

Journal des Sciences de la Santé et de la Nutrition

ISSN : 1840-6963



JSSN,S Volume 2, Numéro 1, Juin 2013

Table des matières

Titre	Auteurs	Pages
Le déficit en lamine A est au centre de nombreuses physiopathologies.	Capo-chichi CD, Xu XX, Sanni A.	3-17
L'instabilité chromosomique et l'aneuploïdie dans le cancer ovarien.	Chenou F, Capo-chichi CD.	19-24
L'association de la lamine de type A et LAP2 α est nécessaire au fonctionnement nucléaire.	Hounkpe WB, Yahouedehou M	25-31
La biogenèse de la pré-lamine A et les traitements des laminopathies.	Gbaguidi EM, Hounguè H	33-39
L'expression de Lap2alpha contrôlée par E2F est déréglée dans diverses tumeurs humaines.	Alladagbin DJ, Aguida B	41-46
Implications des acides gras dans les maladies cardiovasculaires.	Tineponanti V, AÏVODJI N	47-53
Les antioxydants dans la lutte contre le cancer	Adanho Corynne	49-56

Le déficit en lamine A est au centre de nombreuses physiopathologies.

Capo-chichi D. Callinice¹, Xu² Xiang-xi, Sanni Ambaliou¹

1. Faculté des Sciences et Techniques, Département de Biochimie Biologie Moléculaire et Applications, Université d'Abomey-Calavi, Bénin. 2. Faculté de Médecine, Université de Miami, USA

Abstract

The lamins are nuclear envelope proteins and main constituent of nuclear lamina surrounding the internal membrane of nuclear envelope. The lamina is the scaffold for nuclear envelope architecture and a framework composed of intermediate filament proteins such as type A and B lamins. Type A lamins (lamin A/C) are encoded by LMNA gene and are at the center of several biological functions essential for cells. Several studies have shown that mutations in LMNA gene are responsible for laminopathies associated with abnormalities in skeletal muscle, in heart, in adipose tissue, bone tissue and neuronal tissue. Lamin A and lamin C are synthesized from the differential splicing of the same messenger RNA but they have different type of maturations. The mutations in LMNA gene affect more often the maturation of lamin A and most of the physiological pathologies are linked to the absence of functional lamin A. Lamin A is a biomarker of differentiated cells and its synthesis is stimulated by vitamin A in embryonic stem cells. The suppressions of lamin A *in vivo* by endogenous epigenetic modifications or *in vitro* by the interference RNA (iRNA) techniques or enzymatic degradations, reveal the central role of lamin A in the regulation of genes involved in cell division, DNA replication, DNA repair, gene transcription, chromatin organization, cell metabolism, sensitivity to insulin, cell motility, cell signaling, and cell immunity. Epithelial cell that had lost the capacity to express functional lamin A are frequently transformed in cancerous cells while adipose cells that had lost functional lamin A also lack the capacity to metabolize lipids and become resistant to insulin. In this review we emphasize the molecular mechanism involved in cancer genesis, in insulin-resistance and diabetes when the expression of lamin A is altered or lost as well as methods to restore lamins A/C expression.

Key words: Lamins A/C, chromosomal instability, cancer, diabetes.

Résumé

Les lamines sont des protéines de l'enveloppe nucléaire et font partie principalement de la lamina qui entoure la membrane interne de l'enveloppe nucléaire. La lamina, support et élément principal de l'enveloppe nucléaire (EN) est garant de la maintenance de l'architecture de cette dernière. La lamina est constituée par les lamines de types A et B qui sont des filaments intermédiaires. Les lamines de type A (lamine A/C) sont codées par le gène LMNA et sont au centre de nombreuses fonctions essentielles à la survie cellulaire. Plusieurs études ont montré que les mutations dans le gène LMNA causent des laminopathies dont la physiopathologie est principalement une dystrophie des muscles striés et cardiaques, une anomalie des tissus adipeux, osseux et neuronaux. La lamine A et la lamine C sont synthétisées par épissage différentiel d'un ARN messager commun mais subissent des maturations différentes. Les mutations sur le gène LMNA affectent plus souvent la maturation de la lamine A et la plupart des physiopathologies sont attribuées à l'absence d'une lamine A fonctionnelle. Cette dernière est un bio-marqueur des

cellules différenciées et sa synthèse est stimulée par la vitamine A dans les cellules embryonnaires souches. Les suppressions de la lamine A *in vivo* par des modifications épigénétiques endogènes, ou *in vitro* par les techniques des ARN d'interférence (ARNi) ou des dégradations enzymatiques, ont révélé le rôle central de la lamine A dans la régulation des gènes intervenant dans la division cellulaire, la réplication de l'ADN, la réparation de l'ADN, la transcription de l'ADN, l'organisation de la chromatine, le métabolisme cellulaire, la sensibilité à l'insuline, la motilité cellulaire, la signalisation cellulaire, et l'immunité cellulaire. Les cellules épithéliales ayant perdu la capacité à synthétiser les lamines de type A se transforment le plus souvent en cellules cancéreuses, tandis que les cellules adipeuses ayant un défaut dans la synthèse de la lamine A acquièrent une incapacité à métaboliser les lipides et deviennent résistantes à l'action de l'insuline. Dans cette revue nous discutons du mécanisme intervenant dans la genèse du cancer lorsque la synthèse de la lamine A est perturbée dans les cellules épithéliales, du mécanisme intervenant dans la résistance à l'insuline et le diabète ainsi que les méthodes thérapeutiques pour la restauration de la synthèse des lamines A/C.

Mots clés : Lamines A/C, instabilité chromosomique, cancer, diabète.

Introduction

Le noyau cellulaire des eucaryotes est entouré par une enveloppe constituée d'une membrane externe et d'une membrane interne qui sont séparées par un espace interstitiel. La membrane interne est associée à la lamina constituée majoritairement des lamines de type A (lamine A, lamine C), des lamines de type B (lamine B1, lamine B2) et d'autres protéines de l'enveloppe nucléaire (EN) que sont EMD, MAN1, SUN, Lap2 etc. (1). Les lamines sont des filaments intermédiaires de type V qui sont associées en polymères enchevêtrés entre eux pour former la lamina qui constitue le support de EN et de l'architecture du noyau. L'épissage alternatif de l'ARN messager primaire transcrit à partir du gène LMNA donne des ARN messagers (ARNm) secondaires qui vont être traduits en lamines A et en lamine C. La lamine A produit d'abord sous forme de pré-lamine A va subir des modifications post-traductionnelles à son extrémité C-terminale pour générer la lamine A (1). Des études ont montré que les lamines A/C en association avec les protéines de l'enveloppe nucléaire forment un échafaudage qui maintient la structure du noyau. Les lamines A/C régulent la synthèse de l'ADN, interviennent dans les réponses aux dommages à l'ADN, l'organisation des chromatines, la transcription des gènes, la progression du cycle cellulaire, la différenciation cellulaire et la migration cellulaire (1, 2, 3). Un changement dans la synthèse des lamines A/C affecte l'organisation de la lamina ainsi que la mécanique du cytoplasme et la dynamique de l'EN. Le défaut de synthèse des lamines A/C fonctionnelles est responsable de plusieurs maladies (laminopathies) dont les dystrophies musculaires, les cardiopathies, les lipodystrophies, la résistance à l'insuline, le diabète, la stéatose hépatique et les cancers (1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Récemment il a été aussi prouvé que les traitements des patients vivants avec le virus de l'immunodéficience humaine (PV-VIH), par des inhibiteurs de protéase inhibent la maturation de la pré-lamine A en lamine A et les exposent à une lipodystrophie et ses conséquences (10). Cette revue met en exergue l'implication du défaut de synthèse des lamines A/C et plus particulièrement de la lamine A dans plusieurs

Le déficit en lamine A est au centre de nombreuses physiopathologies

physiopathologies dont les cancers, les dystrophies musculaires, les cardiopathies, les lypodystrophies et le diabète.

Rôle de la lamine A dans la division cellulaire

Les caractéristiques des cellules cancéreuses englobent une anomalie de la morphologie nucléaire, une anomalie du nombre de chromosomes, une anomalie des fonctions des protéines nucléaires, une anomalie dans la division cellulaire et la régulation de la prolifération cellulaire (7, 8 11, 12, 13). Les recherches fondamentales et cliniques durant les dix dernières années ont amené à la redécouverte de l'EN comme une entité autre qu'une simple membrane entourant les chromosomes. En réalité, l'EN est supportée par la lamina essentiellement constituée par les lamines dont la lamine A qui a plusieurs fonctions dans la mitose cellulaires, la régulation de la transcription des gènes et la signalisation moléculaire (14). Lors de la mitose l'EN subit une réorganisation structurale majeure pour permettre l'assemblage des fuseaux mitotiques (microtubules) dans le cytoplasme. Cette réorganisation structurale est possible grâce à la dépolymérisation de la lamina nucléaire subséquemment à la phosphorylation d'acides aminés spécifiques de plusieurs protéines nucléaires dont la lamine A (15). Le désassemblage de l'EN permet ainsi aux fuseaux mitotiques (microtubules) de se connecter aux chromosomes pour une ségrégation normale des chromosomes entre cellules filles. La phosphorylation de la lamine A induite par l'insuline, est assurée par la protéine AKT, les cyclines dépendantes des kinases (CDK) et la protéine kinase C (16, 17, 18). La lamine A phosphorylée se dissocie de l'EN pour aller dans le cytoplasme, permettant ainsi la dislocation de l'EN et la ségrégation des chromosomes dans les cellules filles nouvellement formées. A la fin de la mitose la déphosphorylation de la lamine A et d'autres protéines de l'EN (18) permet la réorganisation de l'EN autour des nouvelles cellules filles (télophase). Ainsi donc, lors de la télophase la lamine A est déphosphorylée et vient reformer l'enveloppe nucléaire autour des cellules filles et la cytodièse se produit pour séparer les deux cellules filles l'une de l'autre (figure 1).

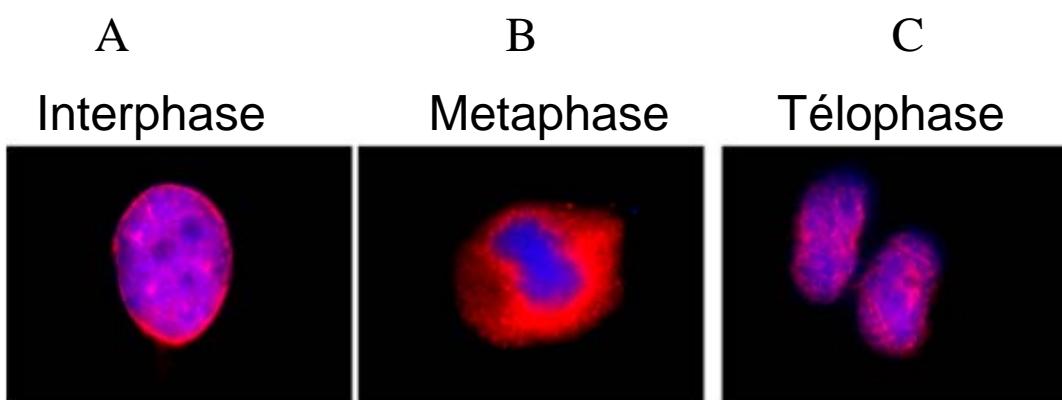


Figure 1 : La mitose d'une cellule épithéliale immortalisée de l'ovaire (HIO) de la femme. (A) le noyau formé de l'ADN en interphase (en bleu) est entouré de l'enveloppe nucléaire (EN) révélée par la lamine A en rouge. (B) En métaphase la lamine A phosphorylée (rouge) se dissocie de la membrane nucléaire et se localise dans le cytoplasme autour des chromosomes condensés (bleu). Lors de la télophase (C) la lamine A déphosphorylée revient reconstituée l'EN autour des deux cellules filles nouvellement formées. La méthode d'immunofluorescence utilisée dans cette figure a été préalablement décrite (Capo-chichi 2011).

Le déficit en lamine A et l'anomalie de la morphologie nucléaire

Les conséquences de la suppression de lamine A dans les cellules de la surface de l'épithélium ovarien humain (HOSE) sont utilisées pour mettre en exergue l'implication du défaut de synthèse de la lamine A dans les anomalies nucléaires et chromosomiques qui sont à la base de la carcinogenèse.

Les lamines jouent un rôle dans le maintien de l'architecture du noyau, la régulation de l'expression des gènes, l'apoptose, la sénescence, l'organisation de la chromatine et la ségrégation des chromosomes (1, 2, 8, 9, 19, 20). L'altération de la synthèse de la lamine A engendre des perturbations dans l'architecture nucléaire, la transcription des gènes, la mitose et la prolifération cellulaire ; le tout contribuerait aux mécanismes à la base de la genèse de carcinomes (8, 9, 11, 12, 13, 21, 22). Les expériences de suppression de la lamine A *in vitro* dans des cellules HOSE, ont confirmé que les anomalies chromosomiques et la désorganisation de la morphologie nucléaire observées dans les cellules cancéreuses seraient dues à une perte de fonction de la lamine A. En présence de lamine A la division cellulaire est normale (figure 1). En absence de lamine A la condensation de l'ADN en chromosome distincts n'est pas observée, la division cellulaire est anormale avec formation de cellules géantes polyploïdes (figure 2) suggérant que l'absence de la lamine A abolit l'habileté de la cellule à avoir un cycle cellulaire normal (8, 9). La transfection d'oligonucléotides anti-sens inhibiteurs d'ARN (iARN) non-spécifiques, dans les cellules HOSE synthétisant normalement la lamine A (HOSE-LA) n'affecte pas la division cellulaire (figure 1). Par contre, les cellules HOSE transfectées par des iARN dirigés contre les ARNm de la lamine A pour supprimer sa synthèse (HOSE-LAsup), ont une division cellulaire anormale aboutissant à des cellules géantes à noyau atypique (figure 2).

La suppression de la lamine A et la polyploidie.

En absence de la lamine A, il existe une augmentation du nombre de copies d'ADN qui n'est pas suivie d'une division mitotique classique du noyau cellulaire ; il se forme alors des cellules géantes à noyaux multiples bloquées en phase G2 (figure 2). Ces observations avaient déjà été rapportées par des études précédentes (8,9). La rareté des chromosomes métaphasiques rend difficile la caractérisation du nombre de copies de chromosomes par la méthode traditionnelle de dénombrement de chromosomes ne laissant d'autre choix que la méthode d'hybridation *in situ* avec une sonde fluorescente (FISH). La sonde nucléique fluorescente (rouge) dirigée contre le chromosome X est une séquence nucléotidique complémentaire d'une séquence nucléotidique du chromosome X (figure 3). Aussi, la technique de FISH avec une sonde dirigée contre le chromosome X a montré que les cellules normales (HOSE/LA) ont un génome polyploïde confirmé par deux copies du chromosome X (figure 3-A) tandis que les cellules ayant la lamine A supprimée ont un génome polyploïde confirmé par plusieurs copies (trois à huit copies) de chromosomes X (figure 3-B). Ceci témoigne de l'existence de polyploidie dans les cellules qui ont perdu l'expression de la lamine A. Les photos de la figure 3 sont complémentaires de celles préalablement publiées (7, 8). Une autre alternative pour évaluer le caryotype des cellules ayant un défaut de synthèse en lamine A était la cytométrie en flux confirmant le caryotype polyploïde des cellules après suppression de la lamine A (8,9).

Ainsi donc, les cellules ayant une anomalie de synthèse de la lamine A, ont subséquemment un cycle cellulaire dérégulé aboutissant alors à des échecs de division successifs qui donnent lieu à

Le déficit en lamine A est au centre de nombreuses physiopathologies

des cellules polyploïdes et aneuploïdes (8, 9). La polyploïdie et l'aneuploïdie sont indexées comme étant à l'origine de la genèse du cancer (7,8).

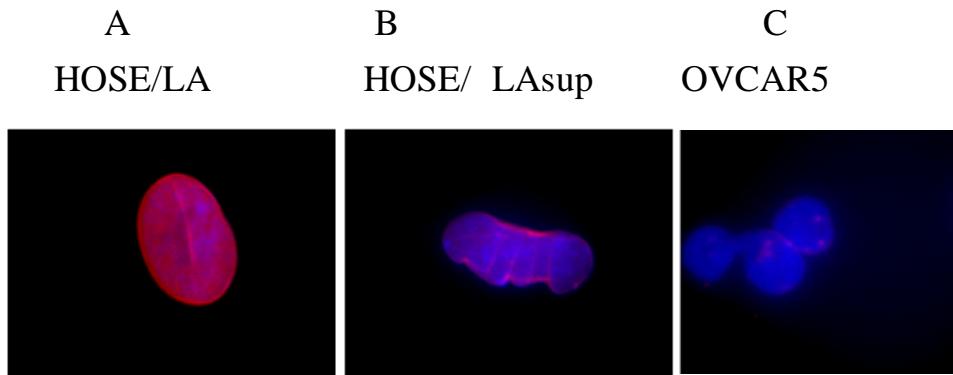


Figure 2 : La technique d'immunofluorescence a permis de montrer l'anomalie nucléaire en absence de lamine A. (A) une cellule HOSE/LA avec la lamine A [rouge] entourant le noyau cellulaire [bleu]. (B) une cellule HOSE transfectée par des iARN ayant supprimé la lamine A (HOSE/LAsup) ; cette cellule possède un noyau à segments multiples témoignant d'un défaut de mitose normale. (C) La cellule du cancer de l'ovaire (OVCAR5) ne synthétisant pas de lamine A et ayant un noyau à segments multiples témoignant aussi d'un défaut de mitose normale. La méthode d'immunofluorescence utilisée dans cette figure a été préalablement décrite (Capo-chichi 2011).

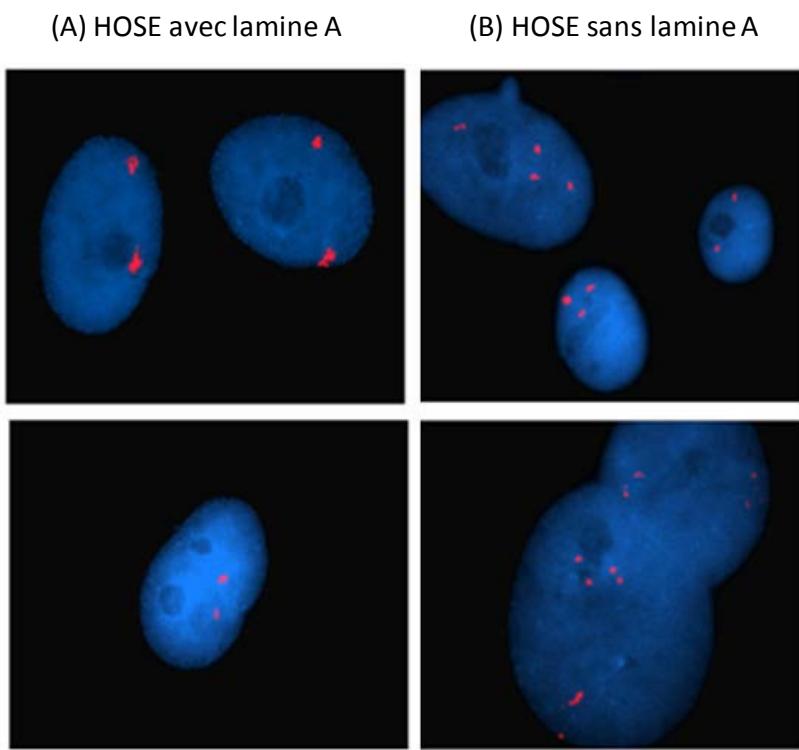


Figure 3 : Photos montrant les résultats de FISH effectuée sur des cellules en interphase pour déterminer le nombre de copies d'ADN. La sonde nucléique fluorescente rouge est dirigée contre le chromosome X. (A) les cellules HOSE/LA possèdent deux copies de chromosomes X [points rouges]. (B) les cellules HOSE transfectées par des iARN ayant pour cible l'ARNm de lamine A (HOSE/LAsup), ne possèdent plus de lamine A mais sont polyploïdes (avec 3 à 8 copies de chromosome X), associées à un noyau déformé, parfois multinucléé de grande taille. La méthode de FISH utilisée dans cette figure a été préalablement décrite (Capo-chichi 2011).

Le déficit en lamine A est au centre de nombreuses physiopathologies

Le déficit en lamine A et les mécanismes moléculaires engendrant le carcinome

Le changement dans la composition des protéines de la matrice nucléaire serait à l'origine des réarrangements chromosomiques, de la polyploïdie et des instabilités chromosomiques dans les cellules cancéreuses (8, 9, 23). Il a été démontré dans de récentes études que la suppression de la lamine A induit la synthèse des protéines p53 et p21 qui sont des protéines du point de restriction chargées d'initier la réparation de l'ADN entre la phase G2 et M avant l'évolution dans la phase mitotique (8, 9, 24). L'arrêt des cellules en phase G2 suite à l'induction de p53 et p21, est accompagné de synthèse d'ADN sans mitose et une polyploïdie qui se développe dans les cellules dont la protéine lamine A est supprimée (figure 3).

L'absence de lamine A est considérée comme un stress pour la cellule qui induit la synthèse de la protéine p53. La protéine p53 active alors p21, ce dernier à son tour bloquerait la formation des complexes cycline/CDK (kinases dépendantes des cyclines) au point de restriction G2/M et par conséquent, bloquerait la progression du cycle cellulaire (25, 26, 27). Dans certains cas, des cellules cancéreuses perdent la lamine A mais conservent la lamine C, suggérant une absence de lamine A due à un défaut de maturation (28, 29), ou à une dégradation enzymatique (8, 9, 10, 30) ou à une mutation (6, 31). Les cellules cancéreuses qui ont perdu à la fois la lamine A et la lamine C suggèrent une régulation transcriptionnelle qui pourrait être d'origine épigénétique (32). Les cellules cancéreuses de l'ovaire expriment très peu ou pas du tout de lamine A/C (Figure 4).

L'utilisation de la technique de western blot pour évaluation les lamines A/C dans les cellules normales de l'épithélium ovarien (HOSE) et dans les cellules cancéreuses de l'ovaire (OVCAR3, OVCAR5, A2780 et A1847) a montré que la synthèse des lamines A/C est perturbée dans les cellules cancéreuses. Le western blot montre soit une réduction des lamines A/C ou leur absence (figure 4). L'actine a été utilisée comme témoin de charge confirmant l'intégrité des échantillons (7).

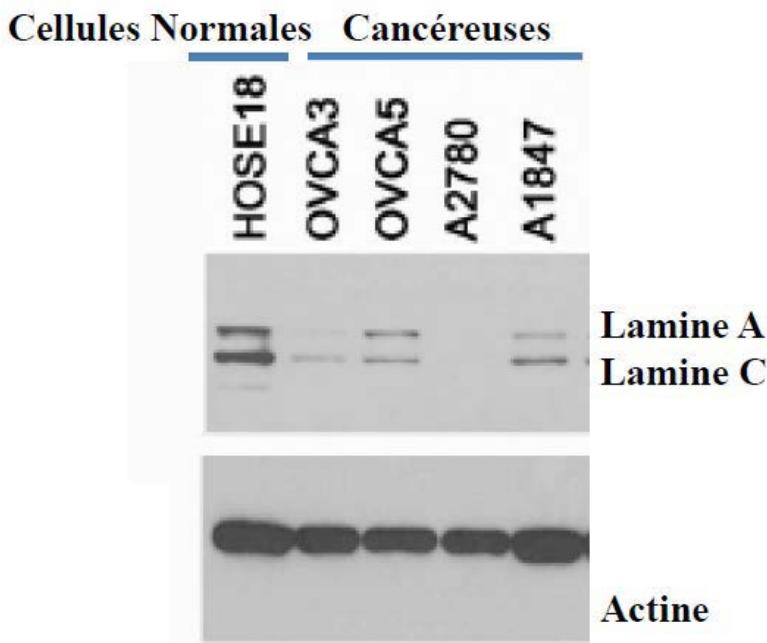


Figure 4 : Western blot montrant la présence des lamines A/C dans les cellules normales (HOSE) tandis qu'elles sont réduites ou absentes dans les cellules cancéreuses (7).

HOSE : cellule normale de la surface épithéliale de l'ovaire humain

OVCAR3, OVCAR5 A2780, et A1847 sont des cellules cancéreuses ovariennes. La lignée cellulaire A2780 a perdu totalement la synthèse de la lamine A et de la lamine C (7).

