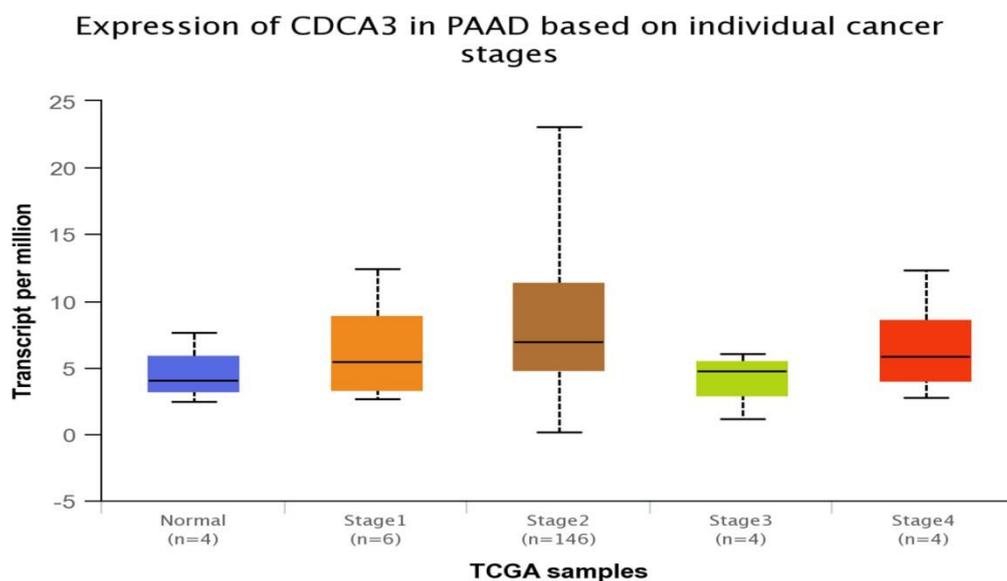


Figure 17 :(A) Expression de CDCA3 dans le cancer du pancréas en fonction des stades individuels du cancer (stades 1, 2, 3 et 4).

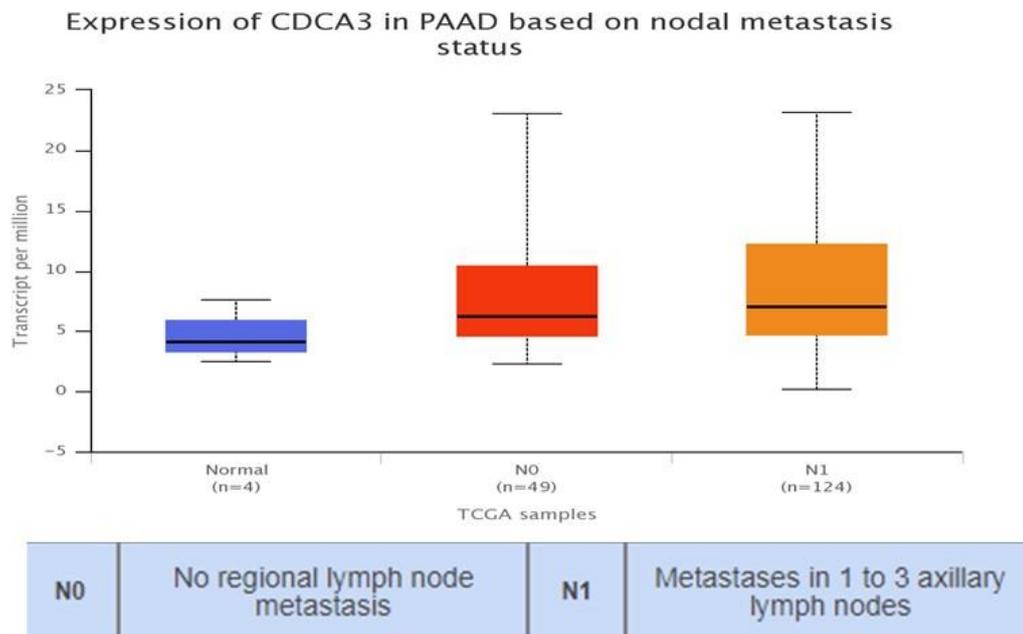


Figure 17 : (B) Expression de CDCA3 dans le cancer du pancréas basée sur nodal statut métastatique (N0 : aucune métastase ganglionnaire régionale ; N1 : métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires nœuds)

