

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU



FACULTÉ DES SCIENCES AGRONOMIQUES ET DES SCIENCES
BIOLOGIQUES

DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE - MICROBIOLOGIE

MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : Biochimie

Option : Biochimie appliquée

Thème

**Revue bibliographique sur les mécanismes de résistance des
cellules tumorales aux anticancéreux**

Réalisé par :

HADJ MOHAND Meriem.

Encadré par :

DERMECHE Samia.

Devant le jury composé de :

Président : Mme MESSAOUDI D.

MCB à l'UMMTO.

Promotrice : M^{lle} DERMECHE S.

MCB à l'UMMTO.

Examinatrice : M^{me} ISSELNANE S.

MAA à l'UMMTO.

Année 2020-2021.

REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS

Avant tout, je commencerai par remercier Dieu, le Tout Puissant, de m'avoir aidé et donné la volonté et la patience à mener à bien ce travail.

Un très grand merci à ma promotrice **M^{lle} DERMECHE**. Maitre de conférences classe B.

Je rends un vibrant hommage aux membres du jury de ce mémoire qui ont accepté de juger ce travail :

Un merci particulier au président de jury, **Mme MESSAOUDI D.** Maitre de conférences classe B, de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Je remercie aussi **M^{me} ISSELNANE S.** Maitre-assistante, qui a accepté d'examiner et d'évaluer ce travail.

Enfin, je tiens à remercier tous ceux, de près ou de loin, qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Résumé

La résistance aux anticancéreux est un problème majeur de la chimiothérapie, cela est dû à la réduction de l'efficacité des agents chimio-thérapeutiques résultant d'une rechute ou d'une progression tumorale. Elle peut être de nature intrinsèque ou acquise contrôlée par divers facteurs, ce qui a donné naissance à divers mécanismes de résistance.

La multi-résistance aux médicaments est l'un des mécanismes de résistance basé sur l'efflux de médicaments à l'aide de récepteurs appelés ABC « ATP-Binding Cassette » transporteurs à cassettes liant l'ATP. Il s'agit principalement de la P-glycoprotéine (P-gp), la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), les protéines de résistance à multiples médicaments MRP1 et MRP2. Ces derniers ont approximativement la même structure, chacun de ces récepteurs est exprimé avec des taux distincts dans des tissus différents, spécifiques aux substrats transportés. Cependant, au niveau des cellules tumorales ces protéines sont surexprimées. Plusieurs tentatives de limitation de ces protéines ont été menées par le biais de l'étude de l'effet de nombreux inhibiteurs dont plusieurs s'avèrent malheureusement toxiques. En revanche, l'utilisation des exosomes est une approche prometteuse de thérapies anti-cancéreuse. Par ailleurs, les exosomes sont aussi impliqués dans la résistance aux anticancéreux médiée par divers mécanismes.

Les travaux scientifiques montrent que les exosomes paraient aider à la répression de la résistance par leur utilisation comme un moyen fonctionnel d'administration de médicaments, parce qu'ils sont non toxiques, non immunogènes et peuvent cibler des cellules et des tissus spécifiques.

Mots Clés : Cancer/Anticancéreux/Résistance/Multi-résistance/ Exosomes

Abstract

Anticancer drug resistance is a major problem in chemotherapy, due to reduction in the chemotherapeutics efficiency, resulting in relapse or tumor progression. Some tumours are intrinsically resistant to certain drugs, whereas others can acquire resistance after treatment and can also be controlled by various factors. This has given rise to various resistance mechanisms.

The multidrug resistance (MDR) mechanism is based on the drug efflux through receptors called ATP-Binding Cassette (ABC) transporters. These are mainly P-glycoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), multidrug resistance proteins MRP1 and MRP2. These have approximately the same structure, each receptor being expressed at distinct levels in different tissues, and are specific to the substrates transported. However, in tumor cells these proteins are overexpressed. In this regard, several attempts have been made to limit these proteins activity by using inhibitors many of which unfortunately, are toxic.

Exosomes are also involved in anti-cancer drug resistance by being mediated through various mechanisms. Recent studies have shown that exosomes seem to help in resistance suppression through their use as a functional drug delivering system, because they are non-toxic, non-immunogenic and can target specific cells and tissues hence, the use of exosomes is a promising approach for cancer therapy.

Keywords: Cancer/Anticancer drugs/Resistance/Multi drug resistance/Exosomes

Sommaire

Sommaire

Résumé	6
Sommaire	9
Liste des abréviations	12
Liste des figures.....	13
List des tableaux.....	14
Introduction générale.....	16
1 La chimiothérapie.....	18
1.1 Agents anticancéreux	18
1.2 Mode d'action des agents chimiothérapeutiques.....	18
2 Mécanismes de résistance aux anticancéreux	20
2.1 Altération de la cible	23
2.2 Altération des mécanismes de réparation de l'ADN (résistance directe).....	23
2.3 Altération des fonctions cellulaires entraînant indirectement une résistance.....	24
2.3.1 L'autophagie ou macro-autophagie	24
2.3.2 Altération de l'apoptose	25
2.4 Transport et métabolisme cellulaire	25
2.4.1 Efflux cellulaire.....	25
2.4.2 Inactivation des médicaments	25
2.5 Les cellules souches cancéreuses (résistance intrinsèque).....	26
2.6 Adaptation cellulaire	27
2.6.1 Les oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeurs.....	27
2.6.2 Activation de voies de signalisation pro-survie	27
2.7 Microenvironnement tumoral.....	27
3 Multirésistance aux médicaments anticancéreux « Multi-drug resistance » (MDR)	28
3.1 Les transporteurs ABC	28
3.1.1 Propriétés des transporteurs ABC en physiologie humaine	28

