

SCIENCE ET BIOMÉDECINE

Stress oxydatif et aliments

prévention des maladies humaines

polyphénols,
phyto-œstrogènes
phytostérols
caroténoïdes
les organo-sulfurés

édité par Haim TAPIERO



Extrait de la publication

Science
et Biomédecine

Stress oxydatif et alicaments

**Prévention
des maladies humaines**

This page intentionally left blank

Science
et Biomédecine

Stress oxydatif et alicaments

Prévention des maladies humaines

Haim Tapiero



Collection *Science et Biomédecine* dirigée par Haim Tapiero

Déjà parus dans la même collection

Les oligo-éléments - Prévention des maladies humaines (septembre 2005)

Acides gras, acides aminés et peptides - Prévention des maladies humaines
(février 2006)

Éditions E.D.K.

33, rue Bezout

75014 PARIS

Tél. : 01 53 91 06 06

Fax : 01 53 91 06 07

edk@edk.fr

www.edk.fr

© Éditions EDK, Paris, 2006

ISSN : 1778-3461

ISBN : 2-84254-111-1

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage – loi du 11 mars 1957 – sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français du copyright, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

Sommaire

Avant-propos	
<i>Haim Tapiero</i>	VII
Le stress oxydatif	
<i>Haim Tapiero, Danyelle M. Townsend, Kenneth D. Tew</i>	1
Les alicaments	
Les polyphénols	
<i>Haim Tapiero, Danyelle M. Townsend, Kenneth D. Tew</i>	15
Les œstrogènes et les phyto-œstrogènes	
<i>Haim Tapiero, Danyelle M. Townsend, Kenneth D. Tew</i>	27
Les phytostérols	
<i>Haim Tapiero, Danyelle M. Townsend, Kenneth D. Tew</i>	39
Les composés organo-sulfurés des alliées	
<i>Haim Tapiero, Danyelle M. Townsend, Kenneth D. Tew</i>	47
Caroténoïdes et prévention de pathologies humaines	
<i>Haim Tapiero, Danyelle M. Townsend, Kenneth D. Tew</i>	61

Remerciements

Les auteurs remercient Marie-Claude Feuillet, Mireille Tapiero et Jean-Marie Mutschler-Clor pour leur aide dans la réalisation de cette monographie.

Publication avec le soutien de l' Association *Biomédecine et Pharmacothérapie*.

Avant-propos

Le stress oxydatif résulte de la formation des oxygènes réactifs (*reactive oxygen species*, ROS) engendrés dans l'organisme, qui écrasent les antioxydants cellulaires, systèmes de défense des tissus. L'ampleur du stress dépend de la capacité des tissus à désintoxiquer ces oxygènes réactifs. Pour protéger l'organisme contre les dégâts causés par les ROS, les antioxydants produits par l'organisme agissent de concert avec les antioxydants exogènes issus principalement de l'alimentation.

Sans ignorer l'importance des styles de vie, des facteurs exogènes, de l'influence des facteurs génétiques ou du processus de vieillissement, l'incidence des maladies chroniques dans différents pays chez les personnes qui ont migré d'une partie du monde à une autre suggère fortement que le régime alimentaire peut être le facteur exogène principal responsable de la formation des maladies chroniques en général [1] et des cancers en particulier [2]. Les cancers du côlon et du sein sont, par exemple, plus élevés chez les migrants japonais aux États-Unis que chez ceux demeurés au Japon [3]. L'augmentation des risques de cancer du sein est non seulement associée à la migration, mais aussi à l'excès de consommation de viande et de graisses, ce qui suggère que l'alimentation peut influencer, entre autres, les processus métaboliques hormonaux et moduler indirectement le cancer du sein [4, 5]. D'autres facteurs environnementaux, comme l'alcool, faciliteraient le passage des cancérigènes chimiques (particulièrement ceux situés dans la fumée du tabac) dans les cellules mucosales des voies aérodigestives supérieures et inhiberaient l'action des défenses intracellulaires.

La relation entre la nutrition, les microsubstances nutritives ou « aliments » et les maladies chroniques peut être placée dans la perspective d'une structure évolutionnaire. L'oxygène, issu de la photosynthèse, est une arme à double tranchant. D'une part, il permet un métabolisme aérobie efficace et, d'autre part, il est responsable des dégâts causés aux macromolécules dans les organismes. Les plantes terrestres ont développé des substances de défense

contre l'agression oxydative. Ces défenses dépendent de certains éléments comme le sélénium (*voir* [6]) et de la synthèse de molécules complexes dont les caroténoïdes, les polyphénols... Un grand nombre de ces alicaments sont devenus pour l'homme, et les animaux qui se nourrissent, le moyen de défense contre les maladies chroniques. Les feuilles et les fruits, fractions métaboliques actives des plantes, contiennent principalement des concentrations élevées d'antioxydants et de vitamines, alors que les graines comprennent surtout le matériel génétique et les réserves d'énergie.