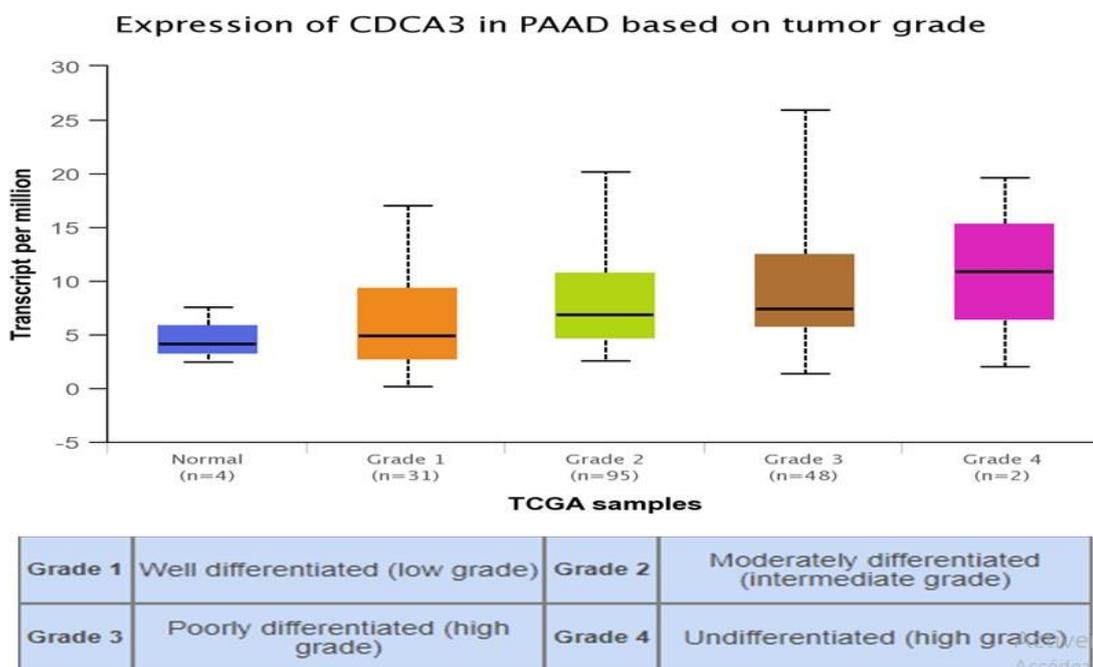


Figure 17 : (C) Expression de CDCA3 dans le cancer du pancréas en fonction des grades tumoraux (grade 1, 2, 3 et 4).

1.2. L'altération génétique participe à la surexpression de CDCA3 dans le cancer du pancréas

Nous avons analysé l'altération génétique du gène CDCA3 En utilisant le module OncoPrint dans cBioPortal web, nous avons recherché la présence d'une amplification de CDCA3 dans le cancer du pancréas. Les analyses présentent une amplification avec un taux de 2,7% chez les patients atteints du cancer pancréatique. Figure 18

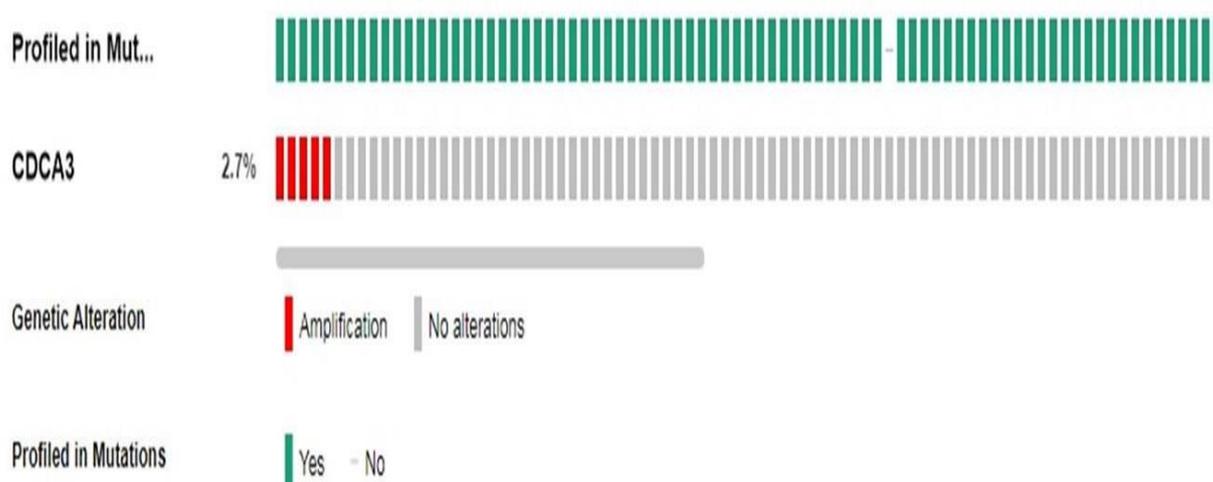


Figure 18: Altération génétique de CDCA3 dans le cancer du pancréas.

1.3. Les altérations épigénétiques responsables d'une hypométhylation du promoteur qui contribuent à la surexpression de CDCA3 dans le cancer du pancréas

La méthylation est impliquée dans la régulation de l'expression des gènes et ce mécanisme de régulation peut être responsable de l'expression accrue de CDCA3 dans le cancer du pancréas.

Et puisque nous n'avons aucune information qui prouve la relation entre la méthylation de CDCA3 et le cancer du pancréas, nous avons essayé d'analyser le niveau de méthylation du promoteur de CDCA3

Nous avons observé une corrélation négative entre la méthylation du promoteur du CDCA3 et les caractéristiques clinicopathologiques, y compris les stades du cancer individuels des patients, les grades tumoraux et l'état des métastases des ganglions (Figure 19). Nos résultats ont révélé que on fera mesure que le stade tumoral plus le grade tumoral et l'état de métastase des ganglions augmentent, le niveau de méthylation du promoteur CDCA3 diminue.

Nos données suggèrent qu'il existe un mécanisme de régulation du gène CDCA3 dans le cancer de pancréas par l'hypométhylation du promoteur.

Nous avons également conclu que l'hyperméthylation du promoteur du CDCA3 peut empêcher le CDCA3 et de pas stimuler le développement du cancer pancréatique

La valeur bêta indique un niveau de méthylation de l'ADN allant de 0 (non méthylé) à 1 (entièrement méthylé). Un seuil de valeur bêta différent a été considéré comme indiquant une hyperméthylation [valeur bêta : 0,7 - 0,5] ou une hypométhylation [valeur bêta : 0,3 - 0,25].