L'actine a été utilisée comme témoin de charge confirmant l'intégrité des échantillons

Rôle de la lamine de type A dans la réPLICATION de l'ADN, la régULATION du cycle.

Les perturbations du statut de la lamine A observées dans les cellules cancéreuses (8,9) sont associées à un défaut de progression du cycle cellulaire, une perturbation de la mitose engendrant des polyploïdies et une induction de la synthèse des protéines p53 et p21 impliquées dans l'arrêt du cycle cellulaire au point de restriction pour permettre la réparation des dommages à l'ADN causés par l'absence de lamine A (8, 9, 33). La lamine A intervient dans la synthèse de la protéine PCNA (proliferating complex nuclear antigen) responsable de l'intégrité de la réPLICATION de l'ADN (34). L'absence de lamine A/C se traduit aussi par une baisse de synthèse de la PCNA (proliferating cell nuclear antigen) dont l'activité est indispensable pour la réPLICATION d'ADN (19). Ceci pourrait être l'un des mécanismes à l'origine du blocage des cellules au point de restriction pour permettre la réparation des dommages à l'ADN (8,9, 19). Au cours du cycle cellulaire dans la cellule normale il y a une hyper-phosphorylation de la protéine rétinoblastome (Rb) durant la phase G1 par le complexe cycline/CDK, donnant une phospho-RB (pRb) qui se détache du facteur de transcription E2F ; ce dernier devient actif pour induire l'expression de certains gènes nécessaires à la progression de la phase S. De même, pRb supprime la prolifération cellulaire en recrutant des histones désacétylases (HDAC), des ADN méthyltransférases, des histones méthyltransférases, et des protéines du groupe polycomb (35, 36). La suppression de lamines A/C cause une mislocalisation de pRb ainsi que sa dégradation par les protéasomes altérant alors sa modification post-traductionnelle (11,21). La prolifération cellulaire est alors accrue dans les cellules ayant un déficit simultané en lamines A/C et Rb (11, 12, 13, 21).

Les Lamines A/C peuvent interagir avec les protéines du groupe polycomb (MEL18 ; ZNF144) qui sont des répresseurs de la transcription et sont impliquées dans l'auto-renouvellement des cellules souches, le développement et la différenciation (14, 20,37). La répression de la synthèse des lamines A/C se traduit aussi par une modification de la signalisation cellulaire, du métabolisme cellulaire associées au changement dans l'expression des protéines structurales de l'enveloppe nucléaire (38). Dans les cellules du myoblaste ayant subi une suppression de la lamine A/C par des iARN, il y a une diminution de la phosphorylation de RB (39; 40). En absence de lamine A, la cellule induit l'expression des gènes p53 et p21 qui vont inhiber l'activité du complexe CDK1/cycline B pour arrêter la progression du cycle cellulaire et corriger les erreurs déclenchées par l'absence de lamine A (figure 5). La cellule reste bloquée longtemps en phase S/G2 à essayer des divisions mitotiques sans succès. La synthèse d'ADN augmente sans être suivie de division mitotique. On assiste alors à la production de cellules géantes à noyaux multiples polyploïdes qui éventuellement donneront les cellules aneuploïdes pro-cancéreuses si l'une d'elles arrivent à accomplir une mitose (8, 9).

Le déficit en lamine A est au centre de nombreuses physiopathologies

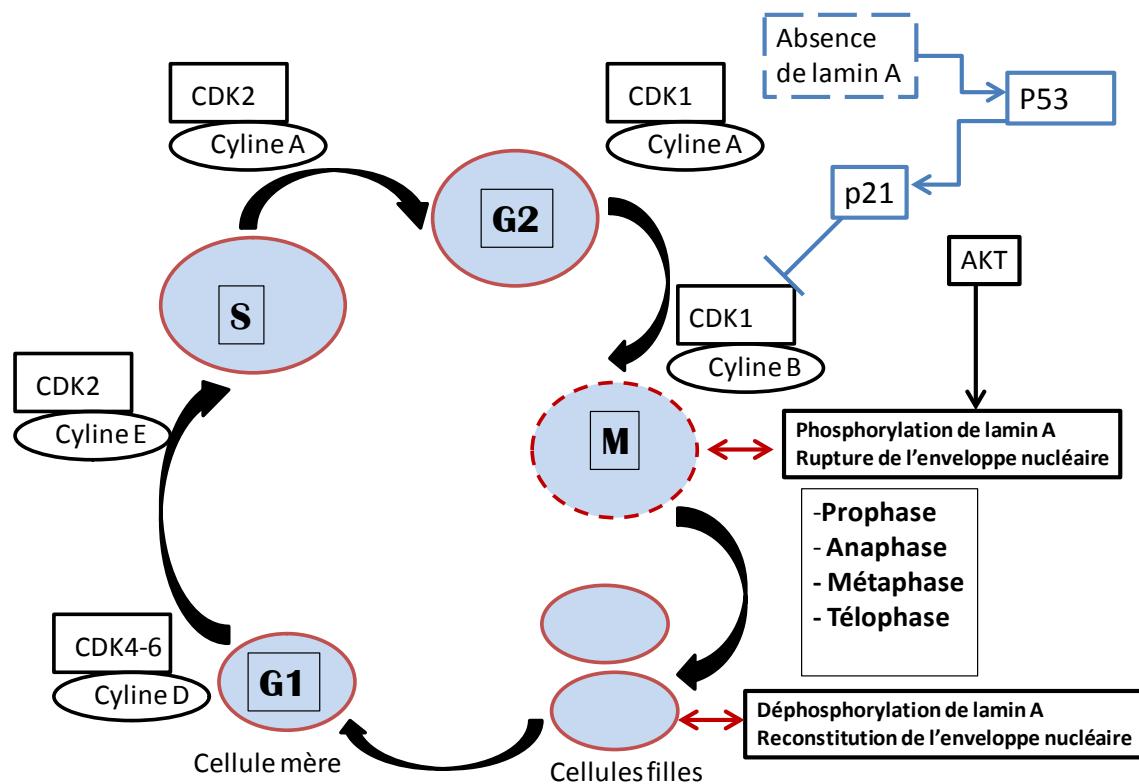


Figure 5 : Modèle montrant l'intervention des cyclines/CDK, de la lamine A, des protéines suppresseurs de tumeurs p53 et p21 dans la régulation du cycle cellulaire.

Rôle de la lamine A dans la transcription des gènes et dans l'homéostasie cellulaire,

La lamine A intervient dans la transcription des gènes impliqués dans: l'organisation de la chromatine (41), la motilité cellulaire (42), la signalisation cellulaire (43, 44), le métabolisme cellulaire (43, 44), la différentiation cellulaire (38, 45), le maintien de la régénération cellulaire (46, 47). En absence de la lamine A fonctionnelle il y a une perturbation de l'organisation spatiale de l'hétérochromatine et de l'euchromatine et une altération de la transcription des gènes (41) le tout donnant lieu à une anomalie de la structure et des fonctions cellulaires et subséquemment à une physiopathologie tissulaire.

La lamine A au centre de la lipodystrophie, de la résistance à l'insuline et du diabète

La mutation dans le gène LMNA entraîne une lipodystrophie caractérisée par une diminution de la graisse sous-cutanée au niveau des membres, de l'abdomen et de la poitrine tandis qu'une accumulation de la graisse s'observe au niveau de la face, du cou ainsi que dans la partie intra-abdominale (6, 31). Le déficit en lamines A/C provoque aussi une sévérité de la résistance à l'insuline, de l'intolérance au glucose, de l'hypertriglycéridémie ainsi qu'une altération de la morphologie des noyaux cellulaires chez des patients porteurs de mutation dans le gène LMNA (6, 31). L'une des empreintes biologiques de la non fonctionnalité de la lamine A est une résistance à l'insuline conduisant aux diabètes et à une hypertriglycéridémie avec risque de pancréatite aiguë et de stéatose hépatique (4, 5, 6). Ainsi donc les premières altérations métaboliques d'un défaut de synthèse de la lamine A est une résistance à l'insuline, une

intolérance au glucose ou un diabète et une dyslipidémie marquée d'une hypertriglycéridémie (48, 49). Les déficits en lamines A/C sont aussi à l'origine de la lipodystrophie observée chez les PV-VIH traités par les anti-rétroviraux (ARV) comme les analogues de nucléosides thymidiniques inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH, ainsi que les inhibiteurs de protéases (10, 30). Des inhibiteurs de protéase peuvent provoquer une accumulation cellulaire de pré-lamine A par inhibition directe de la métallopeptidase zinc-dépendant (Zmpste24), qui est l'enzyme responsable de la maturation de la pré-lamine en lamine A fonctionnelle (28, 29). La lamine A est aussi un régulateur transcriptionnel de PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor) qui est nécessaire pour la différentiation des cellules pré-adipocytaires en adipocytes (31, 50). En absence de lamine A un défaut de synthèse des PPAR γ peut conduire à une non différenciation des adipocytes et à un défaut du métabolisme lipidique.

Les différents facteurs à l'origine de l'absence de lamine A dans l'organisme

La myopathie, la cancérogenèse et la lypodystrophie attribuées à l'absence d'une lamine A fonctionnelle peut être due à :

- * une mutation du gène de la LMNA entraînant une absence de maturation de la lamine A avec accumulation de la pré-lamine A (6, 31), conduisant à une instabilité chromosomique,
- * un changement dans la méthylation des histones et une perte de l'hétérochromatine (41),
- * une inhibition de l'activité de l'enzyme Zmpste24 suite à un traitement ARV (10, 28, 30, 51).
- * une modification épigénétique du promoteur du gène LMNA par des phénomènes d'hyperméthylation (32).
- * une dégradation de la lamine A par des protéines oncogéniques telles que la protéine E5 du virus du papillome humain (HPV) ou la protéine vpr du VIH (52).

La perte de fonction de la lamine A conduirait à des dérèglements métaboliques ainsi qu'à un défaut de maintenance de l'état différencié des cellules le tout contribuerait aux physiopathologies préalablement citées dont la genèse du cancer, la lipodystrophie, l'hypertriglycéridémie et le diabète (6, 8, 9, 32). Les différents phénomènes à l'origine du défaut de synthèse de la lamine A ou de la dégradation enzymatique de la lamine A, sont représentés dans la figure 6.

Dans les laminopathies, il existe des anomalies du squelette et des anomalies cardiaques qui pourraient être exprimées par le fait que les anomalies structurales de l'EN affaiblissent cette dernière, endommagent la cellule et éventuellement détruisent les tissus exposés à un stress mécanique. Les anomalies dans l'expression des protéines de l'EN donnent des pathologies et des altérations tissulaires spécifiques. Les lamines A/C et autres protéines de l'EN forment une plateforme d'ancre pour les protéines de régulations, et certaines de ses interactions sont altérées dans les laminopathies. Ainsi donc, la lamine A est impliquée dans des myriades de processus cellulaires dont la déstabilisation serait à la base de la myopathie, de la lipodystrophie, de la résistance à l'insuline, du diabète ainsi que de la genèse des tumeurs, (1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Les physiopathologies dues à une altération de l'expression des lamines A/C ou à leur localisation anormale dans les cellules sont particulièrement complexes et pas toutes élucidées. Cependant, les inhibiteurs de farnésylations sont capables de corriger les physiopathologies dues à des mutations dans le gène LMNA (53).

Le déficit en lamine A est au centre de nombreuses physiopathologies

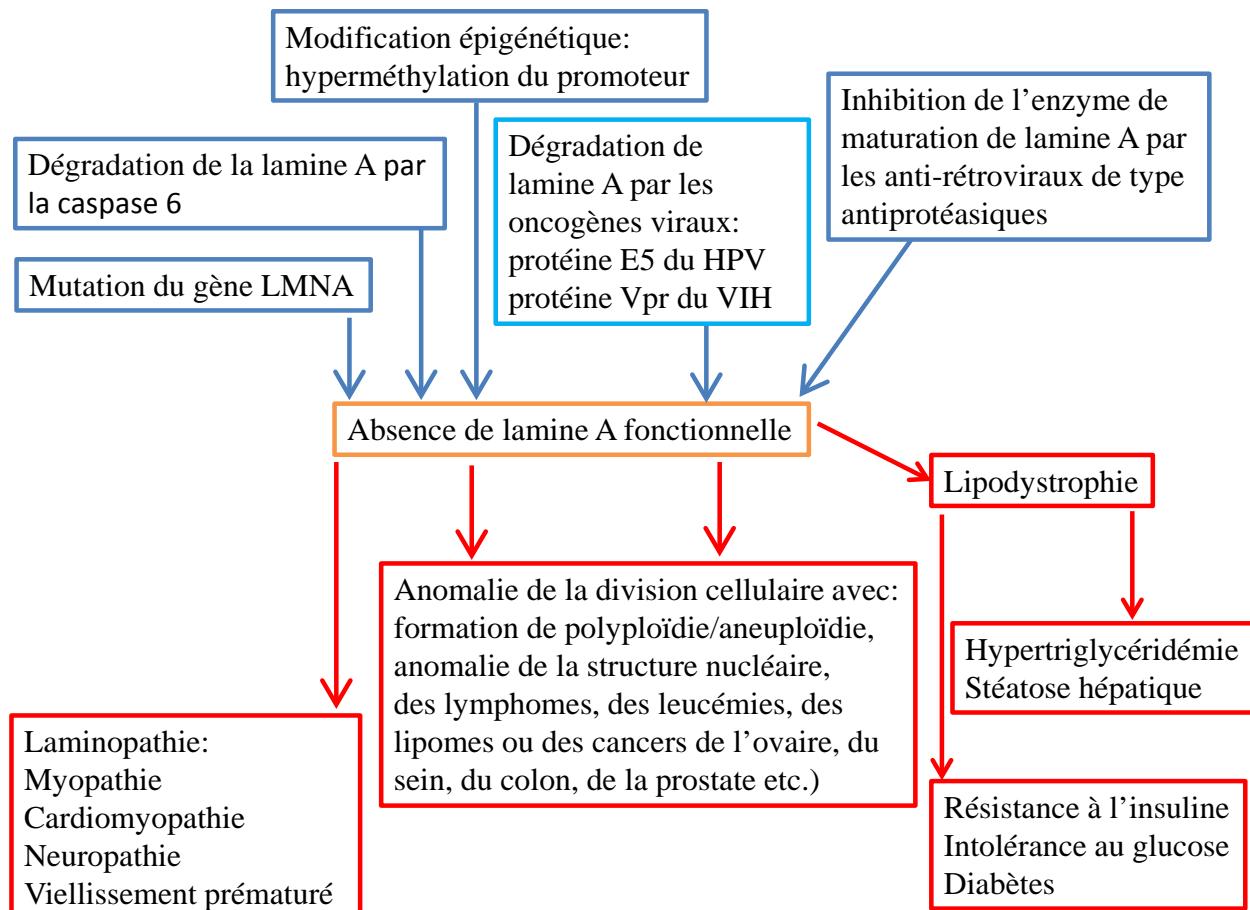


Figure 6 : Schéma montrant les principales causes du défaut de synthèse de la lamine A et les physiopathologies découlant d'une anomalie de synthèse de la lamine A.

Restauration de la lamine A grâce aux traitements médicamenteux et nutritionnels

Les inhibiteurs de l'enzyme de méthylation des promoteurs (DNA méthyltransférase ou DNMT) tels que la 5 AZA-cytidine ou 5 AZA désoxycytidine sont capables de restaurer la synthèse de lamine A (32). Des travaux ont montré que l'extrait de thé vert peut restaurer la synthèse de lamine A dans les cellules cancéreuses des poumons A549 et provoquer une diminution de la motilité cellulaire (54). La stimulation de la synthèse des lamines A/C serait possible par la consommation du thé vert afin de se protéger contre les carcinogénèses (54, 55). La stimulation de la synthèse de la lamine A par la vitamine A dans les cellules embryonnaires de souris conduit à une différentiation cellulaire et une organisation de la chromatine (56). Ainsi, donc la perturbation dans la synthèse de la lamine A qui n'est pas due à une mutation peut être corrigée en consommant des fruits et légumes riches en vitamines A (mangues, papayes, tomates, carottes, etc.) et en buvant de thé vert.

Le déficit en lamine A est au centre de nombreuses physiopathologies

Conclusion

Les lamines de type A (lamine A/C) sont des protéines de l'enveloppe nucléaire et sont aussi des filaments intermédiaires garant de la structure et de l'intégrité des fonctions du noyau. Elles sont présentes dans les cellules différenciées et absentes dans les cellules non-différenciées ou les cellules dédifferencierées par suite des processus de transformation cellulaire. Les mutations du gène LMNA causent une variété de maladies humaines nommées laminopathies, dont le syndrome de progéroïde ainsi que des désordres qui affectent préférentiellement les muscles striés, les tissus adipeux, les tissus osseux et le tissu neuronal. L'absence de la lamine A de l'EN génère des perturbations cellulaires aussi bien métaboliques que structurales dont les physiopathologies qui en découlent sont compliquées à traiter. La baisse de la synthèse de la lamine A suite à un traitement ARV exposeraient les patients à un risque accru de survenue de cancer, de maladies cardiovasculaires et de diabète. Il existe actuellement des traitements médicaux et nutritionnels, qui peuvent restaurer la synthèse de la lamine A selon le mécanisme qui est à l'origine de son défaut de synthèse. Beaucoup de travaux restent encore à faire pour élucider plus vigoureusement les mécanismes d'action de la lamine A dans le maintien des fonctions vitales de l'organisme.

Quelques conseils nutritionnels en cas de déficit en lamines A/C

- Manger au moins 500g de fruits et légumes par jour surtout des aliments riches en Vitamines A, C, E, B2, B6, B9, B12: mangues, papayes, bananes, ananas, oranges, tomates, oignons, ails, curry, haricots, amandes, végétaux à feuilles vertes, les choux, les choux fleurs, les aubergines etc.
- Utiliser des huiles riches en acide gras mono insaturés (huile d'olive, huile de tournesol)
- Eviter les graisses animales ; prendre de la viande maigre, du poisson.
- Eviter la caféine, l'alcool et le tabac.
- Eviter les aliments industriels contenant des acides gras-trans : les margarines, les viandes ou poissons panés, les gâteaux, les surgelés etc.
- Boire de l'eau purifiée ou minérale.
- Boire du Thé vert (green tea), de la tisane de feuilles d'oranger, de la tisane de feuilles et d'écorce de manguier.
- Faire beaucoup d'exercice (30 minutes/jour).

Références

1. Broers, JL, Ramaekers FC, Bonne G., Yaou RB, Hutchison CJ. Nuclear lamins: laminopathies and their role in premature ageing. *Physiol. Rev.* 86:967–1008, 2005.
2. Verstraeten, VL, Broers JL, Ramaekers FC, van Steensel MA. The nuclear envelope, a key structure in cellular integrity and gene expression. *Curr. Med. Chem.* 14:1231–48, 2007.
3. Bridger J.M, Foeger N, Kill, I R, Herrmann H. The nuclear lamina. Both a structural framework and a platform for genome organization. *FEBS J.* 274: 1354–6, 2007.

4. Haque WA, Oral EA, Dietz K, Bowcock AM, Agarwal AK, Garg A. Risk factors for diabetes in familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety. *Diabetes Care*; 26:1350–55,2003
5. Ludtke A, Genschel J, Brabant G, Bauditz J, Taupitz M, Koch M, Wermke W, Worman HJ, Schmidt HH. Hepatic steatosis in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Am J Gastroenterol*; 100:2218–24, 2005.
6. Decaudain A, Vantyghem MC, Guerci B, Hecart AC, Auclair M, Reznik Y, Narbonne H, Ducluzeau PH, Donadille B, Lebbé C, Béreziat V, Capeau J, Lascols O, Vigouroux C. New metabolic phenotypes in laminopathies: LMNA mutations in patients with severe metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*; 92:4835–44. 2007.
7. Wojtanik KM, Edgemon K, Viswanadha S, Lindsey B, Haluzik M, Chen W, Poy G, Reitman M, Londos C. The role of LMNA in adipose: a novel mouse model of lipodystrophy based on the Dunnigan-type familial partial lipodystrophy mutation. *Journal of Lipid Research*; 50:1068-79, 2009.
8. Capo-chichi CD, Cai KQ, Simpkins F, Ganjei-Azar P, Godwin AK, Xu XX. Nuclear envelope structural defects cause chromosomal numerical instability and aneuploidy in ovarian cancer. *BMC Med*; 9:28, 2011.
9. Capo-Chichi CD, Cai KQ, Smedberg J, Ganjei-Azar P, Godwin AK, Xu XX. Loss of A-type lamin expression compromises nuclear envelope integrity in breast cancer. *Chin J Cancer*; 6:415-25, 2011
10. Caron M, Auclair M, Donadille B, Béreziat V, Guerci B, Laville M, Narbonne H, Bodemer C, Lascols O, Capeau J, Vigouroux C. Human lipodystrophies linked to mutations in A-type lamins and to HIV protease inhibitor therapy are both associated with prelamin A accumulation, oxidative stress and premature cellular senescence. *Cell Death Differ*; 14:1759–67, 2007.
11. Van Berlo JH, Voncken JW, Kubben N, Broers JL, Duisters R, van Leeuwen RE, Crijns HJ, Ramaekers FC, Hutchison CJ, Pinto YM. A-type lamins are essential for TGF-beta1 induced PP2A to dephosphorylate transcription factors. *Hum. Mol. Genet*; 14:2839–49, 2005.
12. Ivorra C, Kubicek M, González JM, Sanz-González SM, Álvarez-Barrientos A, O'Connor JE, Burke B, Andrés V. A mechanism of AP-1 suppression through interaction of c-Fos with lamin A/C. *Genes Dev*; 20:307–20, 2006.
13. Nitta RT, Jameson SA, Kudlow BA, Conlan LA, Kennedy BK. Stabilization of the retinoblastoma protein by A-type nuclear lamins is required for INK4A-mediated cell cycle arrest. *Mol. Cell. Biol*; 26:5360–72, 2006.
14. Andrés V and González JM. , Role of A-type lamins in signaling, transcription, and chromatin organization. *J. Cell Biol*; 187: 945–57, 2009.
15. Worman HJ, Fong LG, Muchir A, Young SG3,4. Laminopathies and the long strange trip from basic cell biology to therapy. *The Journal of Clinical Investigation*; 119:1825-36, 2009.
16. Cenni V, Sabatelli P, Mattioli E, Marmiroli S, Capanni C, Ognibene A, Squarzoni S, Maraldi NM, Bonne G, Columbaro M, Merlini L, Lattanzi GJ. Lamin A N-terminal phosphorylation is associated with myoblast activation: impairment in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *J. Med. Genet*; 42: 214–20, 2005.
17. Cenni V, Bertacchini J, Beretti F, Lattanzi G, Bavelloni A, Riccio M, Ruzzene M, Marin O, Arrigoni G, Parnaik V, Wehnert M, Maraldi O NM, de Pol A, Cocco, L, Marmiroli S.