Les plantes à feuilles vertes et les carottes, riches en vitamines antioxydantes et en « microconstituants bioactifs » comme les indoles et les inhibiteurs de protéases, seraient des éléments importants dans la prévention de la plupart des cancers épithéliaux [7-9].

Parce que la consommation de légumes et de fruits frais est particulièrement faible dans la majorité des populations modernes, les maladies chroniques, dont les cancers, peuvent, tout au moins en partie, être considérées comme des maladies de carence.

Dans cette monographie, nous nous sommes limités à mettre en évidence l'importance de certaines « microsubstances nutritives » ou « alicaments » capables d'accroître les défenses cellulaires, de modifier et désactiver le métabolisme des carcinogènes, et de jouer un rôle dans la prévention des maladies chroniques.

Références

1. Stewart GT. Limitations of the germ theory. *Lancet* 1968 ; 1 : 1077-81.
2. Tannenbaum A, Silverstone H. Nutrition and the genesis of tumours. In : Raven R, ed. *Cancer*. London : Butterworth, 1957.
3. Wynder EL, Shigematsu T. Environmental factors of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1967 ; 20 : 1520-61.
4. Trichopoulos D, Li F, Hunter DJ. What causes cancer ? *Scientific American* 1996 ; 9 : 50-7.
5. Willett WC, Trichopoulos D. Summary of the evidence : nutrition and cancer. *Cancer Causes Control* 1996 ; 7 : 178-80.
6. Tapiero H. *Les oligo-éléments. Prévention des maladies humaines*. Paris : Éditions EDK, 2005.
7. Doll R, Peto R. The causes of cancer. *J Natl Cancer Inst* 1981 ; 66 : 1191-308.
8. Steinmetz KA, Potter JD. A review of vegetables, fruits and cancer. I. Epidemiology. *Cancer Causes Control* 1991 ; 2 : 325-57.
9. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit and cancer prevention : a review. *J Am Dietetic Assoc* 1996 ; 96 : 1027-37.

Le stress oxydatif

Les oxygènes réactifs : ROS (*reactive oxygen species*)

Les oxygènes réactifs, ROS (*reactive oxygen species*), sous-produits naturels de la respiration cellulaire, induisent, *via* le stress oxydatif, des lésions cellulaires. Les espèces les plus courantes sont (*Figure 1*) : les anions superoxydes (O_2°), formés principalement au cours du transport d'électrons de la chaîne mitochondriale, mais aussi par les systèmes enzymatiques dont la NADPH-oxydase, la xanthine oxydase ou la NADPH-P450 cytochrome réductase [1-3] ; les peroxydes d'hydrogène (H_2O_2) contenus dans les peroxysomes qui contiennent aussi la catalase qui désintoxiquera les peroxysomes (*Figure 2*) ; les radicaux hydroxyles (HO°), formés *via* la réaction de Fenton et d'Haber-Weiss (O_2° et H_2O_2 se transforment en HO° , en présence de Fe^{2+} ou de Cu^+) (*Figure 3*). Ces trois radicaux sont extrêmement réactifs, capables d'induire de sévères lésions de la cellule [4, 5]. Enfin le monoxyde d'azote (NO), produit par les cellules de l'endothélium vasculaire, mais aussi par les macrophages activés et quelques cellules neuronales, agit comme médiateur de l'inflammation et interagit avec O_2° et O_2 pour engendrer des anions peroxynitrite ($ONOO^{\circ}$) et le monoxyde d'azote (NO^*) (*Figure 4*) [6, 7].

Les anions superoxydes

La protection contre les dégâts causés par le stress oxydatif se fait dans la cellule normale, par un système complexe d'enzymes et d'antioxydants qui neutralise l'entière cascade des ROS. Le système enzymatique est composé des superoxydes dismutases (SOD) qui catalysent la conversion des anions O_2° en H_2O_2 , neutralisés ultérieurement par la catalase ou par la glutathion peroxydase. Chez l'homme, trois isoformes de SOD ont été identifiées, la CuZn-SOD (SOD1), la Mn-SOD (SOD2) et la EC-SOD (SOD3). La SOD1 est une protéine dimérique d'un poids moléculaire de 32 000 qui dismute les