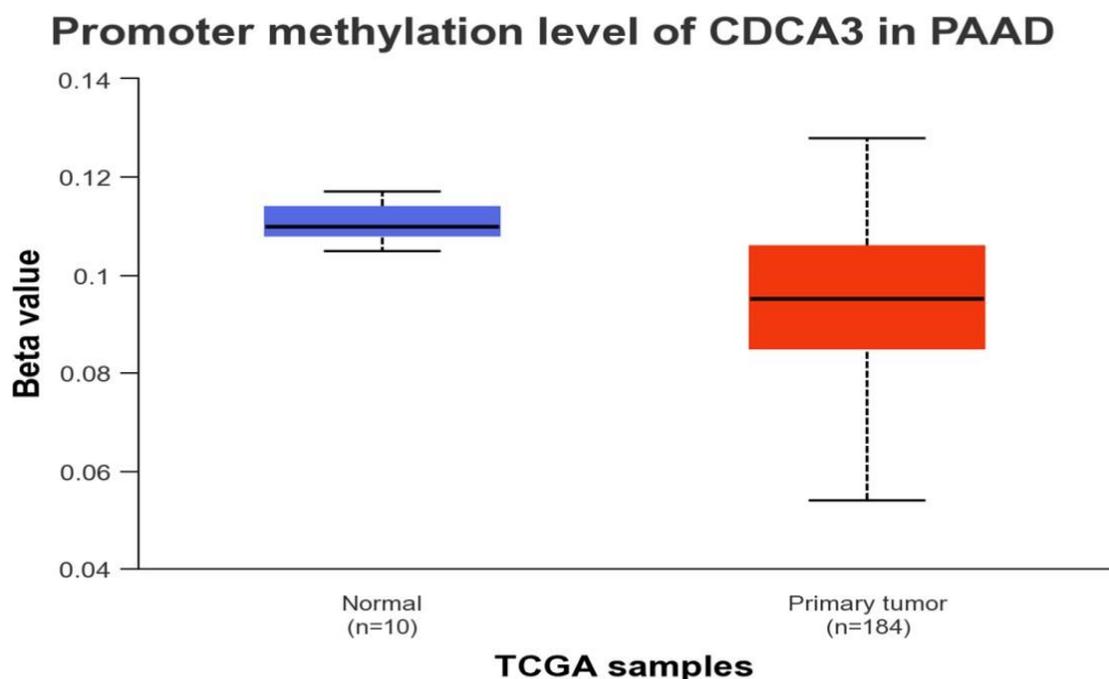


Figure 19: Profil de méthylation du promoteur CDCA3 fondé sur les types d'échantillons

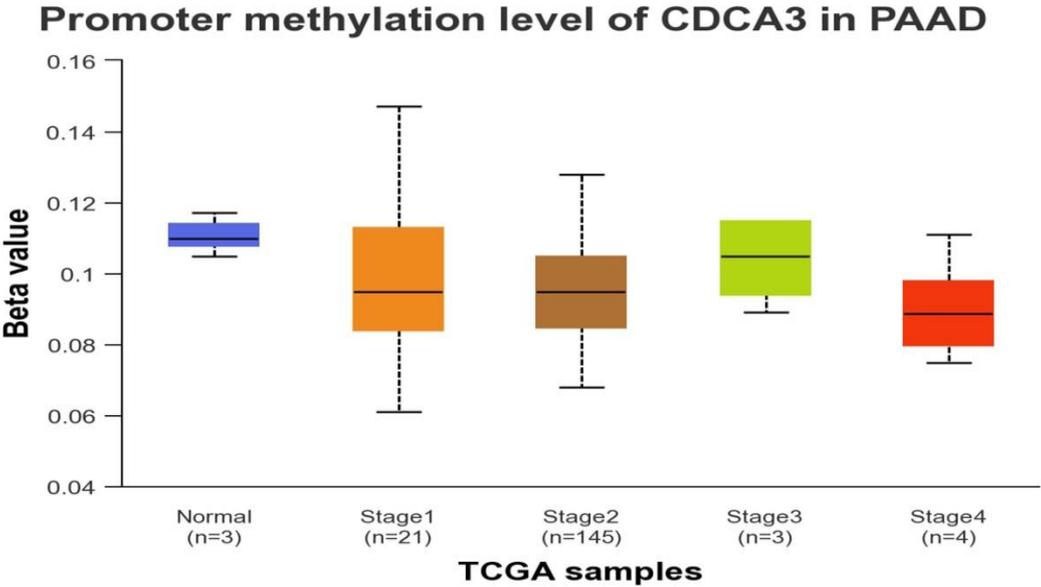


Figure 20: Profil de méthylation du promoteur CDCA3 fondé sur des stades individuels du cancer (stades 1, 2, 3 et 4).

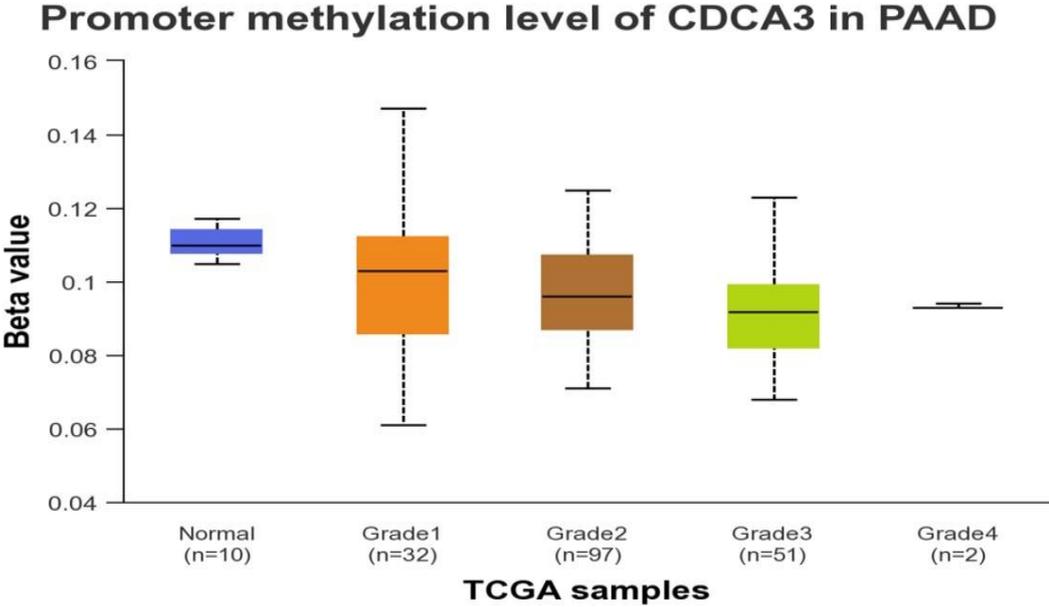


Figure 21: Profil de méthylation du promoteur CDCA3 fondé sur des grades tumoraux (grade 1, 2, 3 et 4).