- Lamin A Ser404 Is a Nuclear Target of Akt Phosphorylation in C2C12 Cells. *Journal of Proteome Research*; 7: 4727–35, 2008.
- 18. Buendia, B.; Courvalin, J. C.; Collas, P. Dynamics of the nuclear envelope at mitosis and during apoptosis. *Cell. Mol. Life Sci*; 58:1781–89, 2001.
 - 19. Sims PFG, and Jackson DA. Reduced Expression of Lamin A/C Results in Modified Cell Signaling and Metabolism Coupled with Changes in Expression of Structural Proteins. *Journal of Proteome Research*; 8, 5196–5211, 2009.
 - 20. Bernard GJD, and. Peters G. Role of polycomb group proteins in stem cell self-renewal and cancer. *DNA Cell Biol*; 24:117–125, 2005.
 - 21. Johnson BR, Nitta RT, Frock RL, Mounkes L, Barbie DA, Stewart CL, Harlow E, Kennedy BK. A-type lamins regulate retinoblastoma protein function by promoting subnuclear localization and preventing proteasomal degradation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 101:9677–82, 2004.
 - 22. Shimi T, et al. 2008. The A- and B-type nuclear lamin networks: microdomains involved in chromatin organization and transcription. *Genes Dev*.22:3409 -3421.
 - 23. Capo-Chichi CD, Cai KQ, Testa JR, Godwin AK, Xu XX. Loss of GATA6 Leads to Nuclear Deformation and Aneuploidy in Ovarian Cancer. *Mol Cell Biol*; 29:4766-77,2009.
 - 24. Moiseeva O, Bourdeau V, Vernier M, Dabauvalle MC, Ferbeyre G. Retinoblastoma-independent regulation of cell proliferation and senescence by the p53-p21 axis in lamin A/C-depleted cells. *Aging Cell*. 10:789-97. 2011.
 - 25. Taylor WR and Stark GR. Regulation of the G2/M transition by p53. *Oncogene*; 20: 1803–15, 2001.
 - 26. Meijer L. Le cycle de division cellulaire et sa régulation. *Oncologie* ; 5: 311-26, 2003.
 - 27. Meijer L. Le cycle de division cellulaire et sa régulation. *Bulletin du cancer* ; 41-53, 2006.
 - 28. Hudon SE, Coffinier C, Michaelis S, Fong LG, Young SG, Hrycyna CA. HIV-protease inhibitors block the enzymatic activity of purified Ste24p. *Biochem Biophys Res Commun*; 374:365–68, 2008.
 - 29. Béreziat V, Cervera P, Le Dour C, Verpont MC, Dumont Vantyghem MC, Capeau C, Vigouroux C. LMNA Mutations Induce a Non-Inflammatory Fibrosis and a Brown Fat-Like Dystrophy of Enlarged Cervical Adipose Tissue. *Am J Pathol*; 179: 2443–53, 2011.
 - 30. Caron-Debarle M, Lagathu C, Boccara F, Vigouroux C, Capeau J. HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. *Trends Mol Med*;16:218–29, 2010
 - 31. Capanni C, Mattioli E, Columbaro M, Lucarelli E, Parnaik VK, Novelli G, Wehnert M, Cenni V, Maraldi NM, Squarzoni S, Lattanzi G. Altered pre-lamin A processing is a common mechanism leading to lipodystrophy. *Hum Mol Genet*;14:1489–1502, 2005
 - 32. Angrelo R, Setien F, Espada J, Artiga MJ, Rodriguez M, Perez-Rosado A, Sanchez-Aguilera A, Fraga, M.F, Piris MA, Esteller M. Inactivation of the lamin A/C gene by CpG island promoter hypermethylation in hematologic malignancies, and its association with poor survival in nodal diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol*; 23: 3940-47, 2005.
 - 33. Ravindran J, Prasad S, Aggarwal BB., Curcumin and cancer cells: how many ways can curry kill tumor cells selectively, *AAPS J*;11:495-510, 2009.
 - 34. Abbas T, Dutta A. p21 in cancer: intricate networks and multiple activities. *Nat Rev Cancer*; 96:400-14.

35. Nielsen SJ, Schneider R, Bauer UM, Bannister AJ, Morrison A, O'Carroll D, Firestein R, Jenuwein CT, Herrera RE, Kouzarides T. Rb targets histone H3 methylation and HP1 to promoters. *Nature*; 412:561-65, 2001.
36. Breiling, A, Turner BM, Bianchi ME, Orlando V. General transcription factors bind promoters repressed by Polycomb group proteins. *Nature*; 412:651-655, 2001.
37. Zhong N, Radu G, Ju W, Brown WT. Novel progerin-interactive partner proteins hnRNP E1, EGF, Mel 18, and UBC9 interact with lamin A/C. *Biochem. Biophys. Res Commun*; 338:855-61, 2005.
38. Chen S, Martin C, Maya-Mendoza A, Chi W, Tang CW, Lovric J, Frock RL, Kudlow BA, Evans AM, Jameson SA, Hauschka SD, Kennedy BK. Lamin A/C and emerin are critical for skeletal muscle satellite cell differentiation. *Genes Dev*; 20:486-500, 2006.
39. Frock RL, Kudlow BA, Evans AM, Jameson SA, Hauschka SD, Kennedy BK. Lamin A/C and emerin are critical for skeletal muscle satellite cell differentiation. *Genes Dev*; 20:486-500, 2006.
40. Melcon G, Kozlov S, Cutler DA, Sullivan T, Hernandez L, Zhao P, Mitchell S, Nader G, Bakay M, Rottman JN, et al. Loss of emerin at the nuclear envelope disrupts the Rb1/E2F and MyoD pathways during muscle regeneration. *Hum. Mol. Genet*; 15:637-51, 2006.
41. McCord RP, Nazario-Toole A, Zhang H, Chines PS, Zhan Y, Erdos MR, Collins FS, Dekker J, Cao K. Correlated alterations in genome organization, histone methylation, and DNA-lamin A/C interactions in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Genome Res*. 2012 Dec 17. [Epub ahead of print]
42. Willis ND, Cox TR, Syed F, Rahman-Casans, Kim Smits K, Przyborski SA, van den Brandt P, van Engeland M, Weijenberg M, Wilson RG, Adriaan de Brune A, Hutchison CJ. Lamin A/C Is a Risk Biomarker in Colorectal Cancer. *PLoS ONE*, Epub, | www.plosone.org, 2008
43. Chen S, Martin C, Maya-Mendoza A, Tang CW, Lovric J, Sims PFG, Jackson DA. Reduced Expression of Lamin A/C Results in Modified Cell Signaling and Metabolism Coupled with Changes in Expression of Structural Proteins. *Journal of Proteome Research*; 8: 5196-5211, 2009.
44. Marmiroli S, Bertacchini J, Beretti F, Cenni V, Guida M, De Pol A, Maraldi NM, Lattanzi G. A-Type Lamins and Signaling: The PI 3-Kinase/Akt Pathway Moves Forward. *J. Cell. Physiol*; 220: 553-61, 2009.
45. Capell BC and Collins FC. Human laminopathies: nuclei gone genetically awry. *Nat Rev Genetics*; 7: 940-52, 2006.
46. Mattout A, Dechat T, Adam SA, Goldman RD, Gruenbaum Y. Nuclear lamins, diseases and aging. *Curr Opin Cell Biol*; 18:335-41, 2006.
47. Rodriguez S, Eriksson M. Evidence for the involvement of lamins in aging. *Curr Aging Sci*; 3:81-89, 2010
48. Garg A, Agarwal AK. Lipodystrophies: disorders of adipose tissue biology. *Biochim Biophys Acta*; 1791:507-13, 2009.
49. Vigouroux C, Caron-Debarle M, Le Dour C, Magré J, Capeau J. Molecular mechanisms of human lipodystrophies: from adipocyte lipid droplet to oxidative stress and lipotoxicity. *Int J Biochem Cell Biol*; 43:862-76, 2011.

50. Tilgner K, Wojciechowicz K, Jahoda C, Hutchison C, Markiewicz E.. Dynamic complexes of A-type lamins and emerin influence adipogenic capacity of the cell via nucleocytoplasmic distribution of {beta}-catenin. *J Cell Sci*; 122:401–13, 2009.
51. Coffinier C, Hudon SE, Farber EA, Chang SY, Hrycyna CA, et al. HIV protease inhibitors block the zinc metalloproteinase ZMPSTE24 and lead to an accumulation of prelamin A in cells. *Proc Natl Acad Sci USA*; 104:13432–37, 2007.
52. Kivi N, Greco D, Auvinen P, Auvinen E. Genes involved in cell adhesion, cell motility and mitogenic signaling are altered due to HPV 16 E5 protein expression. *Oncogene*; 27: 2532–41, 2008.
53. Mallampalli MP, Huyer G, Bendale P, Gelb MH, Michaelis S. Inhibiting farnesylation reverses the nuclear morphology defect in a HeLa cell model for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* ; 102:14416–21, 2005.
54. Lu QY, Yang Y, Jin YS, Zhang ZF, Heber D, Li FP, Dubinett SM, Sondej MA, Loo JA, Rao JY. Effects of green tea extract on lung cancer A549 cells: proteomic identification of proteins associated with cell migration. *Proteomics*; 9: 757-67, 2009.
55. Ahn WS, Yoo J, Huh SW, et al. Protective effects of green tea extracts (polyphenon E and EGCG) on human cervical lesions. *Eur J Cancer Prev*; 12:383-90,2003.
56. Smith ER, Zhang XY, Capo-Chichi CD, Chen X, Xu XX. Increased expression of Syne1/nesprin-1 facilitates nuclear envelope structure changes in embryonic stem cell differentiation. *Dev Dyn*; 240:2245-55, 2011.

L'instabilité chromosomique et l'aneuploïdie dans le cancer ovarien

Chénou Francine, Capo-chichi D. Callinice

Laboratoire de Biochimie, Biologie Moléculaire, Faculté des Sciences et Techniques (FAST), Université Abomey-Calavi (UAC), Bénin.

Résumé

La plupart des cancers sont aneuploïdes. L'aneuploïdie est le résultat d'une instabilité chromosomique numérique due à la perte de fonction des protéines de l'enveloppe nucléaire ou de la lamina nucléaire. Elle intervient dans l'initiation et la progression du cancer ovarien en cas d'inactivation de la voie de régulation de p53. Les mutations des gènes des lamines A/C, émérine et BANF1 autrefois appelé BAF1 (Barrier to Autointegration Factor 1) seraient responsables de la formation des cellules aneuploïdes et de la survenue du cancer ovarien.

Mots clés: Les lamines A et B, l'émérine, instabilité chromosomique, aneuploïdie, cancer ovarien.

Introduction

Le cancer est une maladie caractérisée par l'envahissement progressif d'un organe et/ou de l'organisme entier, par des cellules devenues insensibles aux mécanismes de régulation de l'homéostasie tissulaire et ayant acquis une capacité de prolifération indéfinie (1). Le noyau des cellules cancéreuses perd sa forme arrondie; cette observation permet de poser le diagnostic d'un cancer. Le cancer ovarien a un taux de mortalité plus élevé que tous les cancers gynécologiques (2). Dans le cancer ovarien, la taille et la morphologie du noyau sont corrélées avec le degré de modifications génétiques (3). Les Changements moléculaires de la matrice et de l'enveloppe nucléaire (EN) entraînent une déformation de la morphologie du noyau, associée à la signalisation des oncogènes (3). Theodor Boveri fut le premier à démontrer qu'il existe un lien entre l'aneuploïdie et la formation de tumeur (4). La majorité des cancers ovariens sont aneuploïdes et possèdent une hyper-diploïdie [>46 chromosomes] à une hypo-tétraploïdie [<96 chromosomes]. L'aneuploïdie fait suite un défaut dans la ségrégation des chromosomes causée par une mitose anormale. Elle contribue à l'initiation et à la progression de la majorité des cancers humains (5,6). Le changement morphologique nucléaire est dû à la perte de fonction des protéines structurales de l'EN telles que les lamines, l'émérine et BANF1 (7). Il y a deux types de lamines: les lamines de type A (lamine A/C) et les lamines de type B (lamines B1 et B2), qui sont codées respectivement par les gènes LMNA, LMNB1 et LMNB2 (8). Cette revue fera une synthèse des travaux réalisés sur l'aneuploïdie due à une instabilité numérique des chromosomes, ainsi que son implication dans la survenue du cancer ovarien.

Enveloppe nucléaire (EN)

L'EN est composée des membranes nucléaires externe et interne, des complexes de pores nucléaires ou NPC (Nuclear Pores Complexes). Elle forme l'interface entre le noyau et le cytoplasme et est essentielle pour le maintien de l'identité biochimique de chaque compartiment (9). La lamina nucléaire composée principalement des lamines de type A et B, est localisée en dessous de la membrane nucléaire interne (Figure1). Les lamines de type A et B sont des filaments intermédiaires qui interagissent entre elles et avec d'autres protéines de la membrane nucléaire interne ainsi que la chromatine (10). Les changements de l'organisation de l'EN mènent

à une modification mécanique du cytoplasme. L'enveloppe nucléaire joue un rôle dans la physiologie normale des cellules (10).

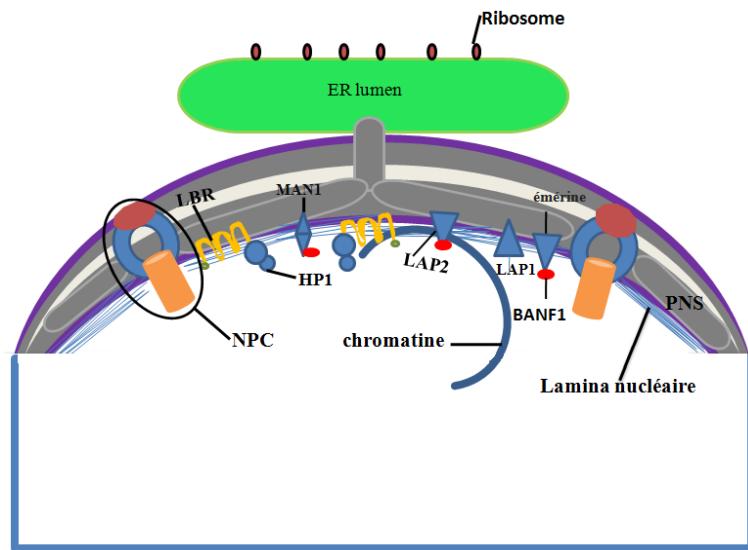


Figure1 : Structure de l'enveloppe nucléaire. Cette figure montre quelques protéines de la membrane nucléaire interne (INM) telles que les LAP1 et LAP2 (Lamin A associated Polypeptides 1 et 2), LBR (Lamin B Receptor) et émerine. Ces protéines interagissent avec HP1 (Heterochromatin Protein 1) et BANF1 (Barrier to Autointegration Factor) ce qui permet d'établir des liens avec la chromatine.

Lamina nucléaire

La lamina nucléaire constituée essentiellement des lamines est importante pour le maintien de la structure, la forme et la stabilité du noyau. Les lamines dans la lamina nucléaire et le nucléoplasme, déterminent la forme et la taille nucléaire, la résistance à la déformation du noyau et l'ancrage des NPCs. Chez les mammifères les lamines de type A comprennent les lamines A et C qui sont codées par un même gène LMNA (11,12). Ces protéines sont obtenues par épissage alternatif du gène LMNA et sont identiques pour les 566 premiers résidus d'acides aminés. Elles sont différentes du côté C-terminal (9,13). Les lamines de type B comprennent les lamines B1 et B2 codées respectivement par les gènes LMNB1 et LMNB2. Les lamines A et B, comportent un motif CAAX du côté C-terminal (où C représente la cystéine, A un acide aminé aliphatique et X habituellement un résidu hydrophobe). Ce motif permet à la protéine d'accepter le groupement farnésyle. La farnésylation est sous le contrôle de la farnésyle transférase et se fait sur la cystéine du motif CAAX de la pré-lamine. La farnésylation est suivie du clivage du motif AAX par une endopeptidase. Ensuite, il y a la carboxyméthylation du C-terminal suivie d'une protéolyse dans le domaine C-terminal par une protéase intégrale de la membrane, qui est le Zmpste24 (13). La farnésylation est nécessaire pour l'assemblage des lamines nouvellement synthétisées dans la lamina nucléaire à la télophase/interphase. Contrairement à la lamine A, la lamine B reste farnésylée de manière permanente (Figure2).

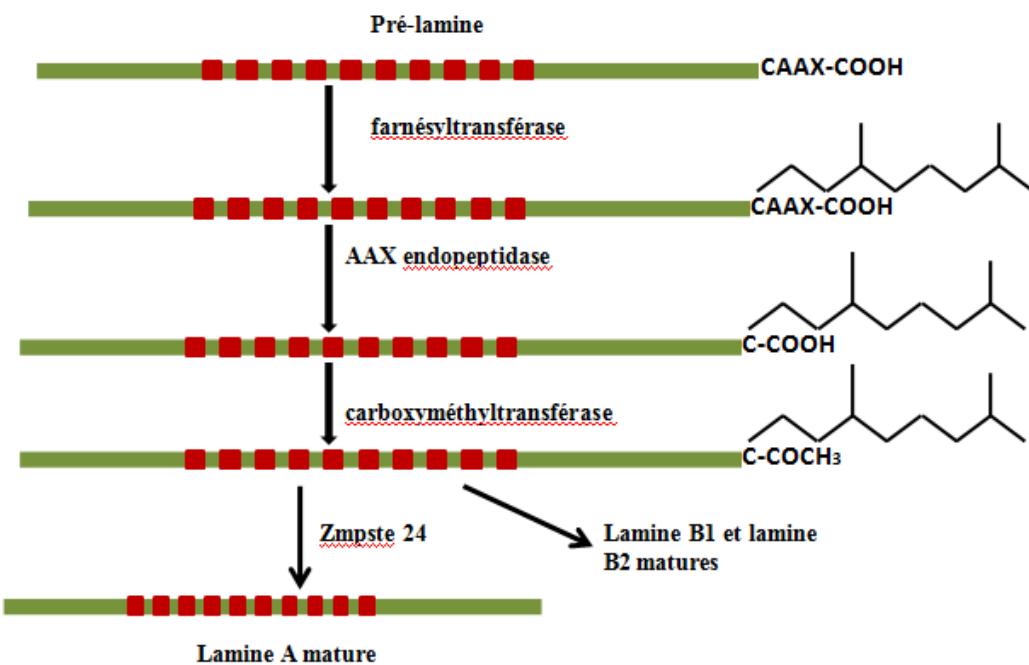


Figure 2 : Mécanisme de maturation des lamines

Les causes de l'aneuploïdie.

Les instabilités chromosomiques à la suite de la suppression de la lamine A peuvent conduire les cellules diploïdes à avoir une anomalie de la mitose qui provoquerait la formation de cellules polyploïdes (figure 3). Ces dernières donneront plus tard des cellules aneuploïdes caractéristiques des cellules cancéreuses (7). Ainsi donc, les changements numériques du caryotype d'une espèce peuvent être classifiés soit en aneuploïdie ou en polyploïdie. L'aneuploïdie est définie comme un changement du nombre de chromosomes qui n'est pas un multiple exact du caryotype haploïde (4). L'aneuploïdie est due à plusieurs phénomènes tels que la perte de fonction des protéines de l'EN (7).

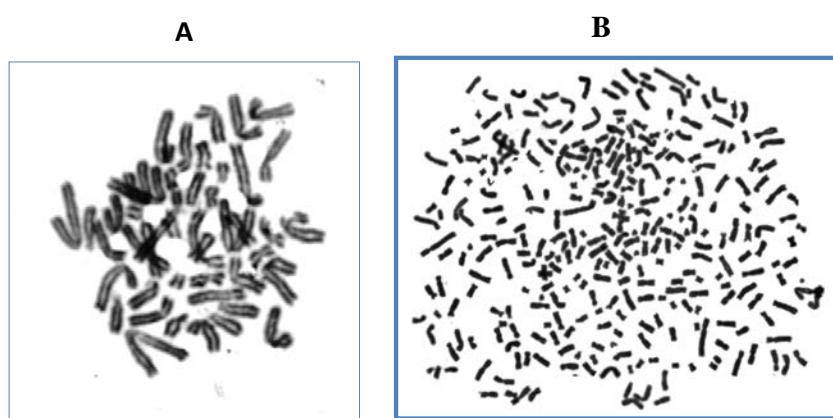


Figure 3 : (A) Caryotype diploïde ($n=46$ chromosomes) d'une cellule normale de l'ovaire. (B) Caryotype polyploïde/aneuploïde d'une cellule du cancer de l'ovaire OVCAR3

Il existe des interactions entre le cytosquelette et les composants de l'EN primordiales dans la progression mitotique. A l'interphase, la taille, la forme, et la rigidité du noyau sont déterminées par l'EN et la lamina nucléaire. La Mutation ou la perte de fonction des protéines de l'EN telles que l'émérine, le MAN1, le BANF1 et les lamines produit des phénotypes mitotiques nucléaires similaires. Ces phénotypes mitotiques sont : la déformation du noyau, la non ségrégation des chromosomes, et la formation de ponts mitotiques. Cela suggère que l'EN et les protéines associées, jouent des rôles cruciaux dans la cytodièrèse et la mitose. Chez les mammifères, la perte ou la mutation de l'émérine ou les lamines A/C provoque la déformation du noyau. La protéine BANF1 est nécessaire à la condensation des chromatines et la ségrégation des chromosomes (11). La perte de fonction de l'émérine influence la localisation des centrosomes (7). La mutation du gène de la lamine A/C ou la perte de fonction de ces dernières mène à un échec de la mitose. L'absence de l'une des protéines induirait des changements morphologiques du noyau associés à la formation des cellules polyploïdes (3,4,7,14) qui déboucheront sur des cellules aneuploïdes (Figure 4). L'aneuploïdie interfère avec la croissance et le développement des organismes (4,5). La perte ou le gain de chromosomes entraîne l'instabilité chromosomique numérique.

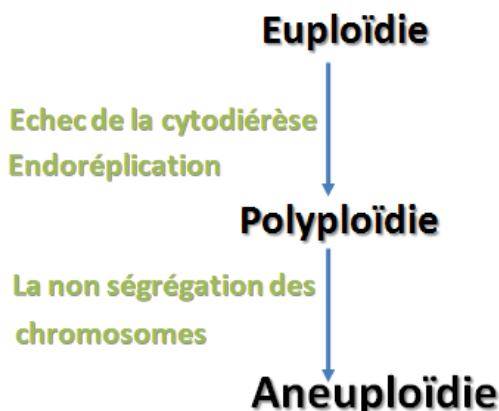


Figure 4 : Mécanisme de la formation d'une cellule aneuploïde

L'aneuploïdie et la survenue du Cancer ovarien

La surface libre de l'ovaire humain est couverte par une couche unique de cellules épithéliales. Cette couche est l'épithélium extérieur ovarien et occupe environ 1% d'un ovaire normal. Mais dans le cancer ovarien, on observe une prolifération importante des cellules épithéliales devenues anormales (néoplasiques) avec formation d'une couche stratifiée (15). Ces cellules atypiques précancéreuses sont caractérisées par une variété d'anomalies génomiques telles que l'inactivation des gènes de réparation de l'ADN, l'instabilité chromosomique, un nombre anormal de centrosomes, une mitose anormale (16).

Les cellules néoplasiques acquièrent des modifications morphologiques significatives, y compris la taille, la forme, et la perte des domaines nucléaires. Lorsqu'il y a la formation d'une cellule aneuploïde par la perte de fonction des protéines de l'EN, la voie de signalisation de p53 est activée et la cellule meurt par apoptose. Mais en cas de perte de la fonction de p53, une cellule épithéliale ovarienne aneuploïde prolifère indéfiniment et il y a la formation d'une tumeur. L'aneuploïdie intervient ainsi dans la tumorigénèse lorsqu'il y a inactivation de la voie de p53.

Aneuploïdie

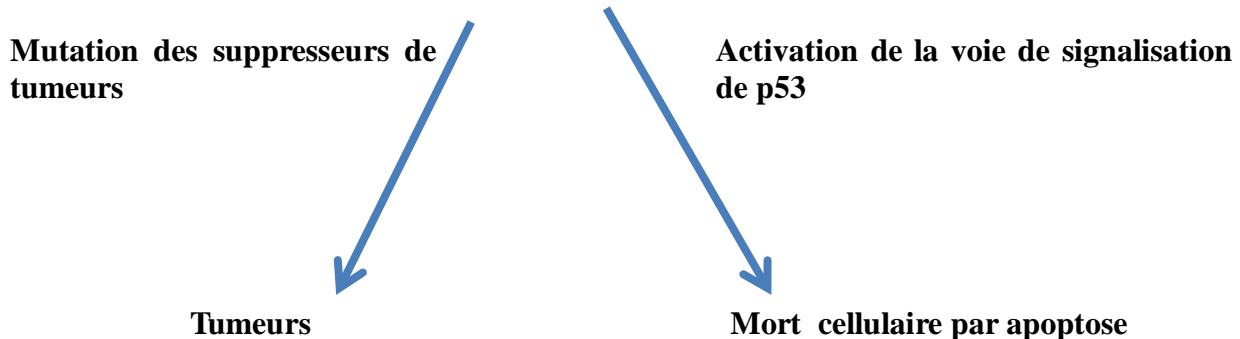


Figure 5: Implication de l'aneuploïdie dans le cancer

Conclusion

Les lamines et l'émérine sont des protéines importantes pour le maintien de la morphologie nucléaire et sont nécessaires pour une bonne division cellulaire. On observe la perte de fonction des protéines de l'EN dans le cancer ovarien. Ces modifications entraînent la formation des cellules aneuploïdes et les déformations nucléaires observées dans les cancers ovariens. Ces caractéristiques peuvent servir de biomarqueurs pour le diagnostic du cancer ovarien.