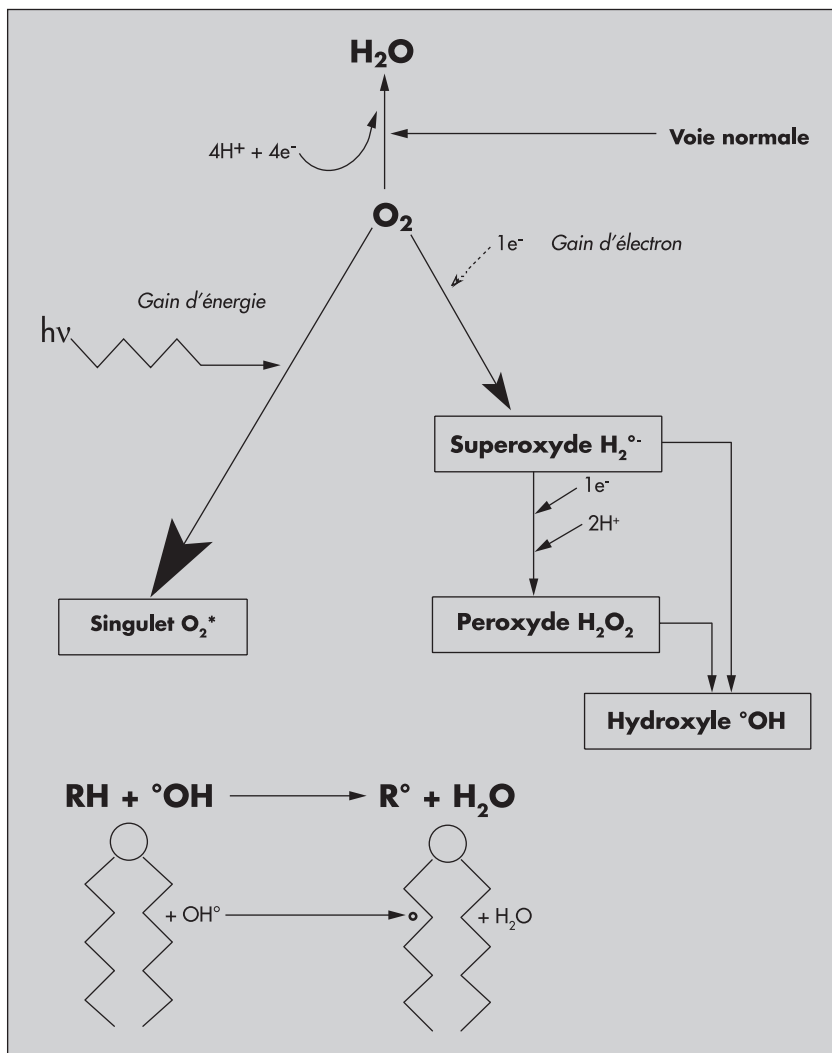


Figure 1. Les oxygènes réactifs (ROS). Les anions superoxyde ($O_2^{\bullet -}$) sont initiés lors du transport d'électrons de la chaîne mitochondriale et/ou par les systèmes enzymatiques dont la NADPH-oxydase, la xanthine oxydase ou la NADPH-P450 cytochrome réductase. Les peroxydes d'hydrogène (H_2O_2) sont principalement localisés dans les peroxysomes. Enfin, les radicaux hydroxyles ($^{\bullet}OH$) sont formés *via* la réaction de Fenton ou d'Haber-Weiss qui, en présence de Fe^{2+} ou de Cu^+ , convertissent $O_2^{\bullet -}$ et H_2O_2 en $^{\bullet}OH$ (voir Figure 3).

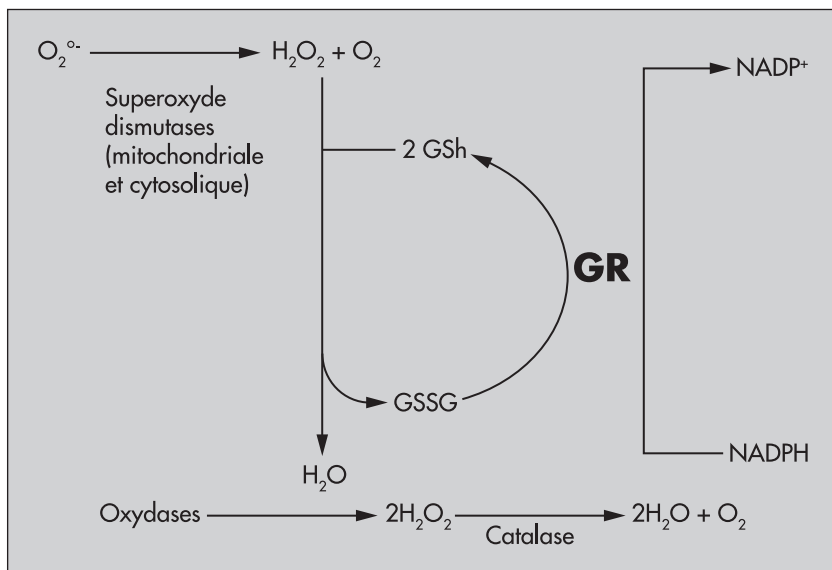


Figure 2. Rôle de la catalase et de la glutathion peroxydase dans l'élimination du peroxyde d'hydrogène.