3.1.2	Principe de fonctionnement des transporteurs ABC et leur structure	30
3.2	P-glycoprotéines	32
3.2.1	Structure de la P-gp	33
3.2.2	Mécanisme de transport de la P-gp	34
3.2.3	Facteurs régulateurs de l'expression de P-gp	35
3.3	Protéine de résistance à multiples médicaments MRP1	35
3.3.1	Structure de MRP1	36
3.3.2	Niveaux d'expression de la MRP1 et résistance aux anti-cancéreux	37
3.3.3	Mécanisme de transport de MRP1	38
3.3.4	Facteurs régulateurs de l'expression de la MRP1	39
3.4	Protéine de résistance aux multiples médicaments MRP2 ou ABCC2	40
3.5	Protéine de résistance du cancer du sein BCRP « Breast Cancer Resistance Protein »	
	41	
3.5.1	Structure de la BCRP	42
3.5.2	Niveaux d'expression de la BCRP	43
3.5.3	Mécanisme de transport proposé par TAYLOR <i>et al.</i> (2017)	44
3.5.4	Les facteurs influençant l'expression de la BCRP	45
3.5.5	Inhibiteurs des transporteurs P-gp, MRP2 et BCRP.	46
4	Les exosomes	47
4.1	Structure et composition	47
4.1.1	Protéines	48
4.1.2	Lipides	48
4.1.3	Acides nucléiques	48
4.2	Biogenèse des exosomes	49
4.3	Rôles biologiques des exosomes	50
4.4	Rôle des exosomes dans la malignité du cancer	51
4.5	Mécanismes de résistance aux anticancéreux médiés par les exosomes	56

4.5.1	Contribution de la cargaison d'exosomes dans les mécanismes de chimiorésistance	58
4.5.2	Exosomes et résistance aux médicaments médiée par les cellules souches cancéreuses	63
4.5.3	Rôle des exosomes dans la dérégulation de l'expression des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeurs	64
4.5.4	Exosomes et résistance aux immunothérapies	65
4.5.5	Exosomes et résistance aux médicaments induite par l'autophagie	66
4.5.6	Rôle de l'acidité du microenvironnement tumoral dans chimiorésistance médiée par les exosomes	67
5	Conclusion	70
6	Références bibliographiques	71

Liste des abréviations

ABC : « ATP-Binding Cassette » Transporteurs à cassettes liant l'ATP.

ARNnc : longs ARN non codants.

BCRP, ABCG2 : la protéine de résistance du cancer du sein.

BHE : barrière hémato-encéphalique.

CAF : fibroblastes associés au cancer.

Canal TrpC5 : récepteur canal transitoire potentiel 5 « transient receptor potential channel 5 ».

CSC : Cellules souches cancéreuses.

EE : endosome précoce « Early Endosome ».

GSH : glutathion.

HER2 : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain.

ILV : vésicules intraluminales « Intraluminal vesicals ».

IPP : inhibiteur de pompe à protons

Protéine ATG5 : « autophagy-related 5 » .protéine 5 lié à l'autophagie

Protéine XRCC4 : X-ray repair cross complementing 4.

LCR : liquide céphalo-rachidien.

5-FU : 5-fluorouracil.

MDR : « Multi-drug resistance » multi-résistance aux médicaments anticancéreux.

MET : microenvironnement tumoral.

miARN : micro ARN.

MRP1, ABCC1 : la protéine de résistance à multiple médicaments 1.

MVB : endosomes multivésiculaires /les corps multivésiculaires « Multi-Vesicular Bodies ».

NBD : domaine de liaison aux nucléotides « nucleotide binding domain ».

NSCLC : Le cancer du poumon non à petites cellules « non-small cell lung cancer ».

P-gp ou ABCB1 : la glycoprotéine P.

pHe : pH extracellulaire.

TEM : transition épithélio-mésenchymateuse.

TKI : inhibiteurs de tyrosine kinase.

DTM : domaines transmembranaires.

TMZ : temozolomide.

TSG : gènes suppresseurs de tumeurs.

ZM : gène de fusion oncogène PTPRZ1-MET.