Références

1. Costes V, Chatelet F.P. La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux, 2005.
2. Swisher EM, Taniguchi T, Karlan BY. Molecular scores to predict ovarian cancer outcomes: A Worthy Goal, but not ready for prime time. *JNCI*, 104: 642–5, 2012.
3. Capo-chichi CD, Cai KQ, Simpkins F, Ganjei-Azar P, Godwin AK, Xu XX: Nuclear envelope structural defects cause chromosomal numerical instability and aneuploidy in ovarian cancer. *BMC Medicine*, 9:28-39, 2011.
4. Torres EM, Williams BR et Amon A. Aneuploidy: Cells losing their balance. *Genetics*, 179: 737–46, 2008.
5. Storchova Z et Kuffer C. The consequences of tetraploidy and aneuploidy. *Journal of Cell Science*, 121: 3859-66, 2008.
6. Margolis RL. Tetraploidy and tumor development. *Cancer cell*, 353-54, 2005.
7. Capo-chichi CD, Cai KQ, Testa JR, Godwin AK, Xu XX. Loss of GATA6 leads to nuclear deformation and aneuploidy in ovarian cancer. *Molecular and Cellular Biology*, 29: 4766–77, 2009.
8. Goldberg MW, Huttenlauch I, Hutchison CJ, Stick R. Filaments made from A and B type lamins differ in structure and organization. *Journal of Cell Science*, 121: 215-25, 2008.
9. Holaska JM, Wilson KL et Mansharamani M. The nuclear envelope, lamins and nuclear assembly. *Cell Biology*, 14: 357–364, 2002.
10. Stewart CL, Roux KJ et Burke B. Blurring the Boundary: The nuclear envelope extends its reach. *Science*, 318: 1408-12, 2007.

11. Wilson KL et Foisner R. Lamin-binding Proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biology*, 2009.
12. Lammerding J, Fong LG, Ji JY, Reue K, Stewart CL, Young SG et Lee RT. Lamins A and C but not Lamin B1 regulate nuclear mechanics. *The Journal of Biological Chemistry*, 281: 25768–80, 2006.
13. Crisp M et Biurke B. The nuclear envelope as an integrator of nuclear and cytoplasmic architecture. *Febs Letters*, 582: 2023–32, 2008.
14. Broers JL, Kuijpers HJ, Ostlund C, Worman HJ, Endert J, Ramaekers FC. Both lamin A and lamin C mutations cause lamina instability as well as loss of internal nuclear lamin organization. *Experimental Cell Research*, 304:582-92, 2005.
15. Okamura H, Katabuchi H, Nitta M, Ohtake H. Structural changes and cell properties of human ovarian surface epithelium in ovarian pathophysiology. *Microscopy Research and Technique*, 69:469-81, 2006
16. Nguyen HG et Ravid K. Tetraploidy/Aneuploidy and stem cells in cancer promotion: The role of chromosome passenger proteins. *Journal of Cellular Physiology*, 208: 12–22, 2006.

L'association de la lamine de type A à LAP2 α est nécessaire au fonctionnement nucléaire.

Hounkpe B. Wilfried, Yahouedehou S.C. Modeste A.

Laboratoire de Biochimie, Biologie Moléculaire, Faculté des Sciences et Techniques (FAST), Université Abomey-Calavi (UAC), Bénin.

Résumé

Le noyau cellulaire est le siège de plusieurs réactions vitales pour l'organisme. Sa morphologie dépend des protéines de la lamina nucléaire qui se localisent sous la membrane interne du noyau. Parmi ces protéines, une attention particulière est accordée aux lamines de types A du fait de leurs implications dans la survenue de divers syndromes humains. De par leur interaction avec la protéine LAP2 α , les lamines A/C régulent d'importantes fonctions cellulaires. Le complexe LAP2 α -laminas A/C intervient dans la régulation du rétinoblastome. Les dysfonctionnements de ces voies de signalisation sont observés dans la cardiomyopathie dilatée et le cancer.

Mots clés : Laminas de type A, LAP2 α , rétinoblastome, différenciation et prolifération cellulaire, laminopathies.

Introduction

Le noyau cellulaire est un organite complexe des eucaryotes qui héberge, organise et régule le génome. Il est subdivisé en domaines fonctionnels et structuraux tels que l'enveloppe nucléaire et la matrice nucléaire. L'enveloppe nucléaire est constituée de deux membranes, l'une interne et l'autre externe. Le noyau doit sa structure et son architecture à un réseau bien organisé de protéines dont les lamines. Il existe deux types de lamine chez les mammifères, les lamines A et B. La lamine B est constituée des lamines B1 et B2 issues respectivement des gènes LMNB1 et LMNB2. On distingue quatre lamines de type A: la lamine A, la lamine A Δ 10 et les lamines C1 et C2 (Figure1). Ces lamines sont issues d'un épissage alternatif du gène LMNA (1, 2). La traduction de l'ARNm du gène LMNA donne la pré-lamine A qui subit une modification aboutissant à la maturation de cette protéine. Certaines protéines appelées lamin-associated polypeptides (LAP2 α , β , γ , ε , δ , ζ) s'associent de façon stable aux lamines. Les lamines et les protéines LAPs sont les composants majeurs de la lamina nucléaire qui est un réseau dense de filaments protéiques se localisant sous la membrane interne du noyau (1, 2, 3, 4). Ces protéines ont une structure et une fonction conservées au cours de l'évolution. Elles jouent un rôle essentiel dans la régulation de plusieurs fonctions telles que l'organisation et le positionnement de la chromatine dans le noyau, la régulation de l'expression des gènes, la transcription, la réPLICATION de l'ADN, la mitose, la différenciation et la prolifération cellulaire ainsi que l'assemblage du noyau (5). Les protéines LAP2s se fixent soit directement ou indirectement aux lamines de type A et B et interviennent fondamentalement dans la détermination de la localisation et des fonctions de la lamine (1, 2, 3, 4). Ils permettent de stabiliser la lamina et la lie à la membrane interne du noyau. Les LAPs favorisent aussi la fixation des lamines à la chromatine et aux protéines régulatrices des gènes. Certaines de ces protéines se fixent exclusivement à un type de lamine donné. La protéine LAP2 α (lamine-associated polypeptide 2 α) et les lamines de types A sur lesquelles se focalise notre attention dans cette revue, forment un complexe stable et jouent un rôle très important dans le fonctionnement de la cellule.

Les peptides associés aux lamines ou LAPs

Les lamines ont la propriété de se lier à certaines protéines nucléaires. La localisation nucléaire de ces protéines dépend de leur interaction directe ou indirecte avec les lamines. Les protéines LAPs représentent un groupe important de protéines de fixation aux lamines. Elles se fixent directement de façon stable aux lamines au niveau de l'enveloppe nucléaire interne, dans le nucléoplasme et sur la chromatine (1, 6). La famille LAP2 comporte six isoformes (LAP2 α , β , γ , δ , ζ). Les LAPs ont des rôles mécaniques et structuraux tels que le renforcement et la liaison du nucléosquelette au cytosquelette, l'assemblage des complexes du pore nucléaire ou NPCs (Nuclear Pore Complex), la fixation de la chromatine à l'enveloppe nucléaire. Certains LAPs nécessitent la lamine pour leur localisation normale, alors que d'autres régulent et facilitent l'assemblage de la lamine (1). Le récepteur des lamines B (Lamin B receptor, LBR) aussi appelé P58 est le premier LAP identifié tandis que les premiers LAPs caractérisés sont LAP1 et LAP2 (1, 8). Ces protéines sont pour la plupart transmembranaires et s'incrustent dans la membrane interne du noyau. LAP2 α , l'isoforme le plus important de la famille LAP2, n'a pas de domaine transmembranaire ; d'où sa localisation intranucléaire (1, 6). LAP2 α ne partage que son domaine N-terminal composé des domaines LEM (LAP2, Emerin, MAN1) et LEM-like avec les autres membres de la famille LAP2 (Figure 1). Outre ces protéines qui se fixent stablement aux lamines, il existe d'autres protéines qui se fixent de façon transitoire aux lamines en vue d'une régulation probable de leurs activités. Parmi ces protéines partenaires des lamines, nous pouvons citer les protéines PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen), c-Fos, rétinoblastome (Rb) et Oct-1 qui sont des protéines indispensables au bon fonctionnement de la cellule (1). Oct-1 initie la transcription des gènes qui s'expriment pour lutter contre le stress oxydant causé par les espèces réactives de l'oxygène (1).

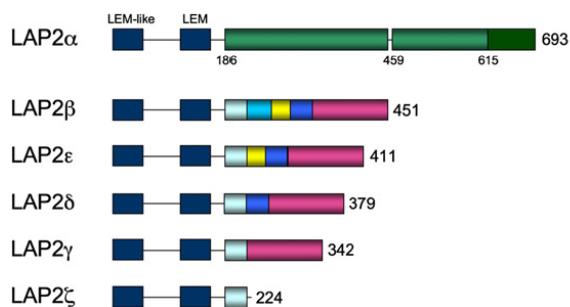


Figure 1: Organisation structurale des isoformes de la famille LAP2 (6).

Les interactions de LAP2 α avec lamine A/C, l'ADN et d'autres protéines

Dans la matrice nucléaire, LAP2 α co-localise avec la lamine A/C et sa distribution est influencée par celle des lamines A/C (8). L'interaction de LAP2 α avec la lamine A/C se fait avec une grande affinité. En effet les résidus 616-693 du domaine C-terminal de LAP2 α se fixent aux résidus 319-566 du domaine C-terminal de la lamine A/C en phase post-mitotique au cours de l'assemblage du noyau. Ce complexe est maintenu en phase G1, en interfase et probablement en phase S (3, 9, 10, 11) et joue un rôle essentiel dans la régulation du cycle cellulaire (12). Grâce à cette interaction, la cellule parvient à réguler diverses fonctions très importantes. Des études réalisées sur un modèle animal de souris déficiente en LAP2 α montre que l'interaction LAP2 α -lamine A/C est nécessaire à une localisation nucléoplasmique de la lamine A (11). La

L'association de la lamine de type A à LAP2 α est nécessaire au fonctionnement nucléaire

dissociation du complexe LAP2 α -lamine A/C dérègle le cycle cellulaire et induit une hyperprolifération des cellules souches épidermales et érythroïdes (11). LAP2 α se fixe à la protéine Rb hypophosphorylée et le domaine d'interaction se localise sur le domaine C-terminal de LAP2 α entre les résidus d'acides aminés 415-615. Toutefois des résidus se situant en aval de l'acide aminé 615 peuvent aussi contribuer à cette interaction. Ce domaine se localise juste après le domaine d'interaction avec les lamines A/C. Ainsi, LAP2 α , lamine A/C et la protéine Rb peuvent former un complexe trimérique dans la cellule comme l'ont suggéré des études de co-immunoprecipitation des trois protéines (13). LAP2 α peut interagir avec l'ADN. En effet, le motif structural LEM du domaine N-terminal de LAP2 α interagit avec la protéine de liaison à l'ADN, BANF1 ou BAF1 (Barrier-to-Autointegration Factor); ce qui entraîne alors l'association de LAP2 α avec la chromatine (10). LAP2 α coopère ainsi avec les lamines A/C pour une bonne organisation de la chromatine (2).

Le rôle du complexe LAP2 α -lamine A/C dans le fonctionnement des cellules eucaryotes

Les lamines jouent un rôle important dans l'assemblage, la structure, la forme et la stabilité du noyau. Elles interviennent dans la régulation génique, l'organisation de la chromatine et la signalisation cellulaire. Ces fonctions impliquent diverses interactions entre les lamines, la chromatine ainsi que d'autres protéines telles que les protéines régulatrices qui répondent à des signaux internes ou externes (Fig.3). LAP2 α se fixe par exemple à des répresseurs de la transcription et participe ainsi à la régulation génique (2). Le complexe LAP2 α -lamine A/C contrôle l'homéostasie entre la prolifération et la différenciation des cellules souches en intervenant dans la régénération et la maintenance tissulaire (7).

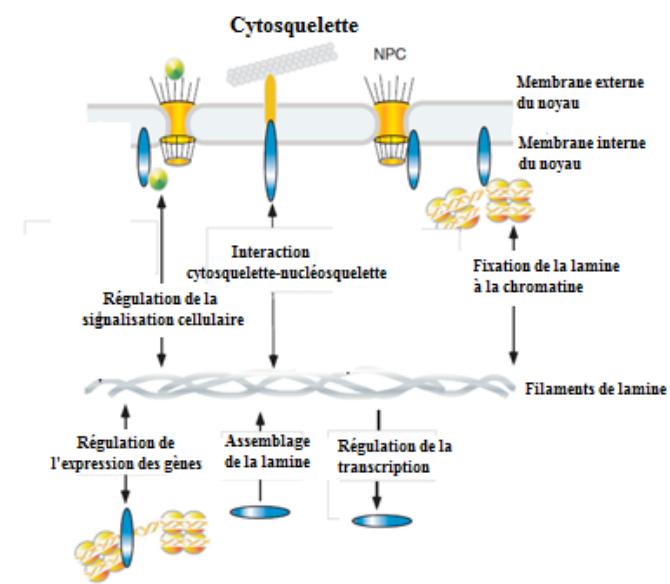


Figure 3 : Rôle des lamines et des protéines associées aux lamines (LAPs) dans le fonctionnement nucléaire (1).

Régulation de la prolifération cellulaire via la voie de signalisation de Rb

Dans les cellules en prolifération, LAP2 α est essentielle pour cibler et maintenir la lamine A/C fixée à la membrane interne du noyau. Le complexe LAP2 α -lamine A interagit aussi directement avec le suppresseur de tumeur Rb sous sa forme phosphorylée (pRb) et régule son activité dans le contrôle de la progression du cycle cellulaire (1,12). LAP2 α est impliquée dans le contrôle de la prolifération des cellules souches précurseurs de différents tissus (12), ainsi que dans la

répression de l'expression des gènes cibles de la protéine E2F. Ces gènes sont spécifiques de la phase S (13) et cette répression se fait sous le contrôle de Rb (1) qui est une protéine régulatrice du cycle cellulaire. La protéine Rb contrôle l'activité du facteur de transcription E2F et est elle-même régulée par sa phosphorylation sous l'action des Cdk (Cyclines dépendantes des kinases). En début de phase G1, Rb se fixe à E2F, inhibant ainsi la transcription des gènes cibles du facteur de transcription E2F. En phase S, suite à sa phosphorylation par les kinases dépendantes des cyclines D et E (13), pRb se dissocie de la protéine E2F qui active en retour la transcription des gènes cibles (12). La protéine Rb hypophosphorylée est un répresseur de la transcription qui se fixe à E2F pour bloquer son domaine de transactivation. Elle inhibe l'expression des gènes en recrutant directement des protéines de modification de la chromatine telles que l'histone déacétylase HDAC1, la méthyltransférase Suv39h et la protéine de maintenance de l'hétérochromatine HP1 (Heterochromatin Protein 1) qui induisent des modifications épigénétiques. La surexpression de LAP2 α affecte négativement la transition G1/S du cycle cellulaire (12, 13) alors que sa sous expression accélère cette dernière (12). LAP2 α affecte aussi les voies de régulation de la transition de la phase G0/G1 à la phase S (13). Ces travaux suggèrent donc le rôle du complexe nucléoplasmique LAP2 α -lamine A dans la régulation de pRb durant le cycle cellulaire (Figure 4).

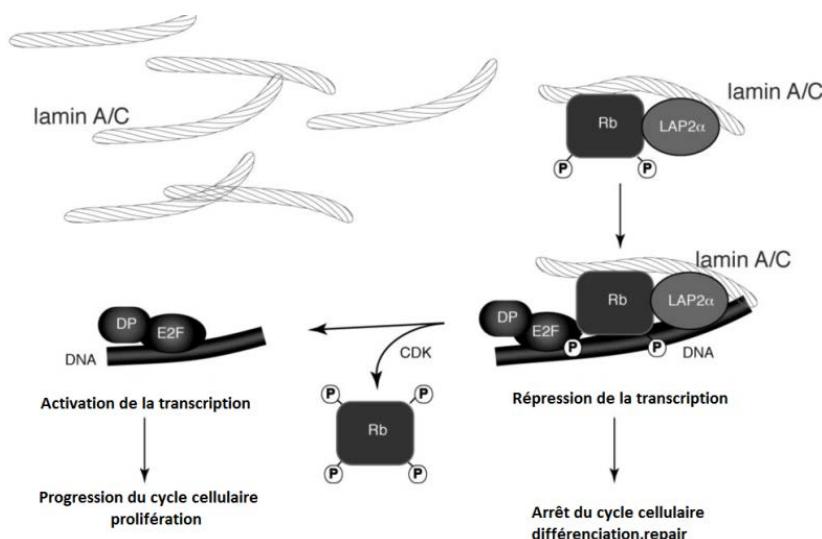


Figure 4 : la régulation de la protéine Rb par le complexe LAP2 α -lamine A/C (14).

Les fonctions régulatrices de LAP2 α dans le muscle strié

Les lamines A/C par leurs interactions avec LAP2 α , jouent un rôle de régulation dans les cellules musculaires. LAP2 α intervient dans la prolifération, la différenciation, l'homéostasie cellulaire et la réponse au stress dans le muscle strié (10). Outre le contrôle de la progression du cycle cellulaire dans les myoblastes, pRb régulée par le complexe LAP2 α -lamine A/C, contrôle la différenciation myogénique en régulant l'activité de la protéine MyoD (Figure 5). Dans les myoblastes en prolifération, la protéine MyoD est rendue inactive suite à la fixation des histones déacétylases de classe I (HDAC I). Au début de la différenciation, pRb forme un complexe avec les HDAC I, inhibiteurs de la MyoD, permettant ainsi la transcription de ces gènes cibles. De plus, pRb interagit directement avec MyoD et favorise une coopération fonctionnelle entre MyoD et la protéine MEF2c (Myocyte enhancer factor 2c) ; ce qui permet l'exécution du programme

transcriptionnel spécifique du muscle. La perte de fonction de la lamine A ou de LAP2 α entraîne une baisse du niveau d'expression de MyoD. MEF2c est un facteur de transcription qui régule la différenciation des tissus musculaire, nerveux, osseux, adipeux et de la peau (10). Elle est un facteur commun aux voies de régulation du développement du cœur au cours de l'embryogenèse et à la différenciation du muscle strié. Dans le muscle cardiaque, elle est sous le contrôle des voies de signalisation de TGF β (Transforming Growth Factor β) et est la cible et cofacteur de la plupart des facteurs de transcription (Nkx2.5, GATA4, Isl1 and FOXH1). MEF2c s'autorégule au cours de la différenciation et son activité peut être affectée directement ou indirectement par LAP2 α (10).

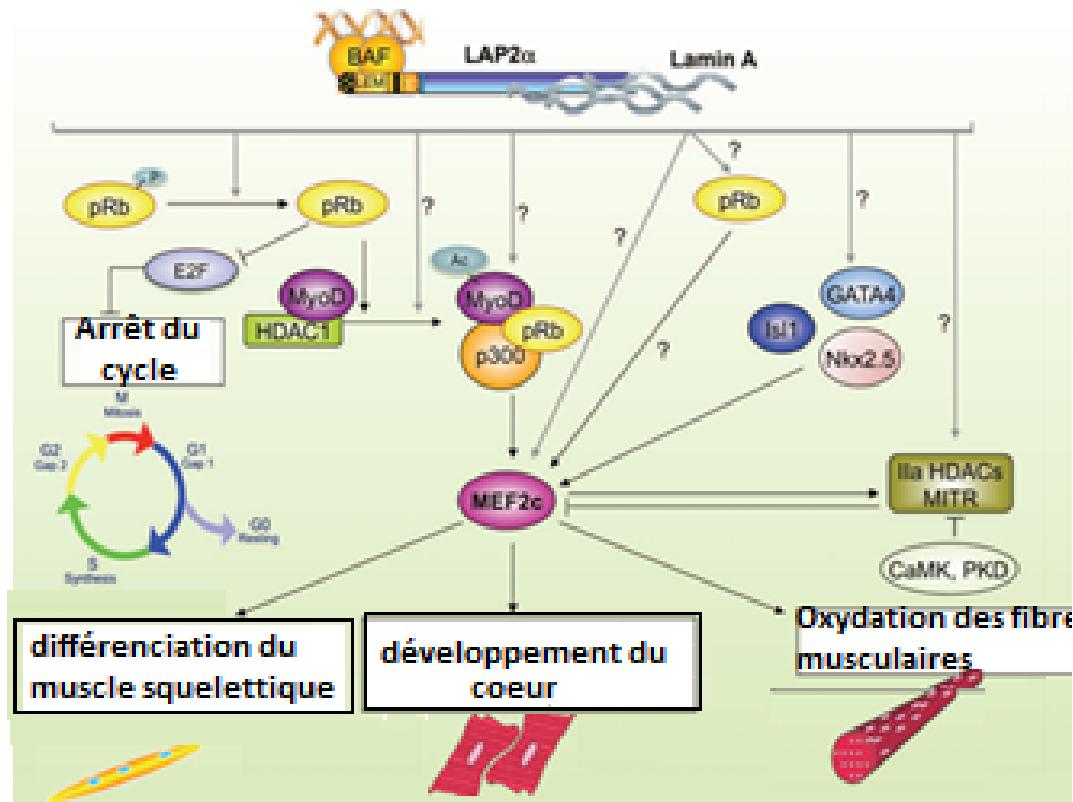


Figure 4: Potentielles fonctions régulatrices de LAP2 α dans le muscle strié (10).

Les maladies liées au déficit de LAP2 α

La cardiopathie dilatée

Les laminopathies ou envelopopathies sont des maladies liées aux gènes codant pour les lamines ou les protéines de liaison aux lamines. Les études des mécanismes moléculaires qui sous-tendent ces maladies révèlent un dysfonctionnement des voies de régulation impliquant le complexe LAP2 α -lamine A/C (1). La cardiomyopathie dilatée ou DCM (dilated cardiomyopathy) est la plus fréquente des laminopathies liées au déficit en LAP2 α . Elle est une maladie cardiaque causée par la mutation des gènes codant pour les lamines A/C ou pour leurs protéines de liaison telles que LAP2 α (1, 14). LAP2 α joue un rôle de régulation en début de la phase du développement du cœur ou plus tard au cours de l'homéostasie cardiaque. La déficience en LAP2 α entraîne un dysfonctionnement systolique et la dérégulation de GATA4 et MEF2c qui sont les facteurs de transcription majeurs des tissus cardiaques (14). L'absence de LAP2 α dans les cellules en

L'association de la lamine de type A à LAP2 α est nécessaire au fonctionnement nucléaire

prolifération affecte négativement le potentiel de régénération cardiaque. Il en résulte un dysfonctionnement du cœur pouvant conduire à une cardiomyopathie dilatée.

Le cancer

Le processus de carcinogenèse est initié lorsqu'une cellule ayant acquis une mutation d'un gène suppresseur de tumeur échappe au contrôle et arrive à se diviser indéfiniment. Les lamines ainsi que les protéines associées aux lamines interagissent avec les protéines majeures des voies de régulation du processus de carcinogenèse et assurent l'homéostasie cellulaire. Ces interactions peuvent avoir des effets pro ou anticancéreux selon le cas et peuvent être spécifiques à un tissu, un organe et/ou une tumeur (7). Les lamines sont impliquées dans les processus d'apoptose et de sénescence qui provoquent la suppression de tumeurs. Ainsi les altérations des lamines et de leurs protéines de liaison permettent aux cellules cancéreuses d'échapper au contrôle antiprolifératif ainsi qu'à l'apoptose. Une altération des interactions LAP2 α -lamine A/C conduit à une dérégulation des voies de signalisation dépendantes des protéines Rb, TGF- β , E2F et MyoD qui initient en temps normal l'arrêt du cycle cellulaire, la sénescence ou la différenciation selon le cas. Une autre voie pouvant amener au cancer est celle des modifications épigénétiques (7). En effet, une défaillance du complexe LAP2 α -lamine A/C peut être à l'origine des modifications épigénétiques de l'expression des gènes entraînant la réorganisation de l'hétérochromatine. Ces phénomènes inhibent l'expression des gènes cibles et peuvent ainsi provoquer la cancérogenèse (Figure 6).