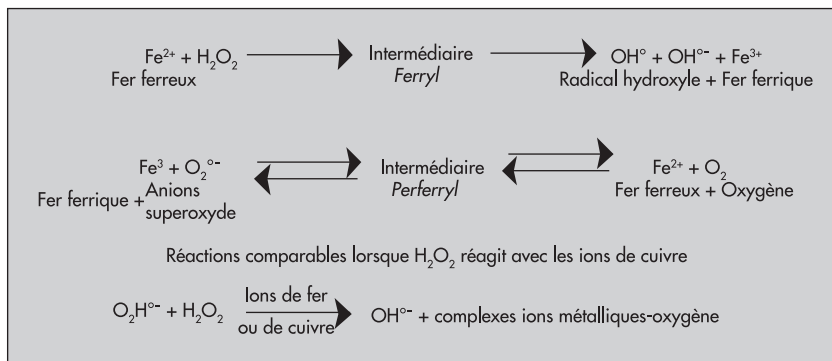


Figure 3. Interactions entre les ions de fer ou de cuivre, le peroxyde d'hydrogène et les anions superoxyde.

anions $O_2^{\bullet -}$, produits par le réticulum endoplasmique et par les oxydases cytosoliques et membranaires. La SOD2 est une protéine tétramérique, d'un poids moléculaire de 88 000 qui dismute les anions $O_2^{\bullet -}$ des mitochondries engendrées par la phosphorylation oxydative et la fuite d'électrons. Enfin, la SOD3, d'un poids moléculaire de 135 000, est une protéine tétramérique, libérée dans

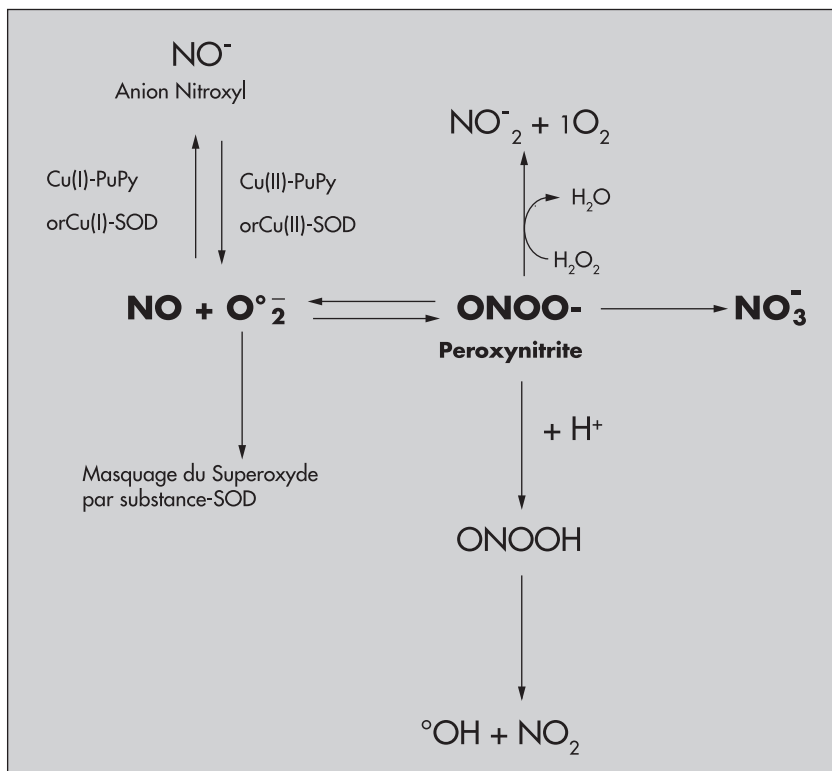


Figure 4. Formation des anions peroxynitrites ($ONOO^-$) par interaction entre le monoxyde d'azote (NO) et les anions superoxyde ($O_2^{\bullet -}$).

l'espace extracellulaire [8, 9]. Les SOD1 et 3 ont probablement une même origine, tandis que la SOD2 aurait une origine différente. Hormis ce système complexe d'enzymes, des composés exogènes, dont les minéraux qui rentrent dans la composition de certaines enzymes (sélénium, zinc et cuivre) [10], les acides aminés et peptides (arginine, glutathion) [11], les vitamines (A, C, E) et les phytonutriments (caroténoïdes, polyphénols, composés organo-sulfurés) jouent aussi un rôle important dans la cellule contre une surproduction des ROS (*Tableau I*). Alors qu'une faible production (physiologique) de ROS est nécessaire à la croissance cellulaire, une production excessive cause des dégâts aux composants cellulaires (ADN mitochondrial et nucléaire, ARN, protéines et lipides membranaires), induit des cassures simples et doubles brins de l'ADN et inactive les systèmes de réparation [12-15] (*Tableau II*). Ces dégâts sont responsables des infections et de l'inflammation qui activent les macrophages