Liste des figures

Figure 1 Quelques mécanismes pouvant activer ou promouvoir la résistance directe ou indirecte aux médicaments dans les cellules cancéreuses humaines.....	22
Figure 2 Le processus d'autophagie divisé en cinq étapes distinctes.	24
Figure 3 Fonctionnement des transporteurs ABC.	31
Figure 4 Présentation schématique de la structure des domaines des transporteurs ABC : P-gp, BCRP et MRP1.	31
Figure 5 Positionnement des différents motifs présents sur les NBDs.	31
Figure 6 Structures de la P-gp de souris obtenue par l'imagerie de transmission des rayons X.	33
Figure 7 Mécanisme de libération du médicament via les transporteurs ABC à l'extérieur de la cellule.	34
Figure 8 Topologie du transporteur MRP1.	36
Figure 9 Cycle de transport de la protéine 1 associée à la résistance aux multiples médicaments (MRP1).....	39
Figure 10 Représentation de modèle BCRP donné par l'outil Modeller.....	42
Figure 11 Mécanisme de transport de la BCRP.	44
Figure 12 Structure représentative des exosomes chargés de cargaison.	47
Figure 13 Résumé de la structure générale, la composition et la biogenèse des exosomes. ...	49
Figure 14 Résumé des fonctions médiées par les exosomes d'origine tumorale.....	51
Figure 15 Mécanismes de résistance aux médicaments anticancéreux médiés par les exosomes.	57
Figure 16 Transmission des exosomes chargés entre la cellule donneuse et la cellule receveuse	58
Figure 17 Cargo exosomal agissant comme médiateur de la résistance à la thérapie.....	59
Figure 18 Les exosomes induisent un phénotype semblable à celui des cellules souches cancéreuses dans les cellules tumorales par la TEM.....	64
Figure 19 Rôle des exosomes dans le microenvironnement tumoral.....	67

List des tableaux

Tableau 1. Gènes transporteurs de la famille ABC humains	29
Tableau 2. Inhibiteurs des transporteurs P-gp, MRP2 et BCRP.	46
Tableau 3. Effets fonctionnels de quelques molécules bioactives exosomales dans le développement du cancer.	53
Tableau 4. Quelques molécules d'acides nucléiques exosomales impliquées dans le développement de la résistance aux médicaments dans le cancer.....	60

Introduction

Introduction générale

Le cancer est l'un des préoccupations majeure de la santé public, classé la seconde cause de la mort à l'échelle internationale (PÉREZ-HERRERO et FERNANDEZ-MEDARDE, 2015). Il est à l'origine de la prolifération incontrôlée des cellules anormales et l'altération de l'ADN génomique, lesquels sont les caractéristiques des cellules cancéreuses (MACCONAILL et GARRAWAY, 2010). Sa progression repose sur la détérioration des processus biologiques des cellules saines conduisant à l'invasion des autres tissus adjacents et des métastases dans les tissus distants (GOLDENBERG, 1999).

Cette maladie peut être soignée par diverses thérapies tel que la chirurgie, la chimiothérapie, les thérapies ciblées, la radiothérapie, etc. Néanmoins la chimiothérapie est le traitement le plus utilisé, un traitement systémique capable d'éradiquer les cellules cancéreuses même celles résultantes des métastases. Cependant, les agents chimiothérapeutiques utilisés devient moins efficaces à cause de développement d'une résistance chez les cellules cancéreuses.

la résistance aux médicaments est un phénomène bien connu. Elle est définie comme la réduction de l'efficacité et de la puissance des médicaments à produire des mérites thérapeutiques, ce qui constitue un obstacle majeur dans le traitement des maladies comme le cancer (NIKOLAOU *et al.*, 2018).

Certainement la résistance aux anticancéreux est la principale cause de la progression du cancer conduisant à la mort du patient. Alors de toute évidence, si la résistance aux médicaments pouvait être surmontée, l'impact sur la survie serait très important (LONGLEY et JOHNSTON, 2005). Donc, il est nécessaire d'effectuer des études sur les mécanismes de résistance et d'investiguer les insensibilités des cellules malignes à la chimiothérapie.

Cette revue bibliographique regroupe les mécanismes de résistance des cellules tumorales aux agents anticancéreux organisés en trois parties :

- Les généralités sur les différent mécanismes de résistance ;
- La multi-résistance aux médicaments (MDR) ;
- Les exosomes.

Revue bibliographique

1 La chimiothérapie

La chimiothérapie est l'un des principaux modes de traitement du cancer (LIU, 2009). Utilisée pour la première fois pour traiter le lymphome avancé à la fin des années 1940, après la découverte du gaz moutarde qui provoquait la leucopénie (OSIECKI, 2002 ; MACCORMICK, 2006). Peu de temps après la seconde guerre mondiale, il a été décelé que l'acide folique stimulant la prolifération des cellules de leucémie lymphoblastique aiguë et qu'il existait des analogues antagonistes de cet acide. Le premier antagoniste utilisé est l'aminoptérine puis l'améthoptérine connue sous le nom de méthotrexate. Ils induisaient la rémission chez les enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (BERTINO, 2009).

1.1 Agents anticancéreux

Le traitement du cancer est ciblé sur son potentiel de prolifération et sa capacité à métastaser, par conséquent la majorité des agents chimiothérapeutiques tirent parti du fait que les cellules cancéreuses se divisent rapidement (SAGAR *et al.*, 2007). Les médicaments anticancéreux peuvent être divisés en plusieurs catégories selon différents critères tels que leur mode d'action, structure chimique et leur corrélation avec un autre médicament.

Les catégories les plus importantes comprennent (LAMSON et BRIGNALL, 1999 ; WU, 2006) :

- les agents alkylants ; (cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, busulfan) ;
- les antimétabolites (p. ex., 5-fluorouracile, capécitabine, méthotrexate, gemcitabine) ;
- les antibiotiques antitumoraux (topotécan, irinotécan, étoposide, téniposide) ;
- les inhibiteurs mitotiques (paclitaxel, docétaxel, vinblastine, vincristine).