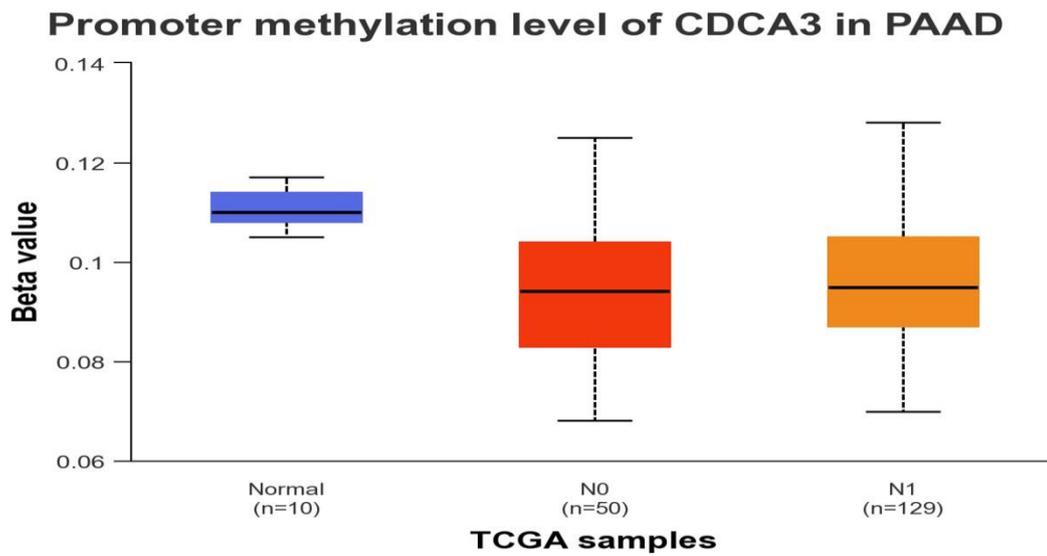


Figure 22: Profil de méthylation du promoteur CDCA3 fondé sur nodal statut métastatique

.1. L'expression excessive de CDCA3 est associée à la survie chez les patients atteints d'un cancer du pancréas

Selon TCGA, nous avons étudié l'association entre l'expression de CDCA3 et la survie des patients atteints de cancer du pancréas. Les résultats ont montré qu'une forte expression de CDCA3 était significativement associée à une faible survie des patients.

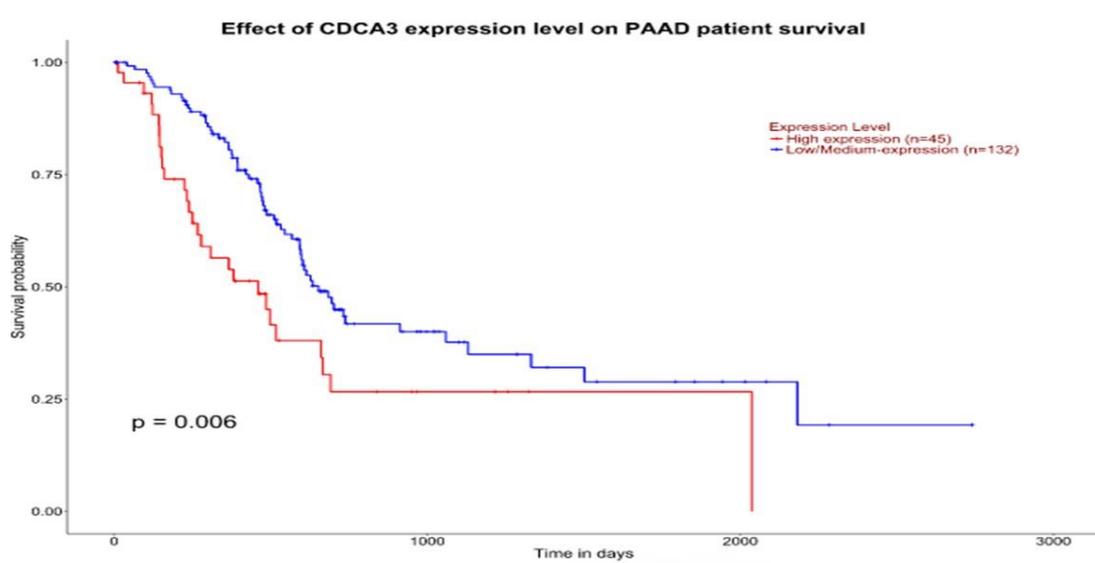


Figure 23: Effet du niveau d'expression du CDCA3 sur la survie des patients atteints de PC

2. Discussion

Le cancer du pancréas (PC) est une maladie métastatique dévastatrice qui menace gravement la santé humaine. Les études épidémiologiques ont révélé que l'incidence et le taux de mortalité de la PC augmentent d'une année à une autre dans le monde entier (**Zou et al., 2020**), en raison de symptômes cliniques non spécifiques précoces, d'un diagnostic tardif et d'un faible taux de survie (**Tonini & Zanni, 2021**).

Par conséquent, l'identification de nouveaux biomarqueurs est cruciale pour contrôler la progression et améliorer la survie du cancer du pancréas. Plusieurs études confirment que la dérégulation de CDCA3 joue un rôle important dans la progression du cancer. Les patients cancéreux avec une expression élevée de CDCA3 ont une réponse thérapeutique clinique plus mauvaise, et CDCA3 peut être un nouveau marqueur pronostique et une cible thérapeutique pour le cancer (**Xu et al., 2022**).