Tableau I. Protection des cellules contre le stress oxydatif.**Enzymes****Superoxyde dismutases** : transforment $O_2^\bullet$ en H_2O_2 **Glutathion peroxydases** et **catalases** : transforment H_2O_2 en $H_2O + O_2$ **Composés exogènes****Vitamine E** et **β -carotène** : liposolubles, ils réagissent avec les radicaux libres protégeant les membranes et autres constituants cellulaires**Vitamine C** et **acide urique** : hydrosolubles, ils réagissent avec les radicaux libres dans le cytoplasme**Chélateurs de métaux** : empêchent les métaux de transition, comme le Fe ou le Cu, de catalyser les réactions d'oxydation**Tableau II. ROS et stress oxydatif dans le développement des maladies humaines.**

Maladies	Mécanismes pro-oxydatifs
Cancer	Lésions oxydatives de l'ADN Inactivation des enzymes de réparation de l'ADN
Emphysème pulmonaire	Potentialisation de l'activité protéolytique des protéases des phagocytes
Dégâts tissulaires dans les maladies auto-immunes (arthrite rhumatoïde)	
Maladies cardiovasculaires	Modifications oxydatives du cholestérol LDL Adhésion des phagocytes à l'endothélium vasculaire
Immunosuppression acquise	Inactivation oxydative de l'activité protectrice des lymphocytes B et T et des cellules NK

et les neutrophiles (eux-mêmes producteurs des ROS) et interviennent dans la destruction des micro-organismes pathogènes [16, 17]. La surproduction des ROS, ou un défaut de leur neutralisation, peut conduire à une inflammation chronique et à une altération des tissus normaux, qui sont chez l'homme des facteurs à risque de certains cancers, dont ceux de l'estomac, de l'œsophage ou du foie [18]. Les cancers du poumon ou du côlon sont aussi associés à des inflammations chroniques dues respectivement à une exposition prolongée à l'amiante et à une complication de rectocolite hémorragique [19, 20]. Le développement des cancers par ROS est dû à l'activation des facteurs de transcription et/ou à l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeur. La progression de ces cancers peut être inhibée par la stimulation des signaux pro-apoptotiques

et la mort, de manière sélective, des cellules cancéreuses [21]. Dans les cellules normales, la production d'anions $O_2^{\cdot -}$ est engendrée par la NADPH oxydase cytosolique, alors que dans les cellules cancéreuses, la production d'anions $O_2^{\cdot -}$, plus importante que dans les cellules normales, est engendrée par les complexes I et III de la chaîne respiratoire des mitochondries. Dans les cellules cancéreuses, l'hyperactivité mitochondriale provoque un stress oxydatif permanent qui réduit l'activité des SOD et de la catalase, favorise l'accumulation des ROS, la transformation cellulaire et stimule la croissance des cellules cancéreuses [18, 22-24].

La réaction cellulaire au stress oxydatif dépend essentiellement de l'état redox de la cellule qui diffère selon qu'il s'agisse d'une cellule normale ou cancéreuse et est associée à la surexpression de Mox1 (sous-unité catalytique de la NADPH-oxydase) qui stimule les anions $O_2^{\cdot -}$ [25]. En contrôlant l'homéostasie des ROS (rapport entre la production et la désintoxication), le système redox de la cellule est indispensable à l'activité des facteurs nucléaires de transcription et à la signalisation ambivalente de la prolifération ou de la mort cellulaire [26]. Cette signalisation est, chez les mammifères, sous l'influence de trois sous-groupes de mitogènes activés par des kinases (MAPK) : la kinase ERK, contrôlée par des signaux extracellulaires dont les facteurs de croissance, les cytokines et les esters de phorbol qui jouent un rôle important dans la croissance et la différenciation cellulaire [27, 28], la JNK (*c-jun N-terminal kinases*) et la kinase p38 MAPK qui sont en revanche toutes deux impliquées dans les réponses au stress et à la mort cellulaire [29, 30]. L'effet pro-apoptotique de la JNK résulte probablement de l'inhibition des molécules anti-apoptotiques dont Bcl2 et NF- κ B [31, 32]. Une forte concentration de ROS active, dans les cellules normales, la voie JNK et l'apoptose, alors qu'en présence de faibles concentrations ou de concentrations élevées mais transitoires, c'est la voie ERK qui est activée et qui stimule au contraire la prolifération cellulaire [23, 26]. En revanche, dans des conditions similaires, l'activation de la voie ERK dans les cellules cancéreuses stimule le stress oxydatif, inhibe la croissance et induit la mort cellulaire par apoptose [21, 33].

L'hydroperoxyde (H_2O_2)

L'inhibition de la croissance et la mort des cellules cancéreuses par apoptose sont obtenues par de faibles concentrations de H_2O_2 . La stimulation de la production de glutathion et de la catalase intracellulaire par la N-acétylcystéine (NAC), accroît la concentration de H_2O_2 et stimule la croissance cellulaire. En revanche, la croissance des cellules normales est stimulée par de faibles concentrations de H_2O_2 et inhibée en présence de NAC. En général, il apparaît que les molécules favorisant la production intracellulaire de H_2O_2 ,

stimulent la multiplication des cellules normales, mais inhibent celle des cellules cancéreuses.