1.2 Mode d'action des agents chimiothérapeutiques

Par définition, le traitement de la chimiothérapie doit interférer avec le programme biochimique impliqué dans la réplication et la mort cellulaire sélective (OSIECKI, 2002). De nombreux agents chimiothérapeutiques exploités tuent les cellules cancéreuses par oxydation via la production d'espèces réactives de l'oxygène et l'induction de l'apoptose ou de la nécrose des cellules tumorales (OSIECKI, 2002 ; HOWES, 2009 ; MA *et al.*, 2009). D'autres agissent sur divers composants du métabolisme cellulaire influençant les activités de différentes enzymes nécessaires à la division cellulaire.

➤ **Agents alkylants**

L'effet chimiothérapeutique et cytotoxique est obtenu par l'alkylation d'azote en position 7 de la guanine dans l'ADN et la formation des liaisons covalentes avec les groupes amine, carboxyle, sulfhydryle et phosphate des molécules ; ce qui altère le fonctionnement de la cellule (MALHOTRA *et al.*, 2003) ;

➤ **Antimétabolites**

Ils interfèrent avec la biosynthèse des acides nucléiques en remplaçant les nucléotides normaux d'ADN/ARN. Par conséquent, ils endommagent les cellules en prolifération pendant la phase de la synthèse et de la mitose (CHAULIN *et al.*, 2020) ;

➤ **Antibiotiques antitumoraux**

Ils agissent en se liant à l'ADN et en empêchant la synthèse d'ARN (acide ribonucléique), qui est une étape clé dans la synthèse protéique (ANONYME 1) ;

➤ **Inhibiteurs mitotiques**

La plupart des composés utilisés en clinique ciblent les tubulines étant des éléments de base des microtubules, afin d'altérer le fonctionnement normal des fuseaux mitotiques. Ces derniers permettent la migration des chromatides lors de la division cellulaire des cellules eucaryotes (JIANG *et al.*, 2006).

2 Mécanismes de résistance aux anticancéreux

La résistance aux médicaments anticancéreux peut être classée en deux classes principales, la résistance intrinsèque (préexistante) et la résistance acquise (FU-SHING LIU, 2009 ; LAPENSEE *et al.*, 2009 ; T. BANSAL *et al.*, 2009 ; SAMADI *et al.*, 2016).

Concernant la résistance intrinsèque aux médicaments peut être induite par des facteurs, tel que la présence des cellules souches cancéreuses résistantes préexistantes dans la masse tumorale avant toute exposition au médicament (MANSOORI *et al.*, 2017). Quant à la résistance acquise ou la multirésistance aux médicaments (MDR) est une évolution lente et progressive. Il s'agit d'un processus qui force les cellules tumorales à subir des mutations génétiques ou des changements épigénétiques au cours du traitement ce qui entraîne un phénotype de résistance aux médicaments (LIPPERT *et al.*, 2008).

La résistance acquise peut être attribuée à :

- la diminution de la concentration intracellulaire d'agents chimiothérapeutiques ; augmentation d'efflux de médicaments, une diminution d'afflux de médicaments (LONGLEY et JOHNSTON, 2005) ;

- Inactivation du médicament ou altération de la cible médicamenteuse (LONGLEY et JOHNSTON, 2005) ;

- l'altération de l'expression des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeurs (LONGLEY et JOHNSTON, 2005) ;

- traitement des dommages induits par la molécule médicamenteuse et l'amélioration de la réparation des dommages à l'ADN (LONGLEY et JOHNSTON, 2005) ;

- la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) (WU *et al.*, 2014) ;

- l'autophagie (WU *et al.*, 2014 ; ZHENG *et al.*, 2017) ;

- un microenvironnement très acide des tumeurs (PILLAI *et al.*, 2019) (figure 1).

Il a été constaté que la résistance aux médicaments, qu'elle soit intrinsèque ou acquise, entraîne un échec thérapeutique chez plus de 90 % des patients atteints d'un cancer métastatique, et les cellules tumorales micro-métastatiques résistantes peuvent également réduire l'efficacité de la chimiothérapie dans le cadre d'un traitement adjuvant (LONGLEY et JOHNSTON, 2005). L'échec du traitement antitumoral n'est pas lié uniquement à la résistance cellulaire mais aussi à la pharmacocinétique d'un médicament, c'est-à-dire à l'incapacité d'un médicament à atteindre la cellule en quantités adéquates et sous une forme active (STAVROVSKAYA, 2000).

La figure 1 montre quelques mécanismes pouvant activer ou promouvoir la résistance directe ou indirecte aux médicaments dans les cellules cancéreuses humaines. Ces mécanismes

peuvent agir indépendamment ou en combinaison et par diverses voies de transduction des signaux (GENEVIEVE, 2014).