Dans cette étude, pour acquérir une compréhension approfondie de l'expression différentielle du CDCA3 dans le cancer du pancréas, tout d'abord, nous avons utilisé la base de données GEPIA pour analyser la valeur pronostique potentielle de CDCA3 à travers les cancers. Les résultats de notre analyse de survie globale indiquent que la surexpression de CDCA3 peut être un biomarqueur prédictif dans le cancer du pancréas et dans d'autres types de cancer, notamment ACC (Adrenocortical Carcinoma), KIRC (Kidney Renal Clear cell Carcinoma), KIRP (Kidney Renal Papillary cell Carcinoma), LGG (Brain Lower Grade Glioma), LIHC (Liver Hepatocellular Carcinoma), LUAD (Lung Adenocarcinoma), MESO (Mesothelioma), SARC (Sarcoma) et SKCM (KinCutaneous Melanoma).

L'expression de CDCA3 était élevée à des degrés divers dans ces types de cancer par rapport aux échantillons normaux correspondants. Les patients atteints de ces types de cancers dans le groupe à expression élevée de CDCA3 avaient un pronostic plus sombre que ceux du groupe à faible expression de CDCA3, ces résultats ont été validés par immunohistochimie (IHC) dans la base de données Human Protein Atlas.

De plus, l'expression de CDCA3 était significativement associée au stade individuel du cancer et aux métastases des ganglions lymphatiques, car nous avons constaté que plus le grade des cellules tumorales est élevé, plus l'expression est élevée.

Par apport à la survie chez les patients du PC, a une relation d'expulsion avec l'expression de CDCA3, c'est à dire plus l'expression est élevée, plus la survie diminue.

Nos résultats sont similaires à ceux de Xu et al, (2022) qu'ils ont étudié le rôle du CDCA3 dans différents types de cancer chez les humains, leurs résultats ont montré que le CDCA3 est surexprimé dans presque tous les types de cancer chez l'humain et que la surexpression du CDCA3 peut favoriser la progression maligne du cancer en activant diverses voies de signalisation oncogène dans les cancers humains (Xu et al., 2022).

Pour mieux comprendre le mécanisme de régulation de la forte expression de CDCA3, nous avons examiné les altérations génétiques et épigénétiques. Nous avons utilisé la base de données cBioPortal pour l'analyse des altérations génétiques, ces altérations ont révélé une amplification de gène CDCA3 dans le cas du PC, Ces altérations indiquant que l'amplification de gène CDCA3 dans les cellules cancéreuses est responsable de l'expression élevée de CDCA3 dans le PC.

Le cancer du pancréas est caractérisé par altérations épigénétiques importantes y compris l'hyperméthylation et l'hypométhylation de l'île CpG, nous avons utilisé la base de données UALCAN, nous avons remarqué que la valeur de Beta est inférieure à 1 dans les tissus du PC donc il y a une hypométhylation par contre dans les tissus normaux il y a une hyperméthylation. Comparativement à l'étude de Yu et al., (2020) qu'ils ont utilisé la PCR pour déterminer les expressions relatives du CDCA3 dans les échantillons de cancer gastrique (GC) et de tissus normaux. L'expression de CDCA3 était significativement plus élevée dans les tissus GC. Cette expression est régulée par la méthylation de l'ADN, et l'hypométhylation des îlots CpG entraîne une régulation positive de CDCA3 dans le cancer gastrique (Yu et al., 2020). Ces résultats sont similaires avec nos résultats de méthylation. En résumé, ces résultats suggèrent que l'hypométhylation de l'ADN dans les îlots CpG associés au promoteur pourrait être l'un des mécanismes sous-jacents à la surexpression de CDCA3 dans le PC.

***Conclusion
générale et
perspectives***

1. Conclusion

En conclusion, notre étude a montré que le CDCA3 était exprimée d'une manière excessive dans le tissu du cancer du pancréas par rapport du tissu normal alors cette forte expression entraîne de mauvaises conséquences chez les patients du PC, à ce titre nous pouvons proposer que ce gène peut être utilisé comme un biomarqueur dans le diagnostic et le pronostic de cette maladie.

De plus, nous avons trouvé dans les cellules cancéreuses l'absence de la méthylation dans le promoteur de CDCA3 contrairement aux cellules normales, ce qu'il favorise le développement du PC.

En effet, nos résultats ont révélé qu'il existe une relation inversée entre l'expression excessive du gène et le taux de la survie chez les patients de PC : quand la surexpression augmente, de taux de la survie diminue.

Enfin, on peut dire nos objectifs ont été acquis vu les résultats très intéressants obtenus. Il s'agit d'un mécanisme de régulation de CDCA3 qui contribue à l'évolution du cancer du pancréas et à son utilisation comme biomarqueur de diagnostic précoce. Toutefois, l'expérience scientifique est nécessaire et concluante pour valider les résultats.

2. Perspectives

- Etude in vitro sur des cultures cellulaires de lignée cancer du pancréas.
- Etude in vivo sur un model animal après induction du cancer du pancréas.
- Etude clinique histoinmunologique chez les patients atteints par le cancer du pancréas pour la révélation de l'expression du gène CDCA3.
- Design d'un Kit spécifique pour le dosage de la protéine CDCA3.