La production de H_2O_2 est obtenue non seulement par les SOD qui dismutent les anions $\text{O}_2^\bullet$, mais aussi par les composés qui miment l'activité de la Mn et de la Cu/Zn superoxyde dismutase. Parmi ces composés, le MnTBAP (manganèse [III] 5,10,15,20-acide benzoïque) et le CuDIPS (cuivre [II] 3,5-diisopropylsalicylate), réduisent les concentrations intracellulaires de $\text{O}_2^\bullet$ et augmentent celles du H_2O_2 , dans les cellules normales et cancéreuses. Dans les cellules normales, H_2O_2 est hautement contrôlé par le glutathion (GSH) alors que l'aminotriazole (ATZ), inhibiteur de la catalase, n'a que peu d'effet sur la concentration de H_2O_2 . En revanche, la production de H_2O_2 dans les cellules cancéreuses est, au contraire, contrôlée par l'ATZ et pas par le GSH.

Ainsi, l'initiation de faibles concentrations des ROS par la NADPH-oxydase stimule la production intracellulaire de H_2O_2 et la croissance des cellules normales. En revanche, les ROS, initiés par la chaîne respiratoire des mitochondries, stimulent la croissance des cellules cancéreuses, même à fortes concentrations. Les concentrations intracellulaires de H_2O_2 , qui se situent au seuil de la toxicité, sont contrôlées par la catalase et une faible augmentation conduit les cellules à la mort par apoptose [34].

Des médicaments anticancéreux comme le *cis*-platine ou l'oxalo-platine, stimulent les productions intracellulaires d' $\text{O}_2^\bullet$ et de H_2O_2 (Figure 5). L'activité cytotoxique de l'oxalo-platine est potentialisée par MnTBAP ou CuDIPS

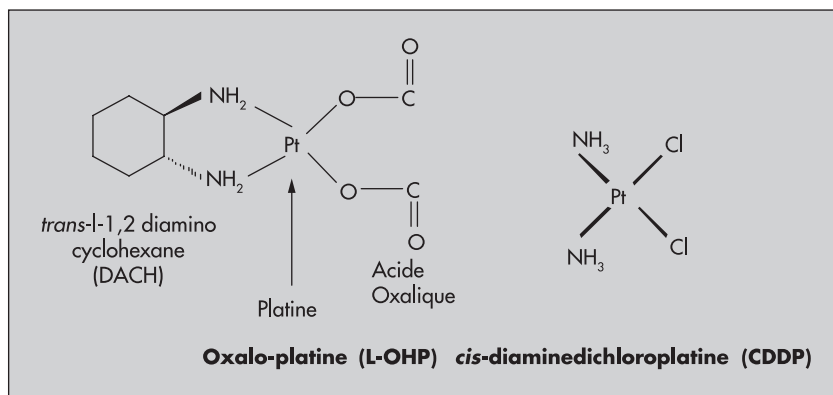


Figure 5. *Cis*-platine et oxalo-platine. L'oxalo-platine, médicament anticancéreux, appartient à la famille des 1,2 diaminocyclohexane platine (DACH), caractérisé par un atome de platine lié à un ligand transporteur (DACH) et à un ligand hydrolysable (acide oxalique).