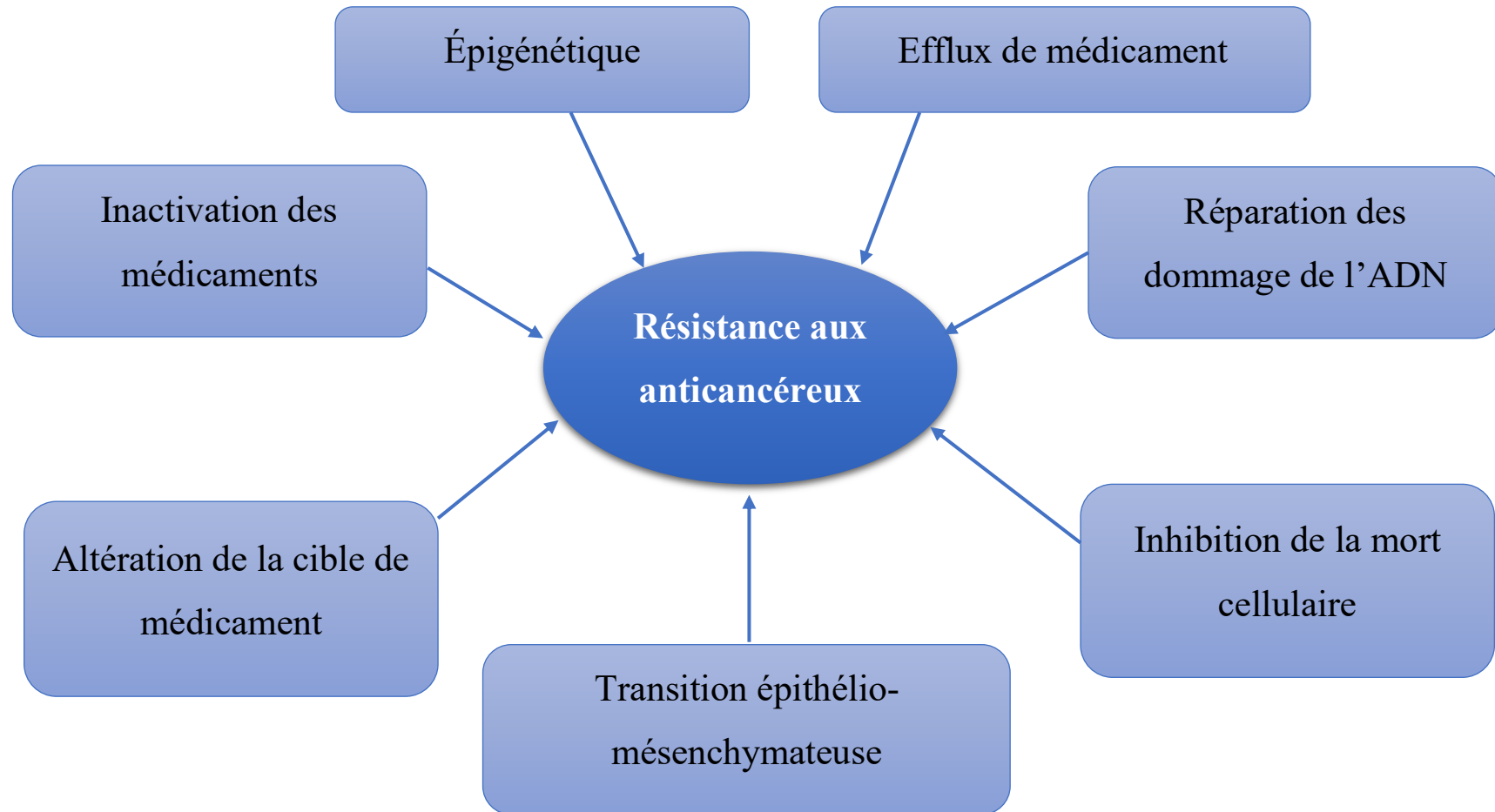


Figure 1. Quelques mécanismes pouvant activer ou promouvoir la résistance directe ou indirecte aux médicaments dans les cellules cancéreuses humaines (GENEVIEVE, 2014).

2.1 Altération de la cible

Sachant que l'effet thérapeutique du médicament dépend de la cible, la modification de cette dernière, par des mutations ou changements des niveaux d'expression, influence sur la réponse d'un agent thérapeutique (JONES *et al.*, 2009).

À titre d'exemple, la doxorubicine est le traitement des tumeurs solides qui inhibe la topoisomérase II. Cependant, les mutations de cette dernière dans les cellules cancéreuses altèrent l'effet du traitement utilisé (HOUSMAN *et al.*, 2014).

2.2 Altération des mécanismes de réparation de l'ADN (résistance directe)

• Réponse aux dommages de l'ADN provoqués par les agents chimiothérapeutiques

La plupart des agents chimiothérapeutiques, y compris les médicaments à base de platine, le 5-FU (5-fluorouracil) et le TMZ (temozolomide), ciblent les cellules tumorales en induisant des dommages à l'ADN. Ces effets peuvent initier une variété de voies de signalisation appelées réponse aux dommages de l'ADN (DDR) (OCONNOR, 2015). Ces dernières comprennent la détection des lésions de l'ADN, la transduction du signal, l'activation des points de contrôle du cycle cellulaire et la réparation d'ADN ; lesquelles peuvent provoquer une résistance aux agents cliniques endommageant l'ADN en augmentant la réparation de l'ADN (TIAN *et al.*, 2015).