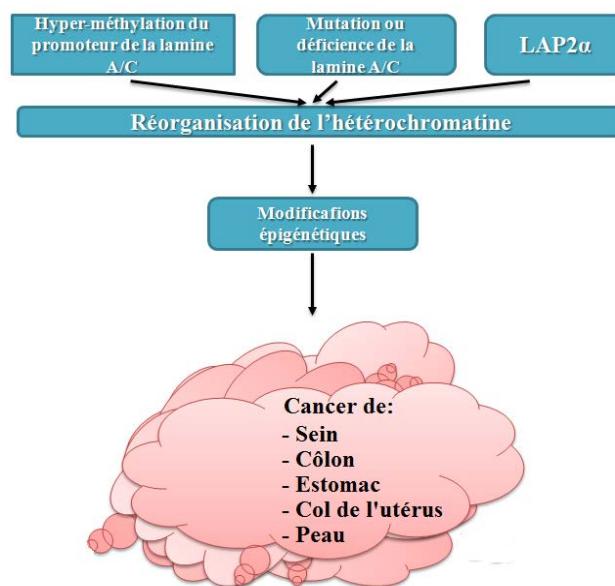


Figure 6: L'implication du complexe LAP2 α -lamine A/C dans la cancérogenèse.

Conclusion

Le bon fonctionnement du noyau est nécessaire à la régulation des fonctions cellulaires. Sa structure et son architecture sont sous le contrôle de diverses protéines telles que les lamines et les protéines associées aux lamines qui interviennent aussi dans la régulation génique. Ainsi, le complexe nucléoplasmique LAP2 α -lamine A/C a une importance capitale dans la régulation des fonctions cellulaires. Ce dernier régule l'activité du rétinoblastome ainsi que d'autres facteurs de

transcription. Cependant, son dysfonctionnement est mis en cause dans l'apparition de plusieurs physiopathologies chez l'homme. Au regard de ces dysfonctionnements physiologiques, il est opportun de porter une attention particulière à ces protéines nucléaires.

Références

1. Wilson KL, Foisner R. Lamin-binding Proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010.
2. Zastrow MS, Vlcek S and Wilson KL. Proteins that bind A-type lamins: integrating isolated clues. *Journal of Cell Science*, 117: 979-87, 2004.
3. Dechat T, Korbei B, Vaughan OA, Vlcek S, Hutchinson CJ, Foisner R. Lamina-associated polypeptide 2 α binds intranuclear A-type lamins. *Journal of Cell Science*, 113: 3473-84, 2000.
4. Dahl KN, Ribeiro AJ, Lammerding J. Nuclear shape, mechanics, and mechano transduction. *Circulation Research*, 102: 1307-18, 2008.
5. Bank EM, Gruenbaum Y. *Caenorhabditis elegans* as a model system for studying the nuclear lamina and laminopathic diseases. *Landes Bioscience Nucleus*; 2: 350-57, 2011.
6. Bradley CM, Jones S, Huang Y, Suzuki Y, Kvaratskhelia M, Hichman QB, Craigie R, Dyda F. Structural Basis for Dimerization of LAP2 α , a Component of the Nuclear Lamina. *Structure* 15: 643-53, 2007.
7. Prokocimer M, Davidovich M, Nissim-Rafinia M, Ziesel-Motiuk N, Bar DZ, Barkan R, Meshorer E, Gruenbaum Y. Nuclear lamins: key regulators of nuclear structure and activities. *J. Cell. Mol. Med*, 13:1059-85, 2009.
8. Hutchison CJ, Alvarez-Reyes M, Vaughan OA. Lamins in disease: why do ubiquitously expressed nuclear envelope proteins give rise to tissue-specific disease phenotypes? *Journal of Cell Science*, 114: 9-19, 2001.
9. Dechat T, Vlcek S, Foisner R. Lamina-Associated Polypeptide 2 isoforms and related proteins in cell cycle-dependent nuclear structure dynamics. *Journal of Structural Biology*, 129: 335-45, 2000.
10. Gotic I, Foisner R. Multiple novel functions of lamina associated polypeptide 2 α in striated muscle. *Landes BioscienceNucleus* ,1: 397-401, 2010.
11. Chi Y, Chen Z, Jeang K. The nuclear envelopathies and human diseases. *Journal of Biomedical Science*, 16: 1-8, 2009.
12. Naetar N, Foisner R. Lamin complexes in the nuclear interior control progenitor cellproliferation and tissue homeostasis. *Cell Cycle* 8: 1488-93, 2009.
13. Dorner D, Vlcek S, Foeger N, Gajewski A, Makolm C, Gotzmann J, Hutchison CJ, Foisner R. Lamina-associated polypeptide 2 α regulates cell cycle progression and differentiation via the retinoblastoma-E2F pathway. *The Journal of Cell Biology*, 173: 83-93, 2006.
14. Verstraeten VL, Lammerding J. Another broken heart – Loss of LAP2 α causes systolic dysfunction. *NIH*, 106: 1-7, 2010.
15. Dechat T, Pfleghaar K, Sengupta K, Shimi T, Shumaker DK, Solimando L, Goldman RD. Nuclear lamins: major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin. *GENES & DEVELOPMENT*, 22:832-53, 2008.

La biogenèse de la prélamine A et les traitements des laminopathies.

Gbaguidi Erasme M. L, Hounguè Horrus

Laboratoire de Biochimie Biologie Moléculaire et Applications, Faculté des Sciences et Techniques, Université d'Abomey-Calavi (UAC), Bénin.

Résumé

La lamina nucléaire est une structure constituée principalement de polymères de protéines filamenteuses (les lamines qui sont des filaments intermédiaires), contribuant à l'intégrité structurelle de l'enveloppe nucléaire. La lamine A (60–72 kDa) est synthétisée à partir d'un précurseur de 664 acides aminés, la prélamine A, portant une boîte carboxy-terminale CAAX. La prélamine A va subir une série de modifications post-traductionnelles (la farnésylation, l'élimination protéolytique de trois derniers acides aminés, la carboxyméthylation, et l'enlèvement protéolytique de 15 acides aminés) pour donner la lamine A mature. Il a été montré que des mutations au niveau de la prélamine A provoquerait les laminopathies dont le syndrome progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS). Les inhibiteurs de la farnésylation peuvent être utilisés dans le traitement partiel de ces maladies. Les enzymes nécessaires pour les modifications post-traductionnelles de l'extrémité carboxy-terminale des lamines ont été identifiées dans la membrane nucléaire interne. Le noyau serait donc le compartiment cellulaire principal pour la modification du motif CAAX de la prélamine A.

Mots clés : Prélamine A, modifications post-traductionnelles, laminopathies.

INTRODUCTION

Les lamines nucléaires sont des protéines membres de la super-famille des filaments intermédiaires (SI) et constituent un bloc de construction de la lamina nucléaire, une structure polymérique qui tapisse la membrane nucléaire interne (1). La membrane nucléaire externe (MNE) est continue avec le réticulum endoplasmique (RE). Elle forme avec la membrane nucléaire interne (MNI) l'enveloppe nucléaire. La plupart des protéines de la lamina nucléaire sont les lamines. Elles interagissent avec une variété de protéines membranaires de la membrane nucléaire interne et également avec des facteurs de transcription (2,3, 4).

Les lamines nucléaires sont impliquées dans la régulation de nombreux processus nucléaires. Leurs propriétés et leurs dynamiques d'assemblage à travers le cycle cellulaire, sont influencées par des modifications post-traductionnelles (3). Les protéines farnésylées (modifiées par l'ajout d'un groupement farnésyl sur la cystéine de la boîte CAAX) comprennent les protéines des oncogènes Ras et d'autres protéines de faible poids moléculaire à liaison au GTP, les lamines nucléaires, et la sous-unité γ des protéines G hétérotrimériques (5). L'extrémité carboxy-terminale de la plupart de ces protéines à motif de CAAX (C, la cystéine; A, acides aminés aliphatiques ; X, n'importe quel acide aminé) a été identifiée comme un déterminant majeur de la farnésylation et la carboxyméthylation d'un grand nombre de protéines, dont la lamine A. Celle-ci est synthétisée dans le cytoplasme à partir d'un précurseur, la prélamine A portant une boîte de carboxyle-terminale CAAX. Ce précurseur est post-traductionnellement modifié à travers plusieurs étapes: la farnésylation sur des résidus cystéine de la boîte de CAAX, l'élimination protéolytique des trois derniers acides aminés AAX, la carboxyméthylation de la cystéine et finalement, l'enlèvement protéolytique de 15 acides aminés à partir de l'extrémité carboxy-terminale (6). Cette dernière étape donne lieu à une lamine A mature à partir de laquelle

l'extrémité terminale farnésylée est retirée. Contrairement à certains auteurs qui ont conclu que les modifications post-traductionnelles de la prélamine A se produisent dans le cytoplasme (7). Il a été suggéré que la farnésylation et le clivage du précurseur de la lamine A peut avoir lieu dans le noyau (8). Cette seconde étape de clivage est effectuée par une protéase de la membrane du réticulum endoplasmique, ZMPSTE24 (9).

L'intérêt des modifications post-traductionnelles de la prélamine A dans la recherche augmente avec certains syndromes qui peuvent être causés par des mutations qui conduisent à une accumulation de la prélamine A farnésylée (10). La plupart des maladies découvertes récemment associées à ces mutations sont les laminopathies (11) qui peuvent être traitées par les inhibiteurs de la farnésylation. Dans cette revue, nous allons résumer l'état actuel des connaissances sur ce phénomène.

Structure et Propriétés biochimique des lamines nucléaires

Les lamines nucléaires sont les composants majeurs de la lamina nucléaire. Elles fournissent une stabilité mécanique à l'enveloppe nucléaire. Les lamines sont présentes dans tous les organismes pluricellulaires exceptés les plantes (12,13). Les caractérisations de plusieurs organismes montrent que leurs propriétés sont conservées entre les espèces (6, 13). Sur la base des homologies de séquences, des profils d'expression, des caractéristiques structurelles et des propriétés biochimiques, les lamines sont subdivisées en lamine de type A et de type B. Les deux isoformes majeures des lamines de type A des vertébrés sont la lamine A et la lamine C (lamine A/C). Elles sont codées par un seul gène (LMNA) dont l'ARN messager sera alternativement épissé (Figure 1) pour donner la lamine A et la lamine C (14).

La structure des filaments intermédiaires (FI) des lamines est composé d'un domaine central et de quatre régions désignées comme des bobines 1A, 1B, 2A, 2B. Ces différentes "bobines" sont séparées par trois autres segments courts, L1, L12, et L2. Une séquence de localisation nucléaire (NLS), nécessaire pour le transport dans le noyau, est présente sur tous les lamines. La première séquence de localisation nucléaire identifiée était une séquence d'environ huit aminoacides PTKKKRKVE de SV40 (15).

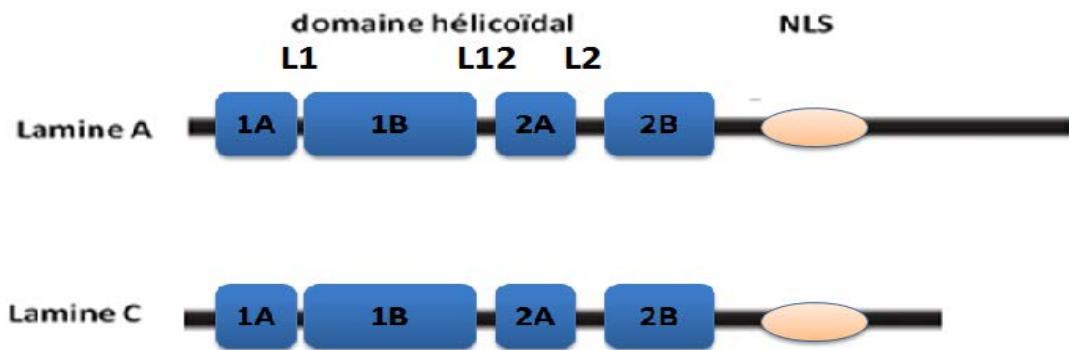


Figure 1: Structure des lamines nucléaires. Schéma des chaînes polypeptidiques des formes matures de lamine A et de lamine C. La structure de la lamine est composée d'un domaine amino-terminal, un domaine central hélicoïdale (rouge), et d'un domaine carboxy-terminal contenant la NLS.

In vitro, les lamines s'auto-assemblent en plusieurs structures à travers une série d'étapes. La première étape comprend la formation d'un dimère en enroulement spirale. Les dimères de la lamine interagissent de façon antiparallèle à former des protofilaments tétramériques apolaires

(16). L'interaction de quatre protofilaments de la lamine conduit à la formation de filaments de 10 nm qui séviront dans la formation du réseau de la lamina (4,17).

Modifications post-traductionnelle de la lamine A

La farnésylation est une modification post-traductionnelle des protéines par liaison covalente d'un groupement farnésyl, intermédiaire de la voie de biosynthèse du cholestérol (18). Il concerne entre 0,5% et 1% des protéines cellulaires qui appartiennent pour la plupart à la famille des GTPases monomériques. La farnésylation est indispensable à la maturation de la lamine A (19). Le radical farnésyl est fixé sur une cystéine localisée au sein d'un motif carboxy-terminal consensus, la boîte CAAX. La nature de l'acide aminé X détermine le type d'isoprényle (farnésyl ou géranylgeranyl) fixé sur la protéine. Si X est une leucine ou une isoleucine, la protéine est le substrat de la géranylgeranyl transférase et est alors géranylgeranylée (chaîne à 20 atomes de carbone) (5). Par contre si le X est la méthionine, sérine ou l'alanine, la protéine sera farnésylée (15 atomes de carbone) par la farnésyl transférase. Postérieurement, commence l'enlèvement de la séquence AAX du motif CAAX isoprényle par une protéase (20). Deux membres de la famille des métalloprotéases zinc dépendant ont été identifiés chez les humains: Rce1 (Ras-conversion enzyme 1) et ZMPSTE24 (métalloprotéase de zinc lié à l'homologue STE24 dans la levure), également appelé face1: enzyme convertissant les protéines farnésylées (9, 21). Il s'ensuit par une carboxyméthylation de la cystéine carboxy-terminale par isoprenylcysteine carboxylméthyltransférase ou ICMT (22). La dernière étape est caractérisée par l'enlèvement de 15 acides aminés carboxy terminal de la prélamine A farnésylée par le Zmpste24/FACE1 métalloprotéase (figure 2).

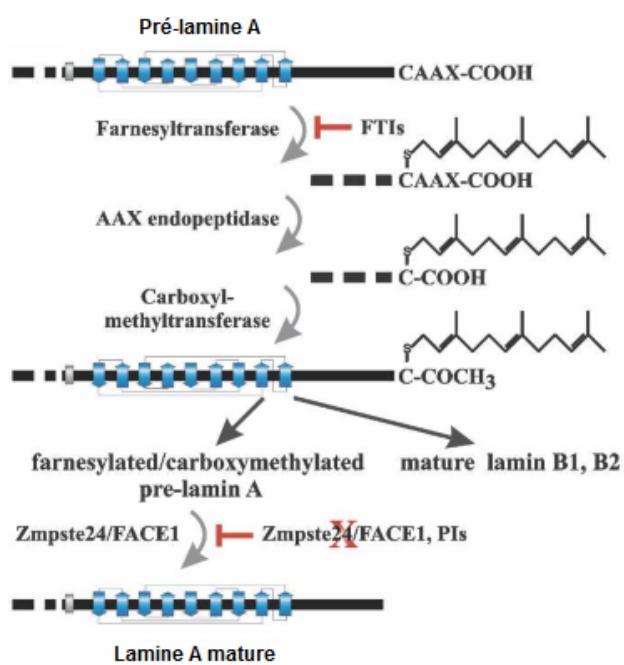


Figure 2: Modification post-traductionnelle de l'extrémité carboxy-terminale de la prélamine A comprend : l'addition d'un groupe farnésyle au résidu cystéine de la boîte-CAAX de la prélamine A, par une farnésyltransférase; l'élimination des trois derniers résidus (AAAX) par un endopeptidase AAX; la méthylation du groupe acide carboxylique terminal par un carboxyle méthyltransférase; enlèvement de 15 acides aminés carboxy terminal de la lamine A joint au farnésyl par le Zmpste24/FACE1 métalloprotéase (6).

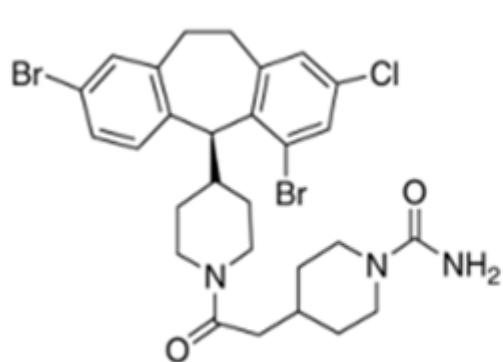
Localisation des modifications

La localisation des sites précis de la modification post-traductionnelle intra-cellulaire des lamines était inconnue. Il est maintenant certain que les modifications post-traductionnelles de la prélamine A se produisent dans le noyau (23), parce que les lamines sont rapidement transportés dans le noyau après la traduction dans le cytoplasme (8, 24, 25, 26). Aussi, tous les enzymes impliquées dans cette voie de modification post-traductionnelle seraient présentes dans l'espace nucléaire (9, 21, 27, 28).

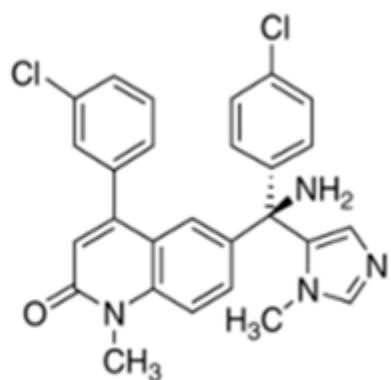
Traitements des laminopathies

Les mutations de novo du gène LMNA de la lamine A provoquerait des laminopathies dont le syndrome progeria de Hutchinson-Gilford ou HGPS (10). En effet une seule substitution d'acide aminé (arginine pour valine) en une position donnée du site de clivage génère un précurseur de la lamine A qui ne peut plus être clivée par la protéase spécifique (29). Le HGPS est une maladie extrêmement rare, mortelle. Communément appelé le syndrome de vieillissement prématûre, il conduit à une lamine farnésylée aberrante (la progérine). Il provoque un infarctus du myocarde ou un accident cérébrovasculaire (30). L'accumulation anormale de la lamine A compromet l'intégrité de la membrane nucléaire résultant à une sénescence accélérée. Les patients atteints de cette maladie présentent une caractéristique typique de visage d'oiseau, d'alopecie, de peau scléreuse et de petite taille.

Les inhibiteurs de la farnésyltransférase (FTI) sont de petites molécules (figure 3) qui se lient de façon réversible au site de liaison CAAX-farnésyltransférase (31), inhibant ainsi l'intercalation de la progérine dans la membrane nucléaire. Des essais cliniques sur des enfants atteints du HGPS prouvent que le traitement par lonafarnib (inhibiteur de la farnésyltransférase) peut améliorer la rigidité vasculaire et la structure osseuse des enfants (32). Il a également été démontré chez les souris atteintes de HGPS que l'administration de tipifarnib, un autre inhibiteur de farnésylation peut sensiblement empêcher l'apparition d'un phénotype cardiovasculaire (33). Ainsi le traitement par les inhibiteurs de farnésylation peut prévenir et même inverser les anomalies nucléaires et corriger les laminopathies.



Lonafarnib



Tipifarnib

Figure 3. Structure de Lonafarnib et de Tipifarnib deux inhibiteurs de la farnésyltransférase (31).

Conclusion

La prélamine A subit dans le noyau des modifications post-traductionnelles sur le motif CAAX. Ce processus de maturation complexe peut être altéré par des mutations générant, une forme tronquée de la prélamine A farnésylée de façon permanente appelée Progérine. Ces anomalies sont à la base des laminopathies et créent d'énormes perturbations chez les patients qui en souffrent. Il existe actuellement des traitements à base d'inhibiteurs de la farnésyl transférase (FTI) permettant d'améliorer les conditions cliniques des patients. Ces molécules sont aussi utilisés dans le traitement de certains cancer dont les cellules ont des déficits de lamine A.

Références

1. Gerace L, Huber MD. Nuclear lamina at the crossroads of the cytoplasm and nucleus. *J Struct Biol*, 177:24-31, 2012.
2. Mounkes LC, Burke B, Stewart CL. The A-type lamins: Nuclear structural proteins as a focus for muscular dystrophy and cardiovascular diseases. *Trends Cardiovasc Med*, 11: 280–85, 2001.
3. Ruiz de Eguino G, Infante A, Schlangen K, Aransay AM, Fullaondo A, Soriano M, García-Verdugo JM, Martín ÁG, Rodríguez CI. Sp1 transcription factor interaction with accumulated prelamina A impairs adipose lineage differentiation in human mesenchymal stem cells: essential role of sp1 in the integrity of lipid vesicles. *Stem Cells Transl Med*, 1: 309-21, 2012.
4. Grossman., Dahan I, Stick R, Goldberg MW, Gruenbaum Y, Medalia O. Filaments assembly of ectopically expressed *Caenorhabditis elegans* lamin within *Xenopus* oocytes. *J Struct Biol*, 177: 113–18, 2012.
5. Roberts PJ, Mitin N, Keller PJ, Chenette EJ, Madigan JP, Currin RO, Cox AD, Wilson O, Kirschmeier P, Der CJ. Rho Family GTPase Modification and Dependence on CAAX Motif-signal Posttranslational Modification. *J Biol Chem*, 283: 25150–63, 2008.
6. Dechat T, Pfleghaar K, Sengupta K, Shimi T, Shumaker DK, Solimando L, Goldman RD. Nuclear lamins: Major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin. *Genes Dev*, 22: 832–53, 2008.
7. Kitten GT Nigg EA. The CaaX motif is required for isoprenylation, carboxyl methylation, and nuclear-membrane association of lamin B2. *J Cell Biol*, 113: 13-23, 1991.
8. Sasseville AMJ, Raymond Y. Lamin A precursor is localized to intranuclear foci. *J Cell Sci*, 108: 273-85, 1995.
9. Barrowman J, Hamblet C, Kane MS, Michaelis S. Requirements for Efficient Proteolytic Cleavage of Prelamin A by ZMPSTE24. *PLoS ONE*, 7:e32120, 2012.
10. Navid A, Khan MH, Rashid H. Abberent expression analysis of LMNA gene in hutchinson-gilford progeria syndrome. *Bioinformation*, 8: 221-24, 2012.
11. Gonullu E, Bilge NSY, Kasifoglu T, Korkmaz C. Werner's syndrome may be lost in the shadow of the scleroderma. *Rheumatol Int*, 2512-24, 2012.
12. Cohen M, Lee KK, Wilson KL Gruenbaum Y. Transcriptional repression, apoptosis, human disease and the functional evolution of the nuclear lamina. *Trends Biochem Sci*, 26: 41–47, 2001.
13. Melcer S, Gruenbaum Y, Krohne G. Invertebrate lamins. *Exp Cell Res*, 313: 2157–66, 2007.