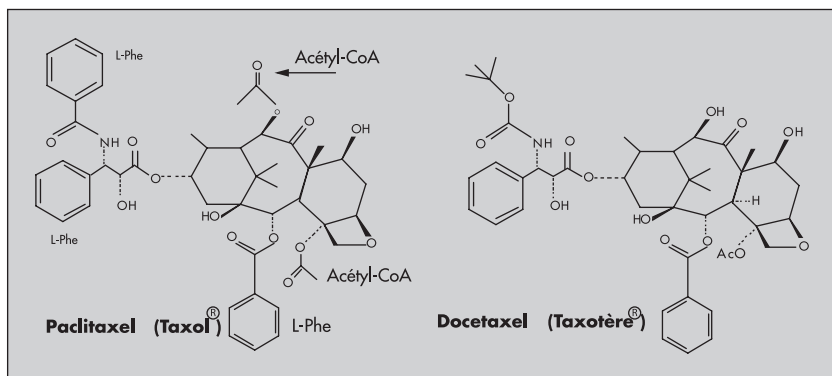


Figure 6. Paclitaxel (Taxol®) et Docetaxel (Taxotère®). Le paclitaxel, médicament anticancéreux (utilisé dans le traitement des cancers de l’ovaire, du sein, de la tête et du cou et des cancers du poumon à petites cellules) est un ester de diterpène isolé en faible quantité (0,01-0,02 %) à partir d’écorce d’if du pacifique (*Taxus brevifolia*). Cependant, le Baccatin III et le 10-désacétyle baccatin III, extraits à partir de feuilles et d’aiguilles de *Taxus bacatta* peuvent être transformés en paclitaxel. En se liant aux microtubules, le paclitaxel est un antimitotique, favorisant l’assemblage avec les tubulines et stabilisant contre la dépolymérisation lors de la division cellulaire. Il résulte du rapport tubuline-microtubule une perturbation des fuseaux mitotiques normaux et un blocage de la prolifération cellulaire. Le paclitaxel se lie aussi à une deuxième cible, une protéine, qui normalement bloque le processus de l’apoptose, et son inhibition permet donc le maintien de l’apoptose. Le Taxotère® est un analogue du paclitaxel produit par une semi-synthèse à partir du 10-désacétyle baccatin III. Comparé au paclitaxel, sa solubilité dans l’eau est plus grande. Cliniquement, il est utilisé dans le traitement des cancers de l’ovaire et du sein.

(mais pas par la catalase), mais décroît en présence de NAC [35, 36]. Le paclitaxel (Figure 6), médicament anticancéreux, stabilisateur des microtubules et activateur du JNK/SAPK, est aussi responsable d’une surproduction des ROS et des dommages causés aux mitochondries [37-39]. Comme pour le *cis*-platine ou l’oxalo-platine, la cytotoxicité du paclitaxel est potentialisée par le MnTBAP ou le CuDIPS tandis que la NAC ou le GSH réduisent cette cytotoxicité. Des expériences réalisées *in vivo* montrent que la croissance des tumeurs du côlon (CT26) ou du foie (Hepa 1.6), implantées chez la souris sont fortement réduites après traitement par l’association oxalo-platine/MnTBAP, CuDIPS ou MnDPDP. En revanche, lorsque ces souris sont traitées par l’association oxalo-platine/NAC, les tumeurs se développent presque aussi rapidement qu’en l’absence de traitement [36].

En conclusion, les ROS, sous-produits du métabolisme de la respiration cellulaire, peuvent, lorsque leur production est en excès, conduire à différentes pathologies, dont les cancers. Le rôle des ROS sur la croissance cellulaire dépend de leur nature, de leur origine subcellulaire et de leur niveau intracellulaire.

Dans les cellules cancéreuses, la concentration de H_2O_2 est à la limite du seuil de toxicité. Ainsi, tout agent qui accroît la concentration intracellulaire de H_2O_2 , conduit à la mort cellulaire par apoptose et réduit la tumeur. Inversement, tout agent qui réduit le niveau intracellulaire de H_2O_2 augmente le développement de la tumeur.

Les produits qui miment l'action de la SOD augmentent les concentrations intracellulaires de H_2O_2 et inhibent la croissance des cellules cancéreuses. Ils pourraient donc être complémentaires d'une chimiothérapie anticancéreuse ; en revanche, les produits qui réduisent les concentrations de H_2O_2 , comme NAC, accélèrent le développement de la tumeur.

Références

1. Halliwell B. Antioxidant defence mechanisms : from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radic Res* 1999 ; 31 : 261-72.
2. Chen Q, Vazquez EJ, Moghaddas S, Hoppel CL, Lesnfsky EJ. Production of reactive oxygen species by mitochondria : central role of complex III. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 36027-31.
3. Richter C, Gogvadze V, Laffranchi R, Schlapbach R, Schweizer M, Suter M, Walter P, Yaffee M. Oxidants in mitochondria : from physiology to diseases. *Biochim Biophys Acta* 1995 ; 1271 : 67-74.
4. Imlay JA, Chin SM, Linn S. Toxic DNA damage by hydrogen peroxide through the Fenton reaction *in vivo* and *in vitro*. *Science* 1988 ; 240 : 640-2.
5. Dizdaroglu M, Rao G, Halliwell B, Gajewski E. Damage to the DNA bases in mammalian chromatin by hydrogen peroxide in the presence of ferric and cupric ions. *Arch Biochem Biophys* 1991 ; 285 : 317-24.
6. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases : roles, tolls, and controls. *Cell* 1994 ; 78 : 915-8.
7. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite : implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 1620-4.
8. Marklund SL, Westman NG, Lundgren E, Roos G. Copper- and zinc-containing superoxide dismutase, manganese-containing superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and neoplastic human cell lines and normal human tissues. *Cancer Res* 1982 ; 42 : 1955-61.
9. McCord JM, Edeas MA. SOD oxidative stress and human pathologies : a brief history and a future vision. *Biomed Pharmacother* 2005 ; 59 : 139.
10. Tapiero H. *Les oligo-éléments : prévention des maladies humaines*. Collection Science et Biomédecine. Paris : Éditions EDK, 2005.
11. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. *Acides gras, acides aminés et peptides : prévention des maladies humaines*. Collection Science et Biomédecine. Paris : Éditions EDK, 2006.