Il a été démontré que la protéine XRCC4 « X-ray repair cross complementing 4 », qui est un facteur majeur pour la réparation des cassures double brin, est liée à la résistance au TMZ dans les cellules tumorales (MOSTAFAZADEH *et al.*, 2021).

2.3 Altération des fonctions cellulaires entraînant indirectement une résistance

2.3.1 L'autophagie ou macro-autophagie

C'est un mécanisme catabolique hautement conservé pour la destruction et le recyclage des composants cellulaires redondants ou dysfonctionnels, dans lequel une vésicule membranaire à double couche spécialisée appelée autophagosome se forme autour du constituant cellulaire inutile ou de l'agent pathogène intracellulaire, qui finit par fusionner avec le lysosome pour dégrader le matériel confisqué (Figure 2). Les étapes se résument en : initiation, nucléation, expansion et élongation, fermeture et fusion, et dégradation de la cargaison (SMITH et MACLEOD 2019).

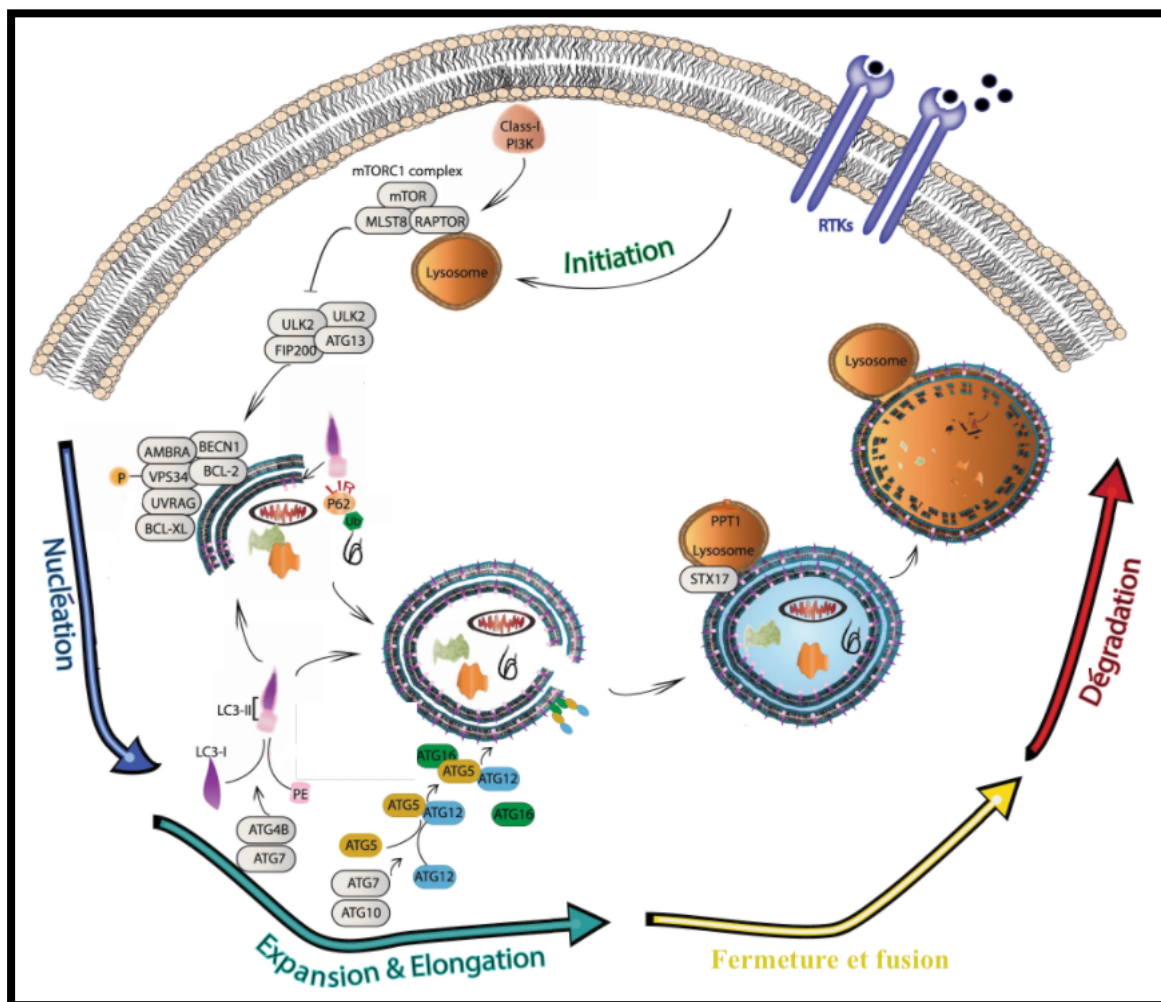


Figure 2. Processus d'autophagie divisé en cinq étapes distinctes (LEVY *et al.*, 2020).

2.3.2 Altération de l'apoptose

La régulation à la hausse des gènes anti-apoptotiques et la régulation à la baisse des gènes pré-apoptotiques dans les cellules tumorales sont associées à une résistance accrue à la chimiothérapie (HIGGINS, 1992).