14. Schulze S.R, Curio-Penny B, Speese S, Dialynas G, Cryderman DE, McDonough CW, Nalbant D; Petersen M, Budnik V, Geyer PK, Wallrath LL. A comparative study of *Drosophila* and human A-type lamins. *PLoS one*, 4:e7564, 2009.
15. Loewinger L, McKeon F. Mutations in the nuclear lamin proteins resulting in their aberrant assembly in the cytoplasm. *The EMBO Journal*, 7: 2301 -09, 1988.
16. Volkova EG, Kurchashova SY, Polyakov VY, Sheval EV. Self-organization of cellular structures induced by the overexpression of nuclear envelope proteins: a correlative light and electron microscopy study. *J Electron Microsc (Tokyo)*, 60: 57-71, 2011.
17. Ben-Harush K, Wiesel N, Frenkel-Krispin D, Moeller D, Soreq E, Aebi U, Herrmann H, Gruenbaum Y, Medalia O. The supramolecular organization of the *C elegans* nuclear lamin filament. *J Mol Biol*, 386: 1392–1402, 2000.
18. Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annu Rev Biochem*, 65: 241-69, 1996.
19. Reddy S, Comai L. Lamin A, farnesylation and aging. *Exp Cell Res*, 318: 1-7, 2011.
20. Smallwood DT, Shackleton S. Lamin A-linked progerias: is farnesylation the be all and end all? *Biochem Soc Trans*, 38:281-6, 2010.
21. Barrowman J, Wiley PA, Hudon-Miller SE, Hrycyna CA, Michaelis S. Human ZMPSTE24 disease mutations: residual proteolytic activity correlates with disease severity. *Hum Mol Genet*, 21: 4084-93, 2012.
22. Winter-Vann AM, Baron RA, Wong W, dela Cruz J, York JD, Gooden DM, Bergo MO, Young SG, Toone EJ, Casey PJ. A small-molecule inhibitor of isoprenylcysteine carboxylmethyltransferase with antitumor activity in cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102: 4336–41, 2005.
23. Lutz RJ, Trujillo MA, Denham KS, Wenger L, Sinensky M. Nucleoplasmic localization of prelamin A: Implications for prenylation-dependent lamin A assembly into the nuclear lamina. *Proc Natl Acad Sci*, 89: 3000–04, 1992.
24. Lehner CF, Furstenberger G, Eppenberger HM, Nigg EA. Biogenesis of the nuclear lamina: *in vivo* synthesis and processing of nuclear protein precursors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83: 2096-99, 1986.
25. Goldman AE, Moir RD, Montag-Lowy M, Stewart M, Goldman RD. Pathway of incorporation of microinjected lamin A into the nuclear envelope. *J Cell Biol*, 119: 725–35, 1992.
26. Dai Q, Choy E, Chiu V, Romano J, Slivka SR, Steitz SA, Michaelis S, Philips MR. Mammalian prenylcysteine carboxyl methyltransferase is in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem*, 273: 15030–34, 1998.
27. Wright LP, Philips MR. CAAX modification and membrane targeting of Ras. *J Lipid Res*, 47: 883–91, 2006.
28. Sinensky M, Fantle K, Trujillo M, McLain T, Kupfer A, Dalton M. The processing pathway of prelamin A. *J Cell Sci*, 107: 61-67, 1994.
29. Doubaj Y, De Sandre-Giovannoli A, Vera EV, Navarro CL, Elalaoui SC, Tajir M, Lévy N, Sefiani A. An Inherited LMNA Gene Mutation in Atypical Progeria Syndrome. *Am J Med Genet*, 158: 2881–87, 2012.
30. Hennekam RCM. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: Review of the phenotype. *Am J Med Genet*, 140: 2603–24, 2006.

31. Basso AD, Kirschmeier P, Bishop WR. Lipid posttranslational modifications. Farnesyl transferase inhibitors. *J Lipid Res*, 47: 15–31, 2006.
32. Gordon LB, Kleinman ME, Miller DT, Neuberg DS, Giobbie-Hurder A, Gerhard-Herman M, Smoot LB, Gordon CM, Cleveland R, Snyder BD, Fligor B, Bishop WR, Statkevich P, Regen A, Sonis A, Riley S, Ploski C, Correia A, Quinn N, Ullrich NJ, Nazarian A, Liang MG, Huh SY, Schwartzman A, Kieran MW. Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *PNAS*, 41: 16666–71, 2012.
33. Capell BC, Olive M, Erdos MR, Cao K, Faddah DA, Tavarez UL, Conneely KN, Qu X, San H, Ganesh SK, Chen X, Avallone H, Kolodgie FD, Virmani R, Nabel EG, Collin FS. A farnesyltransferase inhibitor prevents both the onset and late progression of cardiovascular disease in a progeria mouse model. *PNAS*, 41: 15902–07, 2008.

L'expression de Lap2 α contrôlée par E2F est déréglée dans diverses tumeurs humaines

Alladagbin Dona Jeanne, Aguida Blanche

Laboratoire de Biochimie Biologie Moléculaire et Applications, Faculté des Sciences et Techniques, Université d'Abomey-Calavi (UAC), Bénin.

Résumé

Le dérèglement du suppresseur de tumeur rétinoblastome (Rb) est fréquemment observé dans le cancer humain et associé à l'activité aberrante des facteurs de transcription E2F. La protéine Rb ne fixe les facteurs de transcription E2F que lorsqu'elle est hypophosphorylée ou non phosphorylée ; ce qui conduit au blocage de la transition G1/S qui est sous la dépendance de ces facteurs de transcription qui contrôlent l'expression des gènes indispensables à la phase S de synthèse d'ADN. L'expression de LAP2 (la lamine alpha associée aux polypeptides) est sous le contrôle direct du facteur de transcription E2F. L'immunoprecipitation de la chromatine montre que LAP2 est lié par E2F *in vivo*. Il est transactivé par E2F et exprimé de manière ectopique mais la mutation des sites de liaison de E2F élimine cet effet. LAP2 α est surexprimé dans les tumeurs humaines au niveau du larynx primaire, des poumons, de l'estomac, de la poitrine et des tissus cancéreux du côlon. Le facteur de transcription E2F joue un rôle crucial dans la prolifération cellulaire par le biais de la manipulation de l'expression de nombreux gènes nécessaires à la progression du cycle cellulaire. Il est nécessaire pour la régulation d'un grand nombre de gènes impliqués dans divers processus cellulaires. L'adhésion et la fonction biologique de E2F nous donnent quelques aperçus dont les mécanismes par lesquels E2F agit dans les différents processus cellulaires au cours de l'ontogenèse.

Mots clés : LAP, E2F, Surexpression, Tumeur.

Introduction

Le processus de transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse se caractérise par un certain nombre de traits acquis, à savoir l'indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération, l'insensibilité aux signaux antiprolifératifs, l'évasion de l'apoptose, le potentiel prolifératif illimité, la capacité de susciter l'angiogenèse, le tissu invasif et la métastase (1). La protéine Rb est une protéine de séquestration qui exerce un contrôle négatif sur le cycle cellulaire. Cette fonction est essentielle dans les organismes pluricellulaires pour éviter la formation de tumeurs malignes qui mettraient en péril l'organisme, ce qui permet de qualifier cette protéine de « suppresseur de tumeur » (2). La fonction déréglée du suppresseur de tumeur Rb est associé principalement à la perte de sensibilité des signaux retenant la croissance. Le Rb exerce beaucoup de son activité anti-proliférative par l'intermédiaire de la régulation des facteurs de transcription d'E2F(3).

Les études d'expression de gènes par la technique de microarray et des analyses d'immunoprecipitation de la chromatine d'E2F spécifique ont permis l'identification de nombreux gènes cibles de E2F (4). Ces techniques ont également permis d'étudier le niveau d'expression de LAP2 α dans le cancer humain ainsi que la régulation de l'expression génique du promoteur de LAP2. Beaucoup d'entre ces gènes ont le potentiel d'interférer avec la régulation de certains caractères acquis au cours de l'oncogenèse. L'analyse des données de microarray indique que l'expression de LAP2 peut être contrôlée par E2F1, E2F2, E2F3, p16 et pRB (5). Le locus de LAP2 est différenciellement exprimé dans les tumeurs ; plus précisément, LAP2 est une cible de

L'expression de Lap2 α contrôlée par E2F est déréglée dans diverses tumeurs humaines

RAS (6), régulé par BRCA1 (7) en réponse aux dommages d'ADN (8) et dans les tumeurs de la prostate (9), du côlon (10) et du système nerveux central embryonnaire (11). L'analyse de microarray de tissus de tumeurs humaines primaires indique que LAP2 α est surexprimé dans une variété de tumeurs en corrélation étroite avec le taux de prolifération tumorale.

Le locus de LAP2 donne naissance à six isoformes chez les mammifères qui sont générées par épissage alternatif et les mieux caractérisées sont LAP2 α et LAP2 β (12). LAP2 α interagit spécifiquement avec les lamines de type A à l'intérieur du noyau dans le cadre d'une structure nucléosquelettique (13); ainsi qu'avec la protéine Rb qui régule la progression du cycle cellulaire via la voie de E2F-Rb. LAP2 β se lie à la lamine de type B à la périphérie du noyau (14). Les lamines sont des filaments intermédiaires nucléoplasmiques de type V qui participent à la structure du noyau et aux liaisons chromatine/membrane nucléaire. Bien que les lamines de type B soient essentielles pour la viabilité, les lamines de type A ne le sont pas et des mutations héréditaires des lamines de type A conduit à des laminopathies, un groupe hétérogène de maladies qui affectent le cœur, les muscles, le tissu adipeux, les os et les cellules nerveuses (15).

Le rôle de LAP2 α

LAP2 α est une protéine nucléoplasmique impliquée dans la régulation du cycle cellulaire par le biais de son interaction avec les lamines de type A et de la protéine Rb (14). Il possède des sites de liaison séparés pour les lamines de type A, les FBA (Facteurs de Barrière d'Autointégration), la chromatine et la Rb (14,15,16). Le LAP2 α limite la prolifération cellulaire par la stabilisation de Rb (17). Il se lie étroitement aux lamines de type A durant l'interphase (18). Quelques minutes après le début de l'anaphase, LAP2 α s'accumule dans les régions distinctes à l'extrémité des chromosomes et est redistribué à l'intérieur du noyau à la fin de la télophase, ce qui indique que LAP2 α peut jouer un rôle dans le positionnement des télomères dans le noyau et dans la reconstitution d'une structure de la chromatine d'ordre plus élevé à la fin de la mitose (19). En outre, LAP2 α est nécessaire pour attacher la Rb au squelette nucléaire, en le protégeant de la dégradation protéosomale (20).

Les bases moléculaires de la régulation transcriptionnelle d'E2F.

La progression du cycle cellulaire repose sur l'activation d'un certain nombre de facteur de transcription dont la protéine E2F. En se fixant sur l'ADN, E2F active la plupart des gènes nécessaires à la phase S. Ce facteur de transcription ne peut fonctionner qu'en association avec un partenaire, la protéine DP, avec laquelle E2F forme un hétérodimère (21). Il existe plusieurs formes de chacun de ces régulateurs qui définissent une famille d'activateurs de la phase S. Les expériences de transfection indiquent que la surexpression de E2F active directement la progression vers la phase S même si les cellules ne sont pas stimulées par un mitogène. L'activité de la protéine E2F est étroitement régulée au cours du cycle cellulaire et la protéine est maintenue sous une forme inactive au cours de la phase G1. Lorsque la cellule est proche de la phase de transition G1/S, E2F devient actif à la transcription (22). E2F est identifié comme une famille composée d'une sous-unité protéique codée par la famille de gènes E2F et l'autre par la famille de gènes DP. Sur la base de considérations d'ordre structurel et fonctionnel, les membres de la famille E2F peuvent être divisés en deux sous-classes: E2F1, E2F2 et E2F3a comme activateurs de la transcription ; E2F3b, E2F4, E2F5, E2F6, E2F7 et E2F8 comme répresseurs de transcription (23).

La régulation de LAP2 α par E2F et son expression dans les diverses tumeurs humaines

Le niveau de l'ARN messager de LAP2 α augmente en réponse à l'induction de l'activité transcriptionnelle d'E2F3. Par conséquent, les données de Q-PCR ont confirmé que l'expression de LAP2 est induite par E2F et réprimée par p16 et Rb (24). L'activité du promoteur de LAP2 est induite par co-transfection d'E2F1, E2F2 et d'E2F3. Puisque l'activité d'E2F est déréglée dans de nombreux cancers humains en raison des mutations dans les suppresseurs de tumeur Rb ou p16, un test a été réalisé pour vérifier si l'expression de LAP2 pourrait être déréglée dans des lignées cellulaires cancéreuses. Des échantillons de lignées de cellules cancéreuses et les fibroblastes diploïdes ont été étudiés pour voir les niveaux d'expression de l'ARN messager de LAP2 α . Les transcrits ont été trouvés fortement surexprimés dans un certain nombre de lignées cellulaires comparativement aux fibroblastes diploïdes (Parise et *al.*, 2006). L'étude du niveau d'expression du transcrit LAP2 α dans différentes tumeurs humaines ont montré une surexpression de LAP2 α dans 23% des tumeurs du sein, 33% des tumeurs de la peau.

Conclusion

L'expression des gènes dérivants de LAP2 est contrôlée par des facteurs de transcription E2F. LAP2 α , un isoforme de LAP2 qui se lie à la lamine de type A, est surexprimé dans une variété de tumeurs humaines primaires (en particulier le larynx, les poumons, l'estomac, la poitrine, le cancer côlon et les lymphomes) et les lignées cellulaires tumorales. La surexpression de LAP2 α dans les tumeurs humaines primaires est corrélée avec le taux de prolifération tumorale. LAP2 est identifié comme l'un des gènes dont l'expression augmente avec l'étape avancée du cancer du côlon. Le niveau d'expression de LAP2 est beaucoup plus élevé dans le cancer métastatique de la prostate par rapport au niveau d'expression dans le tissu de la prostate primaire, ainsi que dans les médulloblastomes. L'expression de LAP2 est régulée à la hausse par les E2F_s et régulée à la baisse par p16 et Rb.

Références

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*; 100: 57-70, 2011.
2. Abouzeid H, Munier F.L, Thonney F, Schorderet D.F. Ten novel RB1 gene mutations in patients with retinoblastoma. *Molecular vision*; 13:1740-45, 2007.
3. Dyson N. The regulation of E2F by pRB-family proteins. *Genes Dev*; 12:2245-62, 1998.
4. Polager S, Kalma Y, Berkovich E, Ginsberg D. E2Fs upregulate expression of genes involved in DNA replication, DNA repair and mitosis. *Oncogene*; 21:437-46, 2002.
5. Vernell R, Helin K, Muller H. Identification of target genes of the p16INK4A pRB-E2F pathway. *J Biol Chem*; 278:46124-37, 2003.
6. Zuber J, Tchernitsa OI, Hinzmann B, Schmitz AC, Grips M, Hellriegel M, Sers C, Rosenthal A, Schafer R. A genome-wide survey of RAS transformation targets. *Nat Genet*; 24:144-52, 2000.
7. Welcsh PL, Lee MK, Gonzalez-Hernandez RM, Black DJ, Mahadevappa M, Swisher EM, Warrington JA, King MC. BRCA1 transcriptionally regulates genes involved in breast tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*; 99:7560-5, 2002.

8. Rieger KE, Hong WJ, Tusher VG, Tang J, Tibshirani R, Chu G. Toxicity from radiation therapy associated with abnormal transcriptional responses to DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA*; 101:6635-40, 2004.
9. LaTulippe E, Satagopan J, Smith A, Scher H, Scardino P, Reuter V, Gerald WL. Comprehensive gene expression analysis of prostate cancer reveals distinct transcriptional programs associated with metastatic disease. *Cancer Res*; 62:4499-4506, 2002.
10. Agrawal D, Chen T, Irby R, Quackenbush J, Chambers AF, Szabo M, Cantor A, Coppola D, Yeatman TJ. Osteopontin identified as lead marker of colon cancer progression, using pooled sample expression profiling. *J Natl Cancer Inst*, 94:513-21, 2002.
11. Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M, Sturla LM, Angelo M, McLaughlin ME, Kim JY, Goumnerova LC, Black PM, Lau C, Allen JC, Zagzag D, Olson JM, Curran T, Wetmore C, Biegel JA, Poggio T, Mukherjee S, Rifkin R, Califano A, Stolovitzky G, Louis DN, Mesirov JP, Lander ES, Golub TR. Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature*, 415:436-42, 2002.
12. Yokota N, Mainprize TG, Taylor MD, Kohata T, Loreto M, Ueda S, Dura W, Grajkowska W, Kuo JS, Rutka JT. Identification of differentially expressed and developmentally regulated genes in medulloblastoma using suppression subtraction hybridization. *Oncogene*, 23:3444-53, 2004.
13. Dechat T, Vlcek S, Foisner R. Review: Lamina-associated polypeptide 2 isoforms and related proteins in cell cycle-dependent nuclear structure dynamics. *J Struct Biol*, 129:335-45, 2000.
14. Markiewicz E, Dechat T, Foisner R, Quinlan RA, Hutchison CJ. Lamin A/C binding protein LAP2 α is required for nuclear anchorage of retinoblastoma protein. *Mol Biol Cell*, 13:4401-13, 2002.
15. Stuurman N, Heins S, Aebi U. Nuclear lamins: Their structure, assembly, and interactions. *J Struct Biol*, 122:42-66, 1998.
16. Agrelo R, Setien F, Espada J, Artiga MJ, Rodriguez M, Perez-Rosado A, Sanchez-Aguilera A, Fraga MF, Piris MA, Esteller M. Inactivation of the lamin A/C gene by CpG island promoter hypermethylation in hematologic malignancies, and its association with poor survival in nodal diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 23:3940-7, 2005
17. Vlcek S, Just H, Dechat T, Foisner R. Functional diversity of LAP2 α and LAP2 β in postmitotic chromosome association is caused by an alpha-specific nuclear targeting domain. *EMBO J*, 18:6370-84, 1999.
18. Dechat T, Korbei B, Vaughan OA, Vlcek S, Hutchison CJ, Foisner R. Lamina-associated polypeptide 2 α binds intranuclear A-type lamins. *J Cell Sci*;113:3473-84, 2000
19. Dechat T, Gajewski A, Korbei B, Gerlich D, Daigle N, Haraguchi T, Furukawa K, Ellenberg J, Foisner R. LAP2{ α } and BAF transiently localize to telomeres and specific regions on chromatin during nuclear assembly. *J Cell Sci*; 117:6117-28, 2004.
20. Johnson BR, Nitta RT, Frock RL, Mounkes L, Barbie DA, Stewart CL, Harlow E, Kennedy BK. A-type lamins regulate retinoblastoma protein function by promoting subnuclear localization and preventing proteasomal degradation. *Proc Natl Acad Sci USA*; 101:9677-82, 2004.

21. Peter Pelka, Matthew S. Miller, Matthew Cecchini, Ahmed F. Yousef, Dawn M. Bowdish, Fred Dick, Peter Whyte, Joe S. Mymryk. Adenovirus E1A Directly Targets the E2F/DP-1 Complex . *J Virol*; 85:8841-51, 2011.
22. Shauna A Henley, Frederick A Dick. The retinoblastoma family of proteins and their regulatory functions in the mammalian cell division cycle. *Cell Div*, 7: 10, 2012.
23. Dorner D, Vlcek S, Foeger N, Gajewski A, Makolm C, Gotzmann J, Hutchison CJ, Foisner R. Lamina-associated polypeptide 2 α regulates cell cycle progression and differentiation via the retinoblastoma-E2F pathway. *J Cell Biol* ; 173:83-93, 2006.
24. Hyun-Jung Kim, Sun-Hwi Hwang, Myoung-Eun Han, Sungmin Baek, Hey-Eun Sim, Sik Yoon, Sun-Yong Baek, Bong-Seon Kim, Jeong-Hwan Kim, Seon-Young Kim, Sae-Ock Oh . LAP2 Is Widely Overexpressed in Diverse Digestive Tract Cancers and Regulates Motility of Cancer Cells. *PLoS One*; 7: e39482, 2012.

Implications des acides gras dans les maladies cardiovasculaires

Tineponanti Véronique et Aïvodji Natacha

Laboratoire de Biomembranes et de signalisation cellulaire, Faculté des Sciences et Techniques (FAST), Université d'Abomey- Calavi (UAC), Bénin

Résumé

Les acides gras sont des composés lipidiques issus des graisses végétales ou animales. On en distingue deux grands groupes : les saturés et les insaturés. Ces derniers se retrouvent dans notre alimentation quotidienne et présentent chacun un impact sur le fonctionnement de l'organisme, en l'occurrence l'installation des maladies cardiovasculaires (MCV). Différentes études ont montré l'association entre les apports alimentaires élevés en acide gras saturés et trans et une augmentation de risque des MCV. Par ailleurs les apports élevés en acide gras mono insaturés (AGMI) et acides gras polyinsaturés (AGPI) couplés à un apport de vitamines (A, D, E et C) diminuent considérablement le risque de survenue des MCV. L'étiologie des MCV est plus liée à la qualité des acides gras de l'alimentation plutôt qu'à leur quantité. Certains facteurs génétiques et environnementaux pourraient modifier la structure moléculaire des acides gras en les rallongeant grâce à l'intervention des désaturases/élongases et induire ainsi un plus grand risque de développement des MCV.

Mots clés : Acides gras, saturés, polyinsaturés, mono insaturés, Maladies cardiovasculaires

Introduction

Les acides gras sont des acides carboxyliques à chaîne carbonée plus ou moins longue (de 4 à 18 atomes de carbone pour les plus courants). Ils sont synthétisés par l'organisme ou apportés par l'alimentation. La réactivité biologique des acides gras est définie par la longueur de la chaîne de carbone et par le nombre et la position de toutes les doubles liaisons. Les acides gras insaturés diffèrent des saturés par la présence d'au moins une double liaison dans la chaîne carbonée (1). Certains acides gras polyinsaturés (AGPI) que l'homme ne peut synthétiser, sont dits essentiels (l'acide linoléique et l'acide linolénique) (2, 3, 4). Au-delà de leur rôle essentiel dans la fourniture d'énergie, les acides gras jouent un rôle majeur dans la plupart des physiopathologies en particulier dans la survenue des maladies cardiovasculaires (MCV). Cette implication des acides gras dans la survenue des MCV est parfois due à leur mauvaise assimilation par l'organisme, surtout en cas de carence en oligoéléments (5, 6, 7). L'une des principales causes des MCV est le déséquilibre alimentaire entre les deux groupes d'acides gras lié en général à la sur ou sous consommation de certains groupes d'aliments (2,8). Ainsi dans cette revue, nous ferons la synthèse de l'incidence physiologique de la consommation de ces acides gras et de leurs implications dans les MCV qui sont selon l'OMS l'une des premières causes de mortalité à travers le monde depuis quelques années (4, 9).

Les familles d'acides gras

Définitions - Nomenclature

Les acides gras sont les molécules de base à partir desquelles sont élaborés les lipides complexes. Ce sont des molécules composées d'une chaîne hydrocarbonée (de 4 à 24 carbones) terminée par un groupe carboxyle. Ils se caractérisent par la longueur de leur chaîne carbonée, par le nombre

d'insaturations (doubles liaisons) et par la position de ces doubles liaisons au sein de la chaîne. On distingue ainsi les acides gras saturés (AGS) sans double liaison, les acides gras mono insaturés (AGMI) possédant une unique double liaison et les acides gras polyinsaturés (AGPI) qui en comportent plusieurs (1). On classe les acides gras insaturés selon la position de la première double liaison par rapport à l'extrémité méthyle (CH₃), représentée par le sigle ω ou n . En effet, chez les animaux, un acide gras peut être allongé ou désaturé (ajout d'une double liaison), mais il gardera toujours la même distance entre sa première double liaison et son extrémité méthyle. Les appellations en "n-" sont plus conformes à la nomenclature chimique, tandis que celles en "oméga" (ω) sont fréquemment rencontrées en nutrition (1,3).