12. Ames BN. Endogenous oxidative DNA damage, aging, and cancer. *Free Radic Res Commun* 1989 ; 7 : 121-8.
13. Bergamini CM, Gambetti S, Dondi A, Cervellati C. Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage. *Curr Pharm Des* 2004 ; 10 : 1611-26.
14. Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, Salsman S, Floyd RA. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radic Biol Med* 2000 ; 28 : 1456-62.
15. Williams GM, Jeffrey AM. Oxidative DNA damage : endogenous and chemically induced. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000 ; 32 : 283-92.
16. Ohshima H, Tatemichi M, Sawa T. Chemical basis of inflammation-induced carcinogenesis. *Arch Biochem Biophys* 2003 ; 417 : 3-11.
17. Shacter E, Beecham EJ, Covey JM, Kohn KW, Potter M. Activated neutrophils induce prolonged DNA damage in neighboring cells. *Carcinogenesis* 1988 ; 9 : 2297-304.
18. Toyokuni S, Okamoto K, Yodoi J, Hiai H. Persistent oxidative stress in cancer. *FEBS Lett* 1995 ; 358 : 1-3.
19. Itzkowitz S, HYio X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease : the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004 ; 287 : G7-17.
20. Mossman BT, Bignon J, Corn M, Seaton A, Gee JB. Asbestos : scientific developments and implications for public policy. *Science* 1990 ; 247 : 294-301.
21. Benhar M, Dalyot I, Engelberg D, Levitzki A. Enhanced ROS production in oncogenically transformed cells potentiates c-Jun N-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase activation and sensitization to genotoxic stress. *Mol Cell Biol* 2001 ; 21 : 6913-26.
22. Behrend L, Henderson G, Zwacka RM. Reactive oxygen species in oncogenic transformation. *Biochem Soc Trans* 2003 ; 31 : 1441-4.
23. Burdon RH. Superoxide and hydrogen peroxide in relation to mammalian cell proliferation. *Free Radic Biol Med* 1995 ; 18 : 775-94.
24. Szatrowski TP, Nathan CF. Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells. *Cancer Res* 1991 ; 51 : 794-8.
25. Suh YA, Arnold RS, Lassegue B, Shi J, Xu X, Sorescu D, Chung AB, Griendling KK, Lambeth JD. Cell transformation by the superoxide-generating oxidase Mox1. *Nature* 1999 ; 401 : 79-82.
26. Kamata H, Hirata H. Redox regulation of cellular signalling. *Cell Signal* 1999 ; 11 : 1-14.
27. Johnson GL, Vaillancourt RR. Sequential protein kinase reactions controlling cell growth and differentiation. *Curr Opin Cell Biol* 1994 ; 6 : 230-8.
28. Robinson MJ, Cobb MH. Mitogen-activated protein kinase pathways. *Curr Opin Cell Biol* 1997 ; 9 : 180-6.
29. Davis RJ. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell* 2000 ; 103 : 239-52.
30. Kyriakis JM, Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. *Physiol Rev* 2001 ; 81 : 807-69.
31. Baichwal VR, Baeuerle PA. Activate NF-kappa B or die ? *Curr Biol* 1997 ; 7 : R94-6.
32. Lei K, Davis RJ. JNK phosphorylation of Bim-related members of the Bcl2 family induces Bax-dependent apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 2432-7.
33. Gupta A, Rosenberger SF, Bowden GT. Increased ROS levels contribute to elevated transcription factor and MAP kinase activities in malignantly progressed mouse keratinocyte cell lines. *Carcinogenesis* 1999 ; 20 : 2063-73.
34. Klebanoff SJ. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995 ; 267 : 1456-62.

35. Godbout JP, Pesavento J, Hartman ME, Manson SR, Freund GG. Methylglyoxal enhances cisplatin-induced cytotoxicity by activating protein kinase Cdelta. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 2554-61.
36. Nicco C, Laurent A, Chereau C, Weill B, Batteux F. Differential modulation of normal and tumor cell proliferation by reactive oxygen species. *Biomed Pharmacother* 2005 ; 59 : 169-74.
37. Chen YR, Tan TH. The c-Jun N-terminal kinase pathway and apoptotic signaling. *Int J Oncol* 2000 ; 16 : 651-62.
38. Schiff PB, Horwitz SB. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980 ; 77 : 1561-5.
39. Varbiro G, Veres B, Gallyas F Jr, Sumegi B. Direct effect of Taxol on free radical formation and mitochondrial permeability transition. *Free Radic Biol Med* 2001 ; 31 : 548-58.

Achevé d'imprimer par Corlet Numérique - 14110 Condé-Sur-Noireau
N° d'imprimeur : 45666 - Dépôt légal : décembre 2007 - *Imprimé en France*