***Références
bibliographiques***

A

- Abdurakhmonov, I. Y. (2016). *Bioinformatics: Updated Features and Applications*. BoD – Books on Demand.
- Adams, M. N., Burgess, J. T., He, Y., Gately, K., Snell, C., Zhang, S.-D., Hooper, J. D., Richard, D. J., & O'Byrne, K. J. (2017). Expression of CDCA3 Is a Prognostic Biomarker and Potential Therapeutic Target in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 12(7), 1071-1084. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.04.018>
- Ahmed, F., Khan, M. A., Haider, N., Ahmad, M. Z., & Ahmad, J. (2022). Recent Advances in Theranostic Applications of Nanomaterials in Cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 28(2), 133-150. <https://doi.org/10.2174/1381612827666210916140627>
- Al-Hawary, M. M., Francis, I. R., Chari, S. T., Fishman, E. K., Hough, D. M., Lu, D. S., Macari, M., Megibow, A. J., Miller, F. H., Mortelet, K. J., Merchant, N. B., Minter, R. M., Tamm, E. P., Sahani, D. V., & Simeone, D. M. (2014). Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: Consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. *Gastroenterology*, 146(1), 291-304.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.004>
- Andea, A., Sarkar, F., & Adsay, V. N. (2003). Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: A comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 16(10), 996-1006. <https://doi.org/10.1097/01.MP.0000087422.24733.62>
- Ansari, D., Tingstedt, B., Andersson, B., Holmquist, F., Stureson, C., Williamsson, C., Sasor, A., Borg, D., Bauden, M., & Andersson, R. (2016). Pancreatic cancer: Yesterday, today and tomorrow. *Future Oncology (London, England)*, 12(16), 1929-1946. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0010>

B

- Batabyal, P., Vander Hoorn, S., Christophi, C., & Nikfarjam, M. (2014). Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis of 88 studies. *Annals of Surgical Oncology*, 21(7), 2453-2462. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3625-6>
- Becker, A. E., Hernandez, Y. G., Frucht, H., & Lucas, A. L. (2014). Pancreatic ductal adenocarcinoma: Risk factors, screening, and early detection. *World Journal of Gastroenterology*: *WJG*, 20(32), 11182-11198. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i32.11182>
- Bouakira, Y., Khelifa, A., Ounnar, A., & Leghouchi, E. (2022). *Implication des altérations épigénétiques dans le développement du cancer* [Thesis, Université de Jijel]. <http://dspace.univ-jijel.dz:8080/xmlui/handle/123456789/12114>

C

- Cai, J., Chen, H., Lu, M., Zhang, Y., Lu, B., You, L., Zhang, T., Dai, M., & Zhao, Y. (2021). Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis. *Cancer Letters*, 520, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.06.027>
- Chandrashekar, D. S., Bashel, B., Balasubramanya, S. A. H., Creighton, C. J., Ponce-Rodriguez, I., Chakravarthi, B. V. S. K., & Varambally, S. (2017). UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 19(8), 649-658. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.05.002>
- Cherqaoui, B., Crémazy, F., Hue, C., Garchon, H.-J., Breban, M., & Costantino, F. (2021). Épigénétique de la spondyloarthrite. *Revue du Rhumatisme*, 88(1), 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2020.11.004>

D

- Depierre, D. (2021). *Régulation de l'expression de gènes: Un partage du travail entre les modifications de la chromatine, les insulateurs et la topologie du génome* [These de doctorat, Toulouse 3]. <https://www.theses.fr/2021TOU30293>

- Dobbins, M., Decorby, K., & Choi, B. C. K. (2013). The Association between Obesity and Cancer Risk : A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011. *ISRN Preventive Medicine*, 2013, 680536. <https://doi.org/10.5402/2013/680536>

E

- Ebrahimi, V., Soleimanian, A., Ebrahimi, T., Azargun, R., Yazdani, P., Eyvazi, S., & Tarhriz, V. (2020). Epigenetic modifications in gastric cancer : Focus on DNA methylation. *Gene*, 742, 144577. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144577>

G

- Ge, L., Pan, B., Song, F., Ma, J., Zeraatkar, D., Zhou, J., & Tian, J. (2017). Comparing the diagnostic accuracy of five common tumour biomarkers and CA19-9 for pancreatic cancer : A protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy. *BMJ Open*, 7(12), e018175. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018175>
- Goral, V. (2015). Pancreatic Cancer : Pathogenesis and Diagnosis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(14), 5619-5624. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.14.5619>

H

- Hruban, R. H., Canto, M. I., Goggins, M., Schulick, R., & Klein, A. P. (2010). Update on familial pancreatic cancer. *Advances in Surgery*, 44, 293-311. <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2010.05.011>
- Huang, B. Z., Pandol, S. J., Jeon, C. Y., Chari, S. T., Sugar, C. A., Chao, C. R., Zhang, Z.-F., Wu, B. U., & Setiawan, V. W. (2020). New-Onset Diabetes, Longitudinal Trends in Metabolic Markers, and Risk of Pancreatic Cancer in a Heterogeneous Population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 18(8), 1812-1821.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.11.043>

I

- Itzel, T., Scholz, P., Maass, T., Krupp, M., Marquardt, J. U., Strand, S., Becker, D., Staib, F., Binder, H., Roessler, S., Wang, X. W., Thorgerisson, S., Müller, M., Galle, P. R., & Teufel, A. (2015). Translating bioinformatics in oncology : Guilt-by-

profiling analysis and identification of KIF18B and CDCA3 as novel driver genes in carcinogenesis. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 31(2), 216-224. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu586>

K

- Kamisawa, T., Wood, L. D., Itoi, T., & Takaori, K. (2016). Pancreatic cancer. *Lancet (London, England)*, 388(10039), 73-85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00141-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00141-0)
- Kanwal, R., Gupta, K., & Gupta, S. (2015). Cancer epigenetics : An introduction. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 1238, 3-25. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1804-1_1

L

- LACHEBI, F., FACI, N., RAFA, I., & SALHI, O. (2021). Enquête épidémiologique sur le cancer du pancréas dans la Wilaya de Médéa (Doctoral dissertation).
- Löhr, M., Klöppel, G., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B., & Lüttges, J. (2005). Frequency of K-ras Mutations in Pancreatic Intraductal Neoplasias Associated with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Chronic Pancreatitis : A Meta-Analysis. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 7(1), 17-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1490318/>