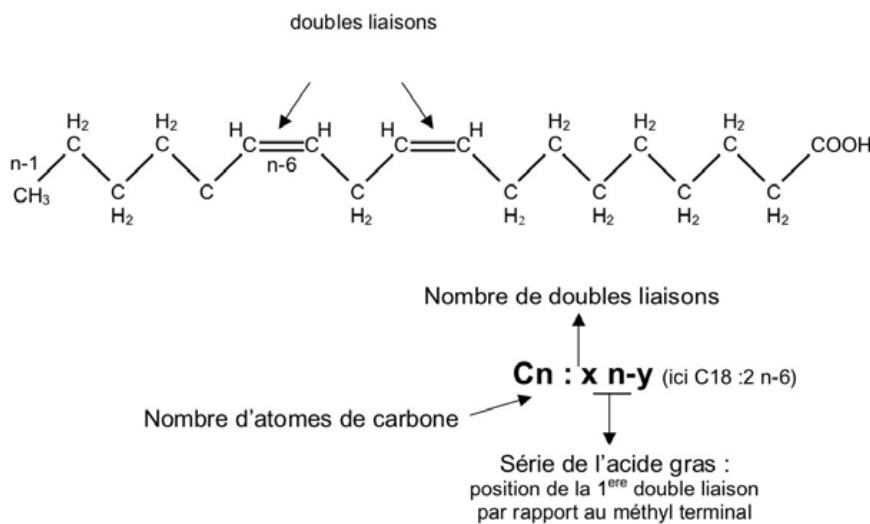
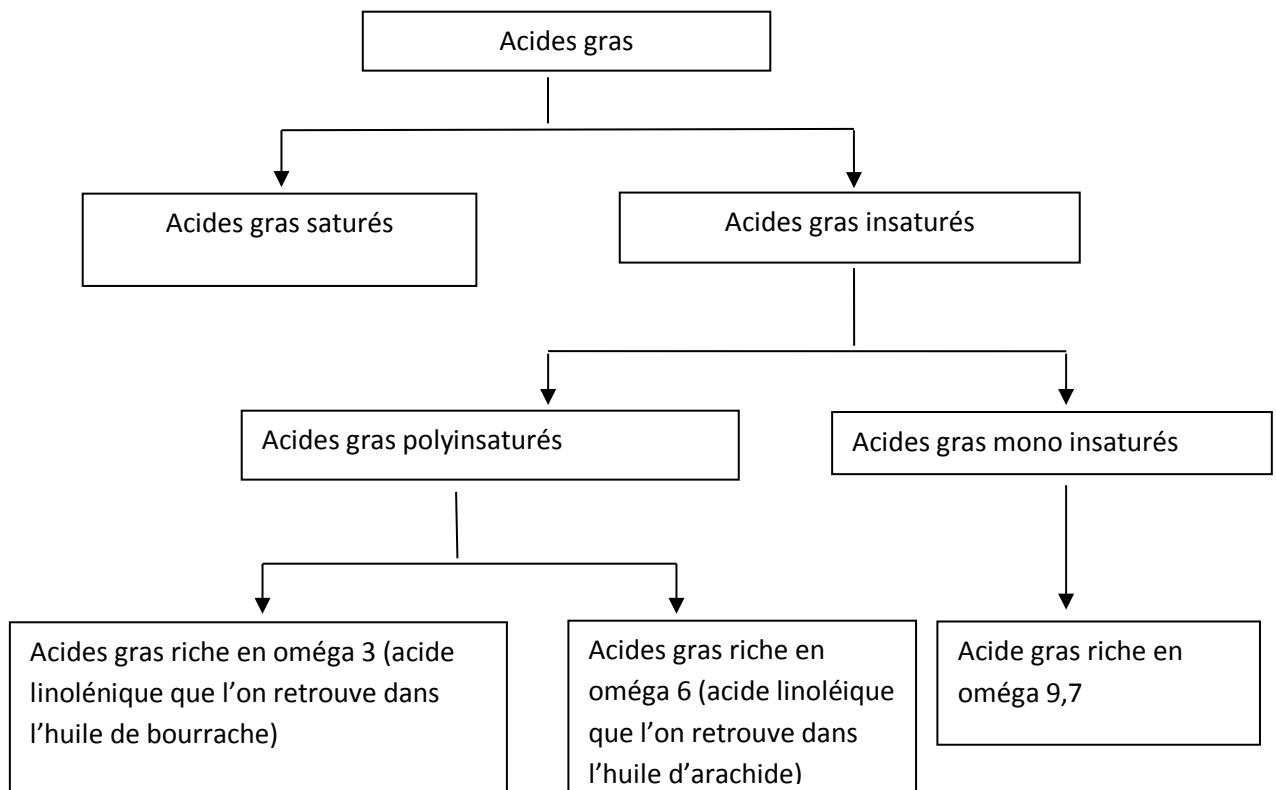


Figure 1 : Nomenclature des acides gras

On peut distinguer 2 familles d'acides gras insaturés : d'une part, les familles ω 7 et 9 [n-7et n-9], qui peuvent être synthétisées par les animaux, et d'autre part, les familles n-6 et n-3 qui ne le peuvent pas, ce qui leur confère un caractère essentiel. En effet, les organismes ne possèdent pas tous les mêmes complexes enzymatiques et certaines réactions ne sont possibles que chez les végétaux(1,2). C'est le cas des Δ 12- et Δ 15-désaturases qui introduisent une double liaison sur le 12ème et 15ème carbone à partir du groupement hydroxyle (COOH), pour donner des acides gras n-6 et n-3, respectivement(3).

Tous les acides n-3 et n-6 sont polyinsaturés. Au sein de ces 2 familles, il faut distinguer le précurseur et les dérivés à longue chaîne. Pour la famille n-6, le précurseur est l'acide linoléique (18:2 n-6), et son principal dérivé est l'acide arachidonique (20:4 n-6). Pour la famille n-3, le précurseur est l'acide α -linolénique (18:3 n-3), et ses principaux dérivés à longue chaîne (AGPI-LC) sont l'acide eicosapentaénoïque (20:5 n-3, ou EPA) et l'acide docosahexaénoïque (22:6 n-3, acide docosahexaénoïque ou DHA). Seuls les végétaux sont capables de synthétiser les précurseurs en C18 (acide linoléique et acide α -linolénique), et tous les organismes peuvent transformer ces précurseurs en AGPI-LC, mais avec plus ou moins d'efficacité. C'est ainsi que les huiles de poissons marins sont riches en AGPI-LC n-3. Les poissons ayant consommé du phytoplancton et des algues sont capables de synthétiser ces acides gras en grande quantité. Ces considérations biochimiques permettent de comprendre l'intérêt nutritionnel de certains acides gras (1, 3, 7, 10).

Classification des acides gras



Autres classifications des acides gras insaturés

Selon la conformation des molécules autour de leurs instaurations on distingue 2 types d'acides gras à savoir :

- Les **trans** qui sont des acides gras insaturés, présentent au moins une double liaison en configuration «trans», c'est-à-dire ayant deux atomes d'hydrogènes situés de part et d'autre de la chaîne carbonée. Une telle configuration modifie les propriétés physiologiques de la molécule (8).
- Les **cis** qui sont des acides gras insaturés, présentent au moins une double liaison en configuration «cis», c'est-à-dire ayant deux atomes d'hydrogène situés du même côté de la chaîne carbonée.

Etiologie des maladies cardiovasculaires (MCV)

Les principaux facteurs de risques des cardiopathies et des AVC, sont une mauvaise alimentation, un manque d'activité physique, le tabagisme et l'usage nocif de l'alcool. Ces facteurs de risque comportementaux sont responsables d'environ 80% des maladies coronariennes et cérébraux vasculaires (7). Les effets d'une mauvaise alimentation ou de l'inactivité physique peuvent se manifester par de l'hypertension, une élévation du taux de glucose ou du taux de lipide, un excès de poids ou une obésité, ces effets étant appelés «facteurs de risque intermédiaires» ou facteurs de risques métaboliques. En plus des facteurs

précédemment cités, les facteurs génétiques sont aussi d'une grande importance dans la survenue des MCV. En effet l'expression de ceux-ci peut être modifiée par l'alimentation et donc certaines personnes ont des prédispositions pour les maladies coronariennes. (7)

Implication des acides gras dans les maladies cardiovasculaires

Les acides gras saturés

Ce sont par exemple : acide butyrique (c : 14), l'acide palmitique (c : 16) et l'acide stéarique (c : 18) etc. On les retrouve dans les graisses animales et également dans la noix de coco. Les AGS ayant une chaîne carbonée de 12-18 provenant des produits carnés et laitiers conduisent à un risque plus élevé de MCV contrairement aux AGS à courtes chaînes. (11). Des études ont montré qu'un apport élevé d'AGS augmente le taux de cholestérol LDL (4,8). Les lipoprotéines LDL déposent le cholestérol sur les parois des artères formant ainsi des plaques d'athérome source de l'athérosclérose (4,8). La substitution des acides gras saturés par les acides gras polyinsaturés a un effet bénéfique dans la prévention des MCV.

Les acides gras insaturés

Les acides gras trans

Les acides gras trans sont des acides gras insaturés avec au moins une double liaison mis en configuration trans. Ils sont formés pendant l'hydrogénéation partielle d'huiles végétales, un processus qui convertit les huiles végétales en graisses semi solide lors des processus de fabrication des margarines, les snacks (chips, pop-corn, etc.), les frites et les poulets panés surgelés en industrie alimentaire (9,12,13). Les études révèlent que les acides gras trans favorisent l'augmentation du taux de cholestérol LDL (mauvaise forme de cholestérol), une diminution du taux de cholestérol HDL (bonne forme de cholestérol) et une augmentation du taux de triglycérides induisant ainsi une obstruction des artères source de maladies cardiovasculaires. Ils créent également un dysfonctionnement de la fonction endothéiale et une inflammation systémique accrue (4, 10,14, 15).

Les acides gras insaturés non-trans

La consommation des poissons ou des huiles de poisson riche en oméga-3 (ω -3) a un effet bénéfique dans la survenue des maladies cardiovasculaires (2, 4, 7). Les aliments riches en ω -3 ont un effet antithrombotique, anti inflammatoire, anti athérosclérose. Ils améliorent la fonction endothéiale, abaissent le taux de triglycérides et celui des LDL cholestérol. (4, 6, 16,17)

La supplémentation de la vitamine D aux aliments riche en ω -3 protège davantage contre les maladies cardiovasculaires. L'insuffisance de la vitamine D crée non seulement l'ostéoporose mais aussi une augmentation des hormones thyroïdiennes prédisposant ainsi à l'hypertension artérielle, à l'hypertrophie ventriculaire gauche, à une résistance à l'insuline et par suite à l'athérosclérose et aux AVC (6). Par ailleurs les aliments riches en ω -6 comme l'huile de tournesol, de maïs, auraient un effet peu protecteur contre les maladies cardiovasculaires (3). Les eicosanoides dérivés des acides gras polyinsaturés riches en ω -6 sont pro-inflammatoires et créent ainsi des MCV. Un rapport élevé de ω -6/ ω -3 est source de MCV. Il est donc conseillé de consommer plus les aliments riches en ω -3 qu'en ω -6. (18)

Effets de la désaturation des acides gras insaturés dans la survenue des MCV

Les facteurs environnementaux et génétiques interviennent dans le phénomène de désaturation des acides gras insaturés (7). Les ω -6 après une série de désaturation et d'elongation donnent naissance à une autre molécule qui est l'acide arachidonique. Ce dernier subit une cyclooxygénation et une lipoxygénation qui aboutissent aux eicosanoïdes : les prostaglandines et les leukotriènes, qui sont des agents pro-inflammatoires. Les prostaglandines sont composées des thromboxanes et des prostacyclines qui ont des actions antagonistes dans la formation des caillots sanguins. Le thromboxane provoque une agrégation plaquettaire alors que les prostacyclines l'inhibent (1). Les ω -3 subissent le même processus de transformation et donnent l'acide eicosapentanoïque dont les dérivés sont des anti-inflammatoires (1). Les ω -3 ont donc un effet cardioprotecteur (4).

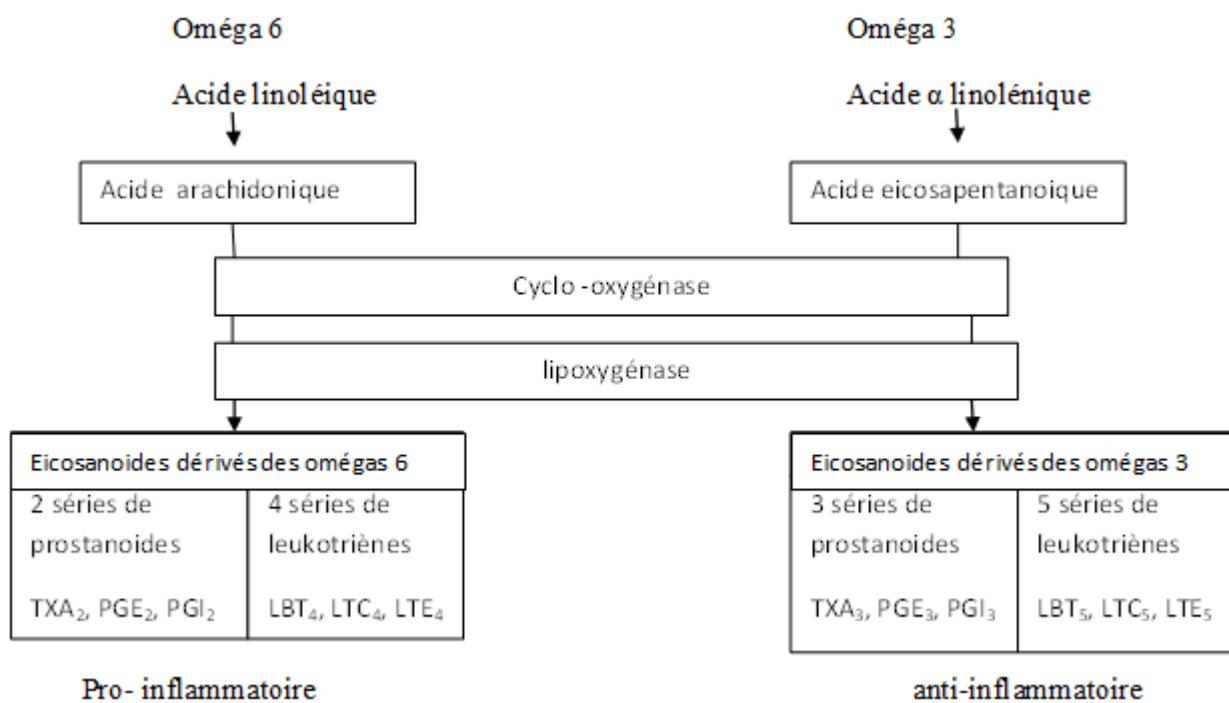


Figure 2: Schéma illustrant la synthèse des éicosanoïdes à partir des acides gras ω -3 et ω -6 par désaturation de ceux-ci (18).

Conseils diététiques

Les approches de tsim tsoum conseil pour la prévention des MCV, une alimentation :

- pauvres en graisses saturées et favorisant les graisses végétales non hydrogénées (de première pression à froid),
- pauvres en graisses trans, caractéristiques de l'alimentation industrielle (huiles pressées à chaud, margarines solides, produits de pâtisserie, pizzas, biscuits, etc.) en s'orientant vers une alimentation de type méditerranéen (régime crétois) : pauvre en viande rouge (sauf un peu de viande ovine), crèmes glacées et beurres ; riche en poisson (surtout poissons gras: sardine, maquereau), légumes et fruits frais, fruits secs, céréales (base de

- l'apport énergétique), notamment les céréales non raffinées riches en fibres alimentaires, légumineuses, huile d'olive.
- Les fruits et légumes protègent le cœur et les vaisseaux sanguins. Grâce à leur richesse en antioxydants et en fibres alimentaires, les fruits et les légumes préviennent l'oxydation du cholestérol afin d'empêcher l'apparition des MCV, premières causes de mortalité dans de nombreux pays développés (7,19, 20).

Conclusion

L'excès en acides gras, mais aussi les déséquilibres entre les classes et familles d'acides gras, jouent un rôle majeur dans la physiopathologie des MCV. Une surconsommation d'acides gras polyinsaturés augmenterait le risque d'athérome et l'oxydation des lipoprotéines (transporteurs du cholestérol). Il est donc nécessaire de consommer différentes huiles, pour garder un bon équilibre en acides gras (25% de poly insaturés, 50% de mono-insaturés, 25% de saturés).

Références

1. Patterson E., Fitzgerald G. F., Ross R. P., Stanton C. . Health Implications of High Dietary Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids. *J Nutr Metab*, 2012: 539426- 539430, 2012.
2. Arrigo F.G.C, Reggi A., Parini A, Borghi C. Application of polyunsaturated fatty acids in internal medicine: beyond the established cardiovascular effects. *Arch Med Sci*. 8: 784–793, 2012.
3. Lands B. Consequences of Essential Fatty Acids. *Nutrients*, 4: 1338–1357, 2012.
4. Sudheendran S, Chang C. C., Deckelbaum R.J. N-3 vs. Saturated fatty acids: Effects on the arterial wall. *BMJ*, 6: 567- 647, 2004.
5. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ*, 341: c6273- 6275, 2010.
6. Gütter N, Zheleva K, Parahuleva M, Chasan R, Bilgin M, Neuhof C, Burgazli M, Niemann B, Erdogan A, Böning A. Omega-3 Fatty Acids and Vitamin D in Cardiology. *Cardiol Res Pract*, 2012: 729670- 729672, 2012.
7. Singh R. B., De Meester F, Wilczynska A. The Tsim Tsoum Approaches for Prevention of Cardiovascular Disease. *Cardiol Res Prac*, 2010: 824938- 824940, 2012.
8. Medei E, Lima-Leopoldo A.P, Pereira-Junior P.P, Leopoldo A.S, Dijon H, Campos S, Raimundo J.M, Sudo R.T, Zapata-Sudo G, Bruder-Nascimento T, Cordellini S, Nascimento J.H.M, Cicogna A.C. Could a high-fat diet rich in unsaturated fatty acids impair the cardiovascular system. *Can J Cardiol*, 26: 542–548, 2010.
9. Gebauer S.K, Chardigny J.M, Jakobsen M.U, Lamarche B, Lock A.L, Proctor S.D, Baer D. J. Effects of Ruminant trans Fatty Acids on Cardiovascular Disease and Cancer: A Comprehensive Review of Epidemiological, Clinical, and Mechanistic Studies. *Adv Nutr*. 2: 332–354, 2011.
10. Iwata N.G, Pham M, Rizzo N.O, Cheng A.M, Maloney E, Kim F. Trans Fatty Acids Induce Vascular Inflammation and Reduce Vascular Nitric Oxide Production in Endothelial Cells. *PLoS One*, 6: 245-250, 2011.
11. Erkkila A, de Mello V.D.F, Laaksonen D.E. Dietary fatty acids and cardiovascular disease: An epidemiological approach. *Progress in Lipid Research*, 47:172–187, 2012.
12. Singh R. B, DeMeester F, Wilczynska A. The Tsim Tsoum Approaches for Prevention of Cardiovascular Disease 2. *Cardiol Res Pract*, 2010: 824928 -824933, 2010.
13. Berneis K. Les acides gras trans –un risque évitable pour la santé ? *Forum med suisse*, 7 : 101-104, 2007.

14. Chiuve S.E, Rimm E.B, Manson J.E, Whang W, Mozaffarian D, Stampfer M.J, Willett W.C, Albert MD. Intake of total trans, trans-18:1 and trans-18:2 fatty acids and risk of sudden cardiac death in women. *Am Heart J*, 158: 761–767, 2009.
15. Mozaffarian D, Rimm E.B. Trans Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *Angleterre J Med*, 354:1601-1603, 2006.
16. Harris W.S. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: A Case for Omega-3 Index as a New Risk Factor. *Pharmacol Res*, 55: 217–223, 2007.
17. Robert C. Block, William S. Harris, Kimberly J. Reid, and John A. Spertus. Omega-6 and trans fatty acids in blood cell membranes: a risk factor for acute coronary syndromes? *Am Heart J*, 156: 1117–1123, 2008.
18. Din J.N, Newby D.E, Flapan A.D. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease-fishing for a natural treatment. *BMJ*, 328:30-31,2004.
19. Polychronopoulos E, Pounis G, Bountziouka V, Zeimbekis A, Tsiligianni I, Brikena-Eirini Q, Gotsis E, Metallinos G, Lionis C, Panagiotakos D . Dietary meat fats and burden of cardiovascular disease risk factors, in the elderly: a report from the MEDIS study. *Lipids Health Dis*, 9: 30-33, 2010.
20. Ravnskov U. Pas de lien entre gras « saturés » et maladies cardiovasculaires. *FNJ*, 10 : 40-42, 2012.

Les antioxydants dans la lutte contre le cancer

Adanho Corynne, Laboratoire de Biochimie Biologie Moléculaire et Applications, Faculté des Sciences et Techniques, Université d'Abomey-Calavi (UAC), Bénin.

Résumé

Pour contrer les radicaux libres issus de notre métabolisme et des facteurs environnementaux, de nombreuses études ont prouvé que les antioxydants protègent nos cellules des attaques de ces molécules nocives. Par leur propriété, les antioxydants sont à même de protéger nos organes contre bon nombres de cancers. A cet effet, les cellules utilisent et produisent de nombreux antioxydants pour se protéger, tels que nombreuses vitamines et enzymes notamment les vitamines C et E, ou des enzymes comme la glutathion peroxydase, la catalase, et la superoxyde dismutase. Notre alimentation dont les fruits, et les légumes frais, le thé vert, l'ail, le curcuma et le mangoustan pour ne citer que ceux-là constituent des sources inestimables de puissants (riches) antioxydants susceptibles de nous aider dans la prévention du cancer.

Mots clés : Antioxydant, radicaux libres, cancer, fruits, ail, thé vert, curcuma, mangoustan

Introduction

Notre alimentation, influence grandement notre santé et plus encore notre longévité. Elle constitue ainsi un important moyen, pour lutter efficacement contre les dégénérescences de notre santé, notamment contre le cancer. Il apparaît à l'instar des maladies cardio-vasculaires, que le cancer fait partie des grands fléaux actuels en causes dans la morbidité et la mortalité de bon nombres de populations (1). De nos jours, de nombreuses études sont effectuées tant sur les meilleures pratiques de prévention que sur les traitements optimaux. Car, si certains gènes prédisposent aux infarctus, aux accidents vasculaires, ou à certains types de cancer, le régime alimentaire et le mode de vie restent déterminants pour préserver la santé (2). C'est ainsi que de nombreuses études ont révélé que, outre les autres facteurs, le cancer est également favorisé par des conditions chroniques de stress oxydant (2) dans l'organisme. Pour y remédier l'une des voies prometteuses passent par la consommation régulière d'aliments riches en antioxydants.

Dans cette revue nous aborderons en premier lieu, le lien entre les radicaux libres et le stress oxydant, ensuite l'influence des antioxydants sur la santé et enfin une liste non exhaustive de quelques aliments riches en antioxydants.

Les Radicaux libres et le stress oxydant

Les radicaux libres sont des molécules issues du métabolisme des organismes vivants aérobies (3,4). Ce sont des espèces chimiques, fortement réactives, qui possèdent un ou plusieurs électrons célibataires sur leur dernière couche périphérique (5) et sont susceptibles de causer des dommages irréversibles aux structures biologiques. Ils sont formés dans les cellules, lors des processus métaboliques de production d'énergie utilisant l'oxygène (6). Le métabolisme des mitochondries par exemple, produit les "Reactive Oxygen Species" (ROS) soit les espèces réactives à l'oxygène (ERO), par la perte des intermédiaires des chaînes de transport des

électrons (3,4). Ils peuvent également être causés par des facteurs environnementaux exogènes tels que les rayons Ultraviolets, les solvants organiques, les pesticides, etc (2).

Ces molécules très instables, à cause des électrons célibataires de leur couches externes, cherchent toujours à acquérir la stabilité en s'appropriant les électrons des molécules à proximité, lesquelles à leur tour deviennent instables entraînant alors une cascade de réactions. Parmi les ROS, il y a les anions superoxyde (O_2^-), le radical hydroxyle ($OH\cdot$), le radical alkoxy ($RO\cdot$), le radical peroxy ($ROO\cdot$) qui sont des molécules très réactives (5).

Le sort des anions super oxydes dépend de l'équilibre oxydo-réduction dans les cellules, supervisé par les SODs (SuperOxyde Dismutase) qui produit du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) converti en hydrogène et en oxygène par une réaction enzymatique catalysée par la catalase ou par le Glutathion Peroxydase, soit la GSHP (3,7).

Le déséquilibre entre le taux de radicaux libres, et le taux d'antioxydants, génère le stress oxydant. C'est le cas lorsque la production de l'anion super-oxyde est tel qu'il sature la capacité de réduction du SOD ou du GSHP, ces molécules deviennent alors le substrat pour la formation des molécules hautement réactives telle que l'hydroxyle (-OH) (réaction de Fenton et/ ou Haber-Weiss) qui sont responsables des dommages causés aux cellules et aux tissus (3, 7).

Il existe d'autres types de radicaux libres non centrés sur l'oxygène, notamment : le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'oxygène singulet (1O_2) (5). Outre ceux-là, on distingue les espèces nitrogènes telles que l'oxyde nitrique ($NO\cdot$), le dioxyde nitrique ($NO_2\cdot$), et le peroxynitrite ($ONOO^-$).

Dans la mesure où l'excès des radicaux libres provoque des dommages potentiels aux structures biologiques (8), les dommages causés par les ROS provoquent une oxydation lipidique et protéique, et ont le potentiel d'affecter l'ADN et l'ARN en causant les mutations, des modifications épigénétiques ou d'autres altérations pouvant moduler l'expression des gènes et potentiellement initier la cancérogenèse (2, 3, 5, 6, 8).