2.4 Transport et métabolisme cellulaire

2.4.1 Efflux cellulaire

L'augmentation de l'efflux des agents chimiothérapeutiques conduisant à une diminution de la concentration intracellulaire du médicament, est considérée comme la principale cause de résistance aux médicaments du cancer (WANG *et al.*, 2019). Et se fait par plusieurs mécanismes parmi lesquels :

- La sécrétion d'exosomes afin d'encapsuler les agents chimiothérapeutiques et de leurs métabolites et les éliminer de la cellule (SHEDDEN *et al.*, 2003) ;
- La surexpression des pompes à efflux de (P-gp, MRP-1, et BCRP) (LUCIANI *et al.* 2002 ; MARIN *et al.* 2018).

2.4.2 Inactivation des médicaments

Certains médicaments sont activés grâce aux interactions avec les protéines. De ce fait, les cellules cancéreuses deviennent résistantes lorsqu'elles réduisent l'activité du médicament (DRUKER *et al.*, 2001). Tel que la famille de la glutathion S-transférase, qui sont des enzymes participant à la détoxification des médicaments et des molécules ionisantes dans la cellule. Par conséquent, elles augmentent la résistance aux médicaments dans les cellules cancéreuses directement par la détoxification d'agents anticancéreux ou indirectement par l'inhibition de la voie des protéines kinases (MANSOORI *et al.*, 2017).

Chez les cellules cancéreuses ces glutathion S-transférase sont surexprimés, en réduisant les dommages et le taux de létalité des médicaments utilisés. De même, elles sont associées à l'augmentation de la résistance à l'apoptose (MANSOORI *et al.*, 2017).

2.5 Les cellules souches cancéreuses (résistance intrinsèque)

Les cellules souches cancéreuses (CSC), un petit sous-ensemble de cellules d'origine des cellules cancéreuses qui sont des cellules différenciées, mais elles ont acquis les caractéristiques des cellules souches par reprogrammation et dédifférenciation (FRIEDMANN-MORVINSKI et VERMA, 2014).

Les CSC sont caractérisés par :

- La surexpression des transporteurs d'efflux de médicaments comme P-gp, BCRP et d'autres gènes liés à la chimiorésistance (SMITH et MACLEOD 2019) ;
- L'auto-renouveaulement et la multi-différenciation (MOSTAFAZADEH *et al.*, 2021) ;
- La dormance cellulaire qui maintient les cellules dans la phase G0 du cycle cellulaire, mais restent capables de se diviser en réponse à la stimulation mitotique (STEINBICHLER *et al.*, 2019) ;
- La capacité de s'échapper de la thérapie (STEINBICHLER *et al.*, 2019) ;
- Une longue durée de vie ;
- La résistance aux médicaments et aux toxines grâce à l'expression de transporteurs d'efflux de médicaments ;
- La niche vasculaire ;
- La stabilité hypoxique ;
- La résistance à l'apoptose ;
- L'amélioration de l'activité des enzymes de réparation d'ADN (PAL *et al.*, 2016 ; DEANM, 2005).

En plus de la résistance intrinsèque aux agents chimiothérapeutiques, ces CSC jouent un rôle essentiel dans l'initiation et la progression tumorale (MOSTAFAZADEH *et al.*, 2021). Ainsi dans la rechute tumorale et les métastases (KIBRIA *et al.*, 2014 ; PRIETO-VILA *et al.*, 2017).

2.6 Adaptation cellulaire

2.6.1 Les oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeurs

Les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs (GST) sont deux grandes classes de gènes qui jouent un rôle crucial dans l'oncogenèse par des mécanismes opposés. Les protéines codées par les oncogènes (oncoprotéines) favorisent la croissance cellulaire tumorales tandis que les GST codent pour les protéines inhibant la survie des cellules malignes. Plusieurs rapports ont indiqué que les GST et les oncogènes sont d'importants médiateurs de la résistance aux médicaments (XU J-H *et al.*, 2016).

2.6.2 Activation de voies de signalisation pro-survie

Ces voies sont impliquées dans plusieurs cancers. Elles permettent de transmettre un message à l'intérieur d'une cellule pour moduler la pro-survie afin de prolonger la durée de vie de la cellule.

Des études ont mis en évidence le rôle de l'activation des voies de signalisation de pro-survie qui servent à réguler positivement le ligand PD-L1 « Programmed death-ligand 1 » (ligand 1 de la mort programmé) dans les cellules cancéreuses. Les résultats montrent que ces voies de signalisation sont un mécanisme commun par lequel les cellules cancéreuses luttent contre le système immunitaire (JIAN *et al.*, 2013 ; SONG *et al.*, 2013 ; MITTENDORF *et al.*, 2014).

2.7 Microenvironnement tumoral

Le pH du MET *in vivo* est légèrement acide (6.5 – 7.1) par rapport au tissu normal dans des conditions physiologiques (7.2 – 7.4), ce qui est un phénotype commun pratiquement à toutes les tumeurs et est lié directement à la malignité tumorale (PILLAI *et al.*, 2019). L'abaissement du pH extracellulaire est dû à l'augmentation du métabolisme du glucose, la production et l'excrétion élevé des protons H⁺ (SCHORNACK et GILLIES 2003).

La diminution du pH extracellulaire induit une pression sélective des cellules tumorales et ce, en favorisant la résistance aux médicaments anticancéreux (FAIS *et al.*, 2014) via l'augmentation de la sécrétion d'exosomes, un phénomènes communs associés à cette sélection (LOGOZZI *et al.*, 2020).