M

- Maisonneuve, P., & Lowenfels, A. B. (2015). Risk factors for pancreatic cancer : A summary review of meta-analytical studies. *International Journal of Epidemiology*, 44(1), 186-198. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu240>
- Masoudi, S., Momayez Sanat, Z., Mahmud Saleh, A., Nozari, N., Ghamar zad, N., & Pourshams, A. (2017). Menstrual and Reproductive Factors and Risk of Pancreatic Cancer in Women. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, 9(3), 146-149. <https://doi.org/10.15171/mejdd.2017.65>
- McGuigan, A., Kelly, P., Turkington, R. C., Jones, C., Coleman, H. G., & McCain, R. S. (2018). Pancreatic cancer : A review of clinical diagnosis, epidemiology,

treatment and outcomes. *World Journal of Gastroenterology*, 24(43), 4846-4861.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>

- Midha, S., Chawla, S., & Garg, P. K. (2016). Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer Letters*, 381(1), 269-277.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.07.022>

- Mizrahi, J. D., Surana, R., Valle, J. W., & Shroff, R. T. (2020). Pancreatic cancer. *The Lancet*, 395(10242), 2008-2020.

- Molina-Montes, E., Gomez-Rubio, P., Márquez, M., Rava, M., Löhr, M., Michalski, C. W., Molero, X., Farré, A., Perea, J., Greenhalf, W., Ilzarbe, L., O'Rorke, M., Tardón, A., Gress, T., Barberà, V. M., Crnogorac-Jurcevic, T., Domínguez-Muñoz, E., Muñoz-Bellvís, L., Balsells, J., ... the PanGenEU Study Investigators. (2018). Risk of pancreatic cancer associated with family history of cancer and other medical conditions by accounting for smoking among relatives. *International Journal of Epidemiology*, 47(2), 473-483. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx269>

- Mueller, S., Engleitner, T., Maresch, R., Zukowska, M., Lange, S., Kaltenbacher, T., Konukiewitz, B., Öllinger, R., Zwiebel, M., Strong, A., Yen, H.-Y., Banerjee, R., Louzada, S., Fu, B., Seidler, B., Götzfried, J., Schuck, K., Hassan, Z., Arbeiter, A., ... Rad, R. (2018). Evolutionary routes and KRAS dosage define pancreatic cancer phenotypes. *Nature*, 554(7690), 62-68.
<https://doi.org/10.1038/nature25459>

N

- Nahata, S. (2021). *Structure et propriétés épigénétiques de la chromatine* [These de doctorat, Université Grenoble Alpes]. <https://www.theses.fr/2021GRALV069>

O

- Olakowski, M., & Bułdak, Ł. (2022a). Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors for the Development of Non-Hereditary Pancreatic Cancer. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(8), 978. <https://doi.org/10.3390/medicina58080978>

- Olakowski, M., & Bułdak, Ł. (2022b). Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors for the Development of Non-Hereditary Pancreatic Cancer. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(8), 978. <https://doi.org/10.3390/medicina58080978>

- Orth, M., Metzger, P., Gerum, S., Mayerle, J., Schneider, G., Belka, C., Schnurr, M., & Lauber, K. (2019). Pancreatic ductal adenocarcinoma : Biological hallmarks, current status, and future perspectives of combined modality treatment approaches. *Radiation Oncology (London, England)*, 14, 141. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1345-6>

P

- Perusina Lanfranca, M., Thompson, J. K., Bednar, F., Halbrook, C., Lyssiotis, C., Levi, B., & Frankel, T. L. (2019). Metabolism and epigenetics of pancreatic cancer stem cells. *Seminars in Cancer Biology*, 57, 19-26. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.09.008>

- Phan, N. N., Wang, C.-Y., Li, K.-L., Chen, C.-F., Chiao, C.-C., Yu, H.-G., Huang, P.-L., & Lin, Y.-C. (2018). Distinct expression of CDCA3, CDCA5, and CDCA8 leads to shorter relapse free survival in breast cancer patient. *Oncotarget*, 9(6), 6977-6992. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24059>

Q

- Qian, W., Zhang, Z., Peng, W., Li, J., Gu, Q., Ji, D., Wang, Q., Zhang, Y., Ji, B., wang, S., Zhang, D., & Sun, Y. (2018). CDCA3 mediates p21-dependent proliferation by regulating E2F1 expression in colorectal cancer. *International Journal of Oncology*, 53(5), 2021-2033. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4538>

R

- Rahib, L., Smith, B. D., Aizenberg, R., Rosenzweig, A. B., Fleshman, J. M., & Matrisian, L. M. (2014). Projecting cancer incidence and deaths to 2030 : The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Research*, 74(11), 2913-2921. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>

- Rottach, A., Leonhardt, H., & Spada, F. (2009). DNA methylation-mediated epigenetic control. *Journal of Cellular Biochemistry*, 108(1), 43-51. <https://doi.org/10.1002/jcb.22253>

S

- Schmidt-Hansen, M., Berendse, S., & Hamilton, W. (2016). Symptoms of Pancreatic Cancer in Primary Care : A Systematic Review. *Pancreas*, 45(6), 814-818. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000527>
- Sellam, F., & Encadreur: MEGHIT, B. K. (2016). *Impact du Dérèglement des Hormones Gastro-intestinales Cholecystokinine et Gastrine et le Statut de leurs Récepteurs Couplés aux Protéines G dans la Carcinogénèse du Cancer du Pancréas Exocrine* [Thesis]. <http://rdoc.univ-sba.dz:8080/jspui/handle/123456789/1023>
- Søreide, K., Rangelova, E., Dopazo, C., Mieog, S., & Stättner, S. (2023). Pancreatic cancer. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 49(2), 521-525. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.01.001>
- Stine, Z. E., Schug, Z. T., Salvino, J. M., & Dang, C. V. (2022). Targeting cancer metabolism in the era of precision oncology. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 21(2), 141-162. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00339-6>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