En général, l'activité nuisible des radicaux libres est inhibée par des antioxydants naturels présents dans les cellules (la SOD ou la GSHP). Par leur propriété neutralisante, ils donnent aux radicaux libres, un électron et les convertissent en molécules inoffensives (3,9,10).

Les antioxydants

On peut définir un antioxydant comme une molécule qui diminue ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques. Les antioxydants peuvent être scindés en deux groupes :

- les antioxydants enzymatiques, comprenant la SOD, la catalase et la GSHP,
- les antioxydants non-enzymatiques tels que les vitamines A, E et C, le sélénium, les flavonoïdes entre autres qui sont apportés par l'alimentation (11).

Ils empêchent la destruction des acides nucléiques, grâce à leur habileté à récupérer les radicaux libres par chélation de métaux catalyseurs, activation des enzymes antioxydants, et inhibition des oxydases (3, 7, 12).

Les sources naturelles d'antioxydants se retrouvent dans toutes les parties des plantes telles que les fruits, les légumes, les noix, les graines, les feuilles, les racines et les écorces (3, 5, 7).

Molécules antioxydantes

La vitamine E, dont, la forme la plus active est l' α -tocophérol est décrite comme étant le principal antioxydant liposoluble dans le plasma et les érythrocytes chez l'homme. Il a pour principal rôle de réagir avec les radicaux peroxyyles pour former un radical tocophéryle (3, 7, 13, 14).

La vitamine C ou acide L-ascorbique quant à elle est considérée comme le plus important antioxydant dans les fluides extracellulaires. Piégeur des radicaux libres notamment les hydroxyles et peroxyyles, son rôle antioxydant est basé sur sa réaction de protection des biomembranes et des lipoprotéines (3, 7, 13). Les agrumes dont le citron et la pamplemousse sont très riches en Vitamine C.

Quant au **Sélénum**, c'est un oligo-élément capable de neutraliser les métaux toxiques tel que le plomb ou le mercure (3,7). Il a également des propriétés intéressantes antioxydantes car il réduit considérablement le stress oxydant. D'où son action préventive sur certains cancers, notamment le cancer ovarien (15). Il a même une action curative *in vitro* sur des cellules tumorales (16). Le Sélénum a plusieurs actions anti cancérogènes particulièrement dans le contrôle des gènes impliqués dans la cancérogenèse (2, 17).

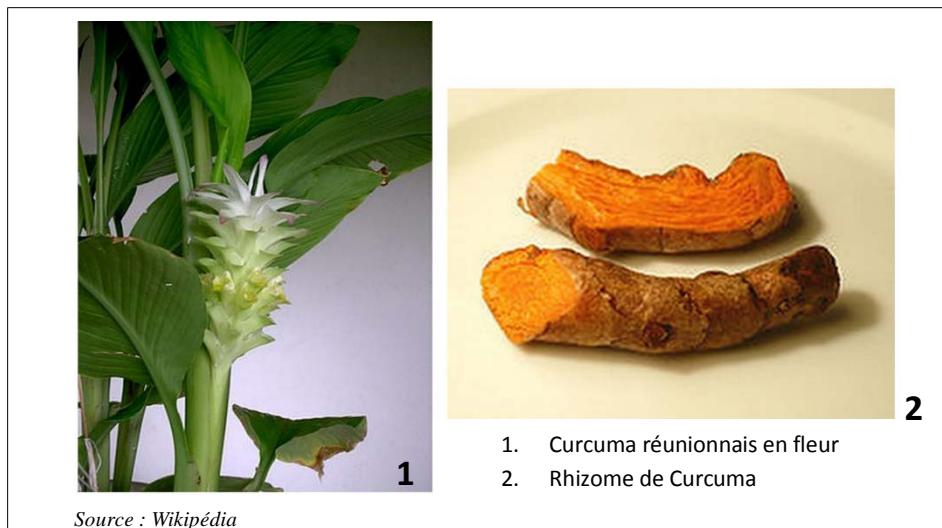
En ce qui concerne les **flavonoïdes**, abondants dans les noyaux , et l'huile d'olive ils sont grâce à leur groupement hydroxyle piègeurs des radicaux libres (11, 12). Ainsi, certains types de flavonoïdes sont anticancérogènes et inhibiteurs de la croissance des cellules tumorales *in vitro* (12, 18, 19).

Quelques plantes riches en antioxydant

Certaines plantes sont particulièrement connues pour leur richesse en antioxydants nous pouvons citer:

Le Thé Vert ou infusion obtenue à base de feuilles séchées de la plante *Camellia sinensis* (2), riche en polyphénols spécialement en catéchines dont les épigallocatéchines présentent l'activité antioxydante la plus élevée (2,20). Ils réagissent avec les radicaux libres en les neutralisant (21, 22). Les polyphénols ont été démontrés comme inhibiteurs de la tumorigenèse et de la progression des tumeurs dans les modèles animaux pour les cancers humains (2).

La curcumine (diferuloylmethane), issue du **curcuma** (*Curcuma longa*), est un pigment colorant jaune connu pour ses propriétés anti-tumorales, anti-inflammatoires et antioxydantes. Elle est largement consommée, en asie du Sud-Est comme épice (curry), et comme médicament dans la médecine Ayurveda. La curcumine est un polyphénol mais le curcuma possède des infirmes fractions de démethoxycurcumine, de bisdémethoxycurcumine et de cyclocurcumine (23, 24). Les groupements méthoxy de la curcumine sont responsables des propriétés anti-inflammatoires et antiprolifératifs et hydroxyles des propriétés antioxydantes (24,25).

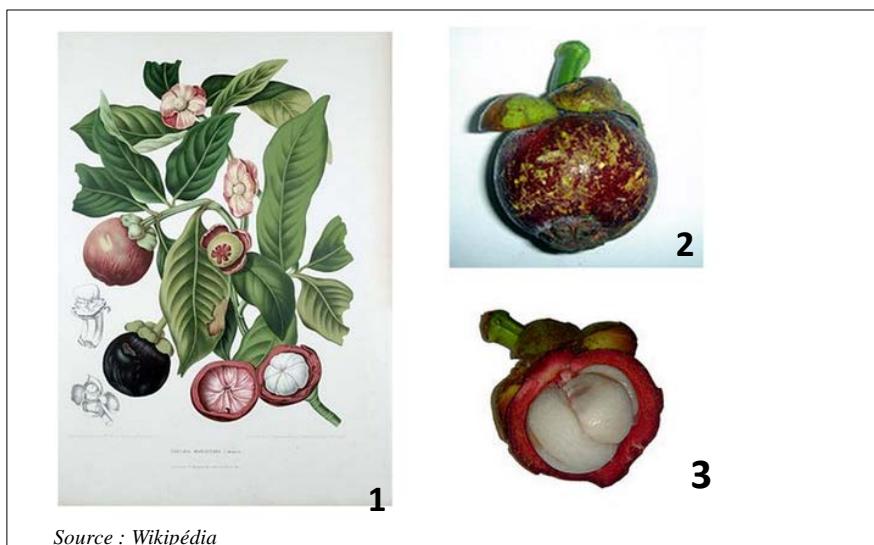


Source : Wikipédia

Figure 1 :*Curcuma longa*

La curcumine inhibe la prolifération et la survie des cellules tumorales, en activant les voies de l'apoptose et en inhibant ceux de la prolifération de ces cellules. Elle augmente l'expression de la protéine suppresseur de tumeur p53 qui arrête le cycle cellulaire en phase G2 pour induire l'apoptose des cellules tumorales en collaboration avec une autre protéine suppresseur de tumeur p21 (24, 26-28). Les propriétés anti-tumorales de la curcumine ont été démontrés dans de nombreux cancers dont celui du sein, de la prostate, du sang (leucémie), du colon, des poumons et des ovaires (24, 29-34).

Le mangoustan, du nom scientifique *Garcinia mangostana* Linn (35), est issu de la famille des *Guttiferae*. En Asie du sud-est (Indonésie, Malaisie, Sri Lanka, Philippines, et Thaïlande) le péricarpe du Mangoustan est utilisé en médecine traditionnelle pour traiter de nombreuses affections notamment des douleurs abdominales, la diarrhée, la dysenterie, les vers intestinaux et la suppuration (36).



Source : Wikipédia

Figure 2 : 1 *Garcinia mangostana*, 2 Mangoustan, 3 fruit ouvert

Des études expérimentales ont démontré que le péricarpe du mangoustan constitue une source de xanthones dont les isoformes, α , β , et γ -mangostines, le garcinone E, le 8-

deoxygartanin. Ces xanthones ont des propriétés anti-oxydantes multiples : anti-tumorales, anti-allergiques, anti-inflammatoires, antibacteriennes et antivirales (36).

L'ail (*Allium sativum* Linné.), quant à lui, est utilisé aussi bien en cuisine qu'en traitement médical. Il a de nombreuses propriétés biologiques dont des effets anti-tumorales, anti-thrombotiques, anti-cholestérolémiques, anti-inflammatoires et antioxydant, (3, 37-42). L'une des nombreuses études effectuées a démontré que le Diallyl trisulfide (DATS), qui est un composé actif de l'ail, a des propriétés antioxydantes avec un effet protecteur contre l'oncogenèse (3, 42-44). Des expériences en laboratoire ont montré l'effet antitumoral de DATS contenu dans l'ail sur les cellules du cancer mammaire (MCF-7 et MDA-MB-231) par induction de l'apoptose (42). Cependant, la DATS n'a pas d'effet sur les cellules mammaires non tumorales (MCF-10A). Ce qui laisse suggérer que les DATS s'attaquent seulement aux cellules cancéreuses (42).

Conclusion

Bien que nécessaires à la vie, les réactions d'oxydation peuvent aussi être destructrices et entraîner le stress oxydant pouvant à la longue causer le cancer. De même, un mauvais régime alimentaire peut conduire à la genèse d'un cancer. En regard à tout cela, une alimentation équilibrée mais variée, contenant au moins 5 fruits et légumes journaliers, apporterait à l'organisme une gamme d'antioxydants. Il ne s'agit pas, bien entendu, d'observer ce régime aussi riche soit-il ; Il importe aussi de veiller à associer à cette alimentation de qualité une bonne hygiène de vie et une pratique régulière d'une activité physique et sportive, ainsi la survenue du cancer et autres maladies dégénératives pourra être éloignée.

Références

1. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D .Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008—2030): a population-based study. *The Lancet Oncology* ; 13 : 790 – 801, 2012.
2. Davalli P, Rizzi F, Caporali A, Pellacani D, Davoli S, Bettuzzi S, Brausi M, and D'Arca D. Anticancer Activity of Green Tea Polyphenols in Prostate Gland. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* ;2012, 18 pages, 2012.
3. Capasso A. Antioxidant Action and Therapeutic Efficacy of *Allium sativum* L. *Molecules* ; 18 : 690-700, 2013.
4. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* ; 408 : 239–47, 2000.
5. Adedapo AA, Jimoh FO, Afolayan AJ. and Masika PJ. Antioxidant Properties of the Methanol Extracts of the Leaves and Stems of *Celtis Africana*. *Rec. Nat. Prod* ; 3: 23-31, 2009.
6. Bergamini CM, Gambetti S, Dondi A, Cervellati C. Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage. *Curr. Pharm. Des* ; 10, 1, 2004.
7. Ferrara N, Gorbi G, Scarpa D, Rengo G, Longobardi G. The aging theories [Teorie d ll'invecchiamento]. *G Gerontol* ; 53 : 57–74, 2005.
8. Agrawal S, Kulkarni GT, Sharma VN. A Comparative Study on the Antioxidant Activity of Methanol Extracts of *Acacia nilotica* and *Berberis chitria*. *Advances in Natural and Applied Sciences* ; 4: 78-84, 2010.
9. Leonard SS, Cutler D, Ding M, Vallyathan V, Castranova V, Shi X. Antioxidant properties of fruit and vegetable juices: More to the story than ascorbic acid. *Ann. Clin. Lab. Sci* ; 32 : 193–200, 2002.
10. Nair S, Li W, Kong AT. Natural dietary anti-cancer chemopreventive compounds: redoxmediated differential signaling mechanisms in cytoprotection of normal cells versus cytotoxicity in tumor cells. *Acta Pharmacologica Sinica* ; 28 : 459–72, 2007.
11. Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides TC. The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells:Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer *Pharmacological Reviews* ; 52 : 673-751, 2000.
12. Patel VR, Patel PR, Kajal SS. Antioxidant Activity of Some Selected Medicinal Plants in Western Region of India. *Advances in Biological Research* ;4: 23-6, 2010.
13. Delattre J, Beaudeux J-L, Bonnefont-Rousselot D. Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Ed. Tec & Doc, Paris. 549, 2000.
14. Park SY, Ollberding NJ, Woolcott CG, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Fruit and Vegetable Intakes Are Associated with Lower Risk of Bladder Cancer among Women in the Multiethnic Cohort Study. *J.Nutr* ; 2013 .
15. Jihen el H, Imed M, Fatima H, Abdelhamid K. Protective effects of selenium (Se) and zinc (Zn) on cadmium (Cd) toxicity in the liver of the rat: effects on the oxidative stress. *Ecotoxicol Environ Saf* ; 72:1559-64, 2009.
16. Park JS, Ryu JY, Jeon HK, Cho YJ, Park YA, Choi J-J, Lee J-W, Kim B-G, et Bae D-S. The effects of selenium on tumor growth in epithelial ovarian carcinoma. *J Gynecol Oncol* ; 23: 190–6, 2012.

17. Colín-González AL, Santana RA, Silva-Islands CA, Chávez-Cárdenas ME, Perla ASDM. The Antioxidant Mechanisms Underlying the Aged Garlic Extract- and S-Allylcysteine-Induced Protection. *Oxid. Med. Cell. Longev* ;2012 :16, 2012.
18. Birt DF, Hendrich S, Wang W. Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. *Pharmacology & Therapeutics* ; 90 :157–77, 2001.
19. Bruneton J. *Pharmacognosie: phytochimie, plantes médicinales*. 4è éd. Tec & Doc, 1269, 2009.
20. Balentine DA, Wiseman SA, Bouwens LCM. The chemistry of tea flavonoids. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* ;37 :693–704, 1997.
21. Sang S, Tian S, Meng X, Stark RE, Rosen RT, Yang CS, Ho C.-T. Theadibenzotropolone A, a new type pigment from enzymatic oxidation of (-)-epicatechin and (-)-epigallocatechin gallate and characterized from black tea using LC/MS/MS. *Tetrahedron Letters* ; 43 :7129–33, 2002
22. Mak JC. The potential role of green tea catechins in various disease therapies: progress and promise. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* ;39 : 265–73, 2012.
23. Kiuchi F, Goto Y, Sugimoto N, Akao N, Kondo K, Tsuda Y. Nematocidal activity of turmeric: synergistic action of curcuminoids. *Chem Pharm Bull*; 41: 1640–3, 1993.
24. Jayaraj Ravindran, Sahdeo Prasad, and Bharat B. Aggarwal, Curcumin and Cancer Cells: How Many Ways Can Curry Kill Tumor Cells Selectively? *The AAPS Journal* ;6 : 495–510, 2009.
25. Aggarwal BB, Sethi G, Baladandayuthapani V, Krishnan S, Shishodia S. Targeting cell signaling pathways for drug discovery: an old lock needs a new key. *J Cell Biochem* ; 102: 580–92, 2007.
26. Srivastava RK, Chen Q, Siddiqui I, Sarva K, Shankar S. Linkage of curcumin-induced cell cycle arrest and apoptosis by cyclindependent kinase inhibitor p21(WAF1/CIP1). *Cell Cycle*; 6: 2953–61, 2007.
27. Shankar S, Srivastava RK. Involvement of Bcl-2 family members, phosphatidylinositol 3'-kinase/AKT and mitochondrial p53 in curcumin (diferuloylmethane)-induced apoptosis in prostate cancer. *Int J Oncol*; 30: 905–18, 2007.
28. Choudhuri T, Pal S, Das T, Sa G. Curcumin selectively induces apoptosis in deregulated cyclin D1-expressed cells at G2 phase of cell cycle in a p53-dependent manner. *J Biol Chem*; 280: 20059–68, 2005.
29. Rath KS, McCann GA, Cohn DE, Rivera BK, Kuppusamy P, Selvendiran K. Safe and targeted anticancer therapy for ovarian cancer using a novel class of curcumin analogs. *J Ovarian Res* ; 6: 35, 2013.
30. Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin and cancer: an "oldage" disease with an "age-old" solution. *Cancer Lett* ; 6 :133–64, 2008.
31. Ammon HP, Wahl MA. Pharmacology of Curcuma longa. *Planta Med* ; 6:1–7. 1991.
32. Weir NM, Selvendiran K, Kutala VK, Tong L, Vishwanath S, Rajaram M, Tridandapani S, Anant S, Kuppusamy P. Curcumin induces G2/M arrest and apoptosis in cisplatin-resistant human ovarian cancer cells by modulating Akt and p38 MAPK. *Cancer Biol Ther* ; 6:178–84, 2007.
33. Johnson JJ, Mukhtar H. Curcumin for chemoprevention of colon cancer. *Cancer Lett* ; 6:170–81, 2007.

34. Sampaio FJ. Anti-neoplastic activity of curcumin in PCa. *Int Braz J Urol* ;6:254–5, 2009.
35. Pedraza-Chaverri J, Cárdenas-Rodríguez N, Orozco-Ibarra M, Pérez-Rojas JM. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*) *Food Chem Toxicol* ;46:3227-39, 2008 .
36. Cassileth B. Mangosteen (*Garcinia mangostana*) *Complementary Therapies, Herbs, and Other OTC Agents, Integrative Oncology* ; 25 :9 , 2011.
37. Augusti KT. Therapeutic values of onion (*Allium cepa L.*) and garlic (*Allium sativum L.*). *Indian J. Exp. Biol* ;34 : 634–640,1996.
38. Wargovich MJ, Uda N, Woods C, Velasco M, McKee K. Allium vegetables: Their role in the prevention of cancer. *Biochem. Soc. Trans* ; 24 : 811–14,1996.
39. Hunter R, Caira M, Stellenboom N. Thiolsulfinate allicin from garlic: Inspiration for a new antimicrobial agent. *Ann. NY Acad. Sci.* ; 1056 : 234–41, 2005.
40. Brace LD, Cardiovascular benefits of garlic (*Allium sativum L.*). *J. Cardiovasc. Nurs* ; 16 : 33–49, 2002.
41. Leelarungrayub N, Rattanapanone V, Chanarat N, Gebicki JM. Quantitative evaluation of the antioxidant properties of garlic and shallot preparations. *Nutrition* ; 22 :266–74 , 2006.
42. Kim, SM, Kubota K, Kobayashi A. Antioxidative activity of sulfur-containing flavor compounds in garlic. *Biosci. Biotech. Bioch.* ; 61 :1482–5,1997.
43. Chandra-Kuntal K, Lee J, Singh SV Critical role for reactive oxygen species in apoptosis induction and cell migration inhibition by diallyl trisulfide, a cancer chemopreventive component of garlic. *Breast Cancer Res Treat.* ; 138: 69-79, 2013.
44. Rabinkov A, Miron T, Konstantinovski L, Wilchek M, Mirelman D, Weiner L. The mode of action of allicin: Trapping of radicals and interaction with thiol containing proteins. *Biochim. Biophys. Acta* ; 1379 : 233–44, 1998.

JOURNAL DES SCIENCES DE LA SANTE ET DE NUTRITION (JSSN)

Présidente et Editeur en chef : Dr. CAPO-CHICHI D. Callinice

Secrétaire Général : YAHOUEDEHOU S. C. Modeste A.

Chargé de rédaction : HOUNKPE Wilfried

Chargés de communication auprès des médecins et des scientifiques : AGUIDA Blanche ALLADAGBIN Jeanne, AMOUSSA A. Madjid O.

Chargé de communication multimédia : ADANHO Corynne, HOUNKPE Wilfried

Chargé de logistiques: AMOUSSA A. Madjid O, CHENOU Francine, ADOHOUN Kodjovi, AGOSSA Etienne, SOSSAH-HIFFO Jonas

Comité de Publication

- Equipe de rédaction

- 1- CAPO-CHICHI D. Callinice
- 2- ADANHO Corynne
- 3- CHENOU Francine
- 4- HOUNKPE Wilfried
- 5- YAHOUEDEHOU S. C. Modeste A

- Equipe de lecture

- 1- CAPO-CHICHI D. Callinice
- 2- ADANHO Corynne
- 3- AMOUSSA A. Madjid O.
- 4- HOUNGUE D. Horrus
- 5- HOUNKPE Wilfried
- 6- YAHOUEDEHOU S. C. Modeste A.
- 7- GBAGUIDI Erasme

Consultants :

- 1- AGOSSA Etienne
- 2- ADOHOUN Kodjovi



JSSN : Journal des Sciences de la Santé et de la Nutrition

RISSAN : Revue Internationale des Sciences de la Santé, de l'Alimentation et de la Nutrition

DSSAN : Découvertes en Sciences de la Santé, de l'Alimentation et de la Nutrition

ESSAN : Exposés en Sciences de la Santé, de l'Alimentation et de la Nutrition

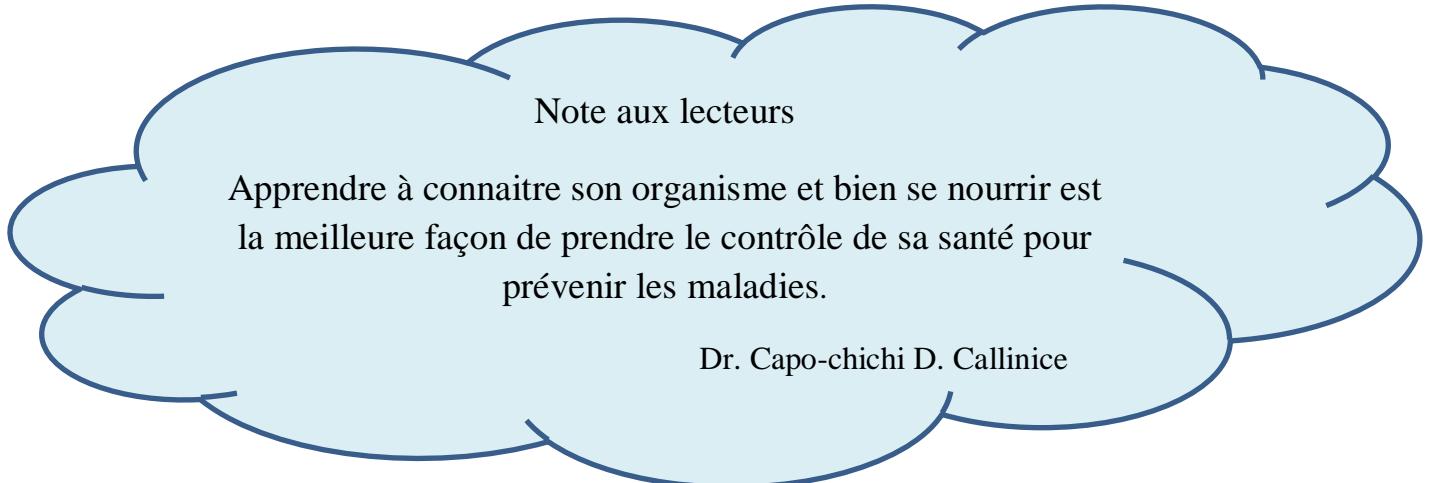
Pour vos publications scientifiques et publicités, contacter nous au :

Tel : 68-01-99-56

Adresse de contact

Email: journalsciencesantenustration@gmail.com

Site Web: <http://www.jsciencesantenustration.blogspot.com/>



Note aux lecteurs

Apprendre à connaitre son organisme et bien se nourrir est la meilleure façon de prendre le contrôle de sa santé pour prévenir les maladies.

Dr. Capo-chichi D. Callinice

Adresse de contact

Site Web: <http://www.jsciencesantenustration.blogspot.com/>
<http://www.JSSN.web.com>

Email: journalsciencesantenustration@gmail.com

Dépôt légal N°6043 du 02 Mai 2012
Bibliothèque nationale du Bénin, Porto-Novo, Bénin
ISSN : 1840-6963