3 Multirésistance aux médicaments anticancéreux « Multi-drug resistance » (MDR)

La résistance à plusieurs médicaments anticancéreux (MDR) est définie comme la capacité des cellules cancéreuses à survivre contre un large éventail de médicaments anticancéreux (ZAHREDDINE et BORDEN, 2013). Le mécanisme MDR est développé par une libération accrue du médicament à l'extérieur des cellules connu sous le nom d'efflux de médicaments. Par conséquent, l'absorption du médicament est réduite dans ces dernières en diminuant ainsi l'efficacité de l'agent thérapeutique (SAMPATH *et al.*, 2006).

Bien que cet efflux soit un processus physiologique normal, il s'agit également d'un mécanisme connu de résistance aux médicaments dans les cellules cancéreuses. Ce phénomène repose sur les transporteurs membranaires appelés transporteurs « ATP-Binding Cassette » (ABC). Ces derniers sont des pompes transmembranaires présentes non seulement dans les cellules humaines, mais dans toutes les espèces existantes, pour but de transporter une variété de substances à travers la membrane cellulaire.

3.1 Les transporteurs ABC

3.1.1 Propriétés des transporteurs ABC en physiologie humaine

La superfamille ABC représente l'une des plus grandes familles de protéines biologiques, comprenant 49 gènes ABC identifiés dans le génome humain (DEAN *et al.*, 2001 ; VASILIOU *et al.*, 2009). Comme rapporté par SUNU *et al.* (2020), cette superfamille est subdivisée en sept groupes distincts notés ABCA, ABCB...jusqu'à ABCG (tableau1). Actuellement au moins 15 transporteurs ABC sont impliqués dans la résistance aux médicaments en clinique, notamment la glycoprotéine P (notée P-gp ou ABCB1), la protéine multi-résistante 1 (MRP1, ABCC1) et la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP, ABCG2) (SHAPIRA *et al.*, 2011 ; VIDEIRA *et al.*, 2014 ; LI *et al.*, 2016). Ils ont en commun des séquences, des domaine de liaison aux nucléotides « nucleotide binding domain » (NBD) ainsi que la même organisation structurale (TER BEEK *et al.*, 2014 ; WEEN *et al.*, 2015).

Les transporteurs ABC des mammifères sont localisés dans la membrane plasmique des organes, comme le foie, l'intestin, les reins et les organes dotés de fonctions barrière, tels que le cerveau, les testicules et le placenta, ainsi que dans les membranes qui composent divers organites cellulaires.

Tableau 1. Gènes des transporteurs de la famille ABC humains (SUNU *et al.*, 2020).

Noms des sous-famille	Nombre de gènes	Nombre de pseudogène (non fonctionnels)
ABCA	12	5
ABCB	11	4
ABCC	13	2
ABCD	4	4
ABCE	1	2
ABCF	3	2
ABCG	5	2

Les transporteurs ABC sont présents dans toutes les espèces vivantes. chez les procaryotes, ils fonctionnent comme importateurs ou exportateurs de molécules mais chez les eucaryotes ils fonctionnent uniquement comme exportateurs de molécules (SHAROM, 2007). Ces transporteurs sont capables d'extruder des substrats hors des cellules ou dans des compartiments cellulaires comme les vésicules cytoplasmiques et les lysosomes (VASILIOU *et al.*, 2009). Par conséquent ils diminuent de manière significative la concentration intracellulaire de divers médicaments et les conjugués de médicaments (WU *et al.*, 2011 ; WEEN *et al.*, 2015). De plus ces protéines transportent une large gamme de substrats, notamment des lipides, des sels biliaries, des sucres, des acides aminés, des stéroïdes, des peptides, des nucléotides, des métabolites endogènes, des ions et des toxines (GUPTA *et al.*, 2020).

Comme décrit ci-dessus, ces transporteurs ABC remplissent à la fois des fonctions physiologiques et pharmacologiques ayant un impact sur le transport des médicaments. Ils modulent aussi la croissance tumorale et les voies de régulation comme celle de l'apoptose, la cytotoxicité médiée par le complément (ZHANG *et al.*, 2014 ; CINCI *et al.*, 2016 ; JARAMILLO *et al.*, 2018) et les voies de régulation des cellules immunitaires (VAN DE VEN *et al.*, 2009 ; WU *et al.*, 2020). En outre, ces transporteurs déterminent le profil de toxicité de nombreux médicaments et confèrent aux cellules cancéreuses une multirésistance aux médicaments (MDR) (JARAMILLO *et al.*, 2018).

3.1.2 Principe de fonctionnement des transporteurs ABC et leur structure

Leur fonctionnement repose sur l'énergie fournie par l'hydrolyse d'ATP, et cette dernière entraîne des changements de conformation du transporteur ce qui lui permet d'expulser le substrat à l'extérieur de la cellule (figure 3) (ZHAOLIN *et al.*, 2015).

Structurellement, tous les transporteurs ABC contiennent :

- Deux domaines transmembranaires hydrophobes (DTM) composés de six hélices, constituent le site de liaison et translocation du substrat ;
- Deux