T

- Takaori, K., Bassi, C., Biankin, A., Brunner, T. B., Cataldo, I., Campbell, F., Cunningham, D., Falconi, M., Frampton, A. E., Furuse, J., Giovannini, M., Jackson, R., Nakamura, A., Nealon, W., Neoptolemos, J. P., Real, F. X., Scarpa, A., Sclafani, F., Windsor, J. A., ... Johnson, C. D. (2016). International Association of Pancreatology (IAP)/European Pancreatic Club (EPC) consensus review of guidelines for the treatment

of pancreatic cancer. *Pancreatology*, 16(1), 14-27.
<https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.10.013>

- Tang, Z., Li, C., Kang, B., Gao, G., Li, C., & Zhang, Z. (2017). GEPIA : A web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses. *NucleicAcids Research*, 45(W1), W98-W102. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx247>
- Tapprich, W. E., Reichart, L., Simon, D. M., Duncan, G., McClung, W., Grandgenett, N., & Pauley, M. A. (2021). An instructional definition and assessment rubric for bioinformatics instruction. *Biochemistry and Molecular Biology Education: A Bimonthly Publication of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, 49(1), 38-45. <https://doi.org/10.1002/bmb.21361>
- Thapar, P. (2018). Bioinformatics-tools and applications. *the proceedings of the 12th INDIACom International Conference*, 5044-5047.
- Thul, P. J., & Lindskog, C. (2018). The human protein atlas : A spatial map of the human proteome. *Protein Science: A Publication of the Protein Society*, 27(1), 233-244. <https://doi.org/10.1002/pro.3307>
- Todd, R., Hinds, P. W., Munger, K., Rustgi, A. K., Opitz, O. G., Suliman, Y., & Wong, D. T. (2002). Cell cycle dysregulation in oral cancer. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists*, 13(1), 51-61. <https://doi.org/10.1177/154411130201300106>
- Tonini, V., & Zanni, M. (2021). Pancreatic cancer in 2021 : What you need to know to win. *World Journal of Gastroenterology*, 27(35), 5851-5889. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i35.5851>

W

- Walter, F. M., Mills, K., Mendonça, S. C., Abel, G. A., Basu, B., Carroll, N., Ballard, S., Lancaster, J., Hamilton, W., Rubin, G. P., & Emery, J. D. (2016). Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study) : A prospective cohort study. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 1(4), 298-306. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30079-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30079-6)

- Wu, P., Heins, Z. J., Muller, J. T., Katsnelson, L., de Bruijn, I., Abeshouse, A. A., Schultz, N., Fenyö, D., & Gao, J. (2019). Integration and Analysis of CPTAC Proteomics Data in the Context of Cancer Genomics in the cBioPortal. *Molecular & Cellular Proteomics: MCP*, 18(9), 1893-1898. <https://doi.org/10.1074/mcp.TIR119.001673>

X

- Xu, Y., Shen, M., Peng, Y., Liu, L., Tang, L., Yang, T., Pu, D., Tan, W., Zhang, W., & Liu, S. (2022). Cell Division Cycle-Associated Protein 3 (CDCA3) Is a Potential Biomarker for Clinical Prognosis and Immunotherapy in Pan-Cancer. *BioMed Research International*, 2022, 4632453. <https://doi.org/10.1155/2022/4632453>

Y

- Yadav, D., & Lowenfels, A. B. (2013). The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 144(6), 1252-1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.068>
- Yeo, T. P. (2015). Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Seminars in Oncology*, 42(1), 8-18. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.12.002>
- Yu, J., Hua, R., Zhang, Y., Tao, R., Wang, Q., & Ni, Q. (2020). DNA hypomethylation promotes invasion and metastasis of gastric cancer cells by regulating the binding of SP1 to the CDCA3 promoter. *Journal of Cellular Biochemistry*, 121(1), 142-151. <https://doi.org/10.1002/jcb.28993>

Z

- Zhang, Q., Zeng, L., Chen, Y., Lian, G., Qian, C., Chen, S., Li, J., & Huang, K. (2016). Pancreatic Cancer Epidemiology, Detection, and Management. *Gastroenterology Research and Practice*, 2016, 8962321. <https://doi.org/10.1155/2016/8962321>
- Zhang, W., Lu, Y., Li, X., Zhang, J., Zheng, L., Zhang, W., Lin, C., Lin, W., & Li, X. (2018). CDCA3 promotes cell proliferation by activating the NF-κB/cyclin D1

signaling pathway in colorectal cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 500(2), 196-203. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.034>

- Zhang, Y., Yin, W., Cao, W., Chen, P., Bian, L., & Ni, Q. (2019). CDCA3 is a potential prognostic marker that promotes cell proliferation in gastric cancer. *Oncology Reports*, 41(4), 2471-2481. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7008>

- Zhao, Z., & Liu, W. (2020). Pancreatic Cancer : A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 19, 1533033820962117. <https://doi.org/10.1177/1533033820962117>

- Zou, R. C., Guo, Z. T., Wei, D., Shi, Z. T., Ye, Z. C., Zhai, G., Zhong, C., Tang, B., Wang, L., & Ge, J. Y. (2020). Downregulation of CDCA3 expression inhibits tumor formation in pancreatic cancer. *Neoplasma*, 67(6), 1223-1232. https://doi.org/10.4149/neo_2020_200411N388

Références web

- (1) <https://www.novusbio.com/research-areas/epigenetics/epigenetic-machinery>
consulté le **11/05/2023**.
- (2) <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CDCA3> consulté le
28/05/2023.
- (3) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/83461>) consulté le **28/05/2023**
- (4) <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CDCA3>) consulté le
28/05/2023.
- (5) <https://www.uniprot.org/uniprot/Q8N119>] consulté le **01/06/2023**.
- (6) <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000111665-CDCA3/structure> consulté le
01/06/2023.
- (7) <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000111665-CDCA3/structure> consulté le
15/06/2023.
- (8) <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000111665-CDCA3/structure> consulté le
15/06/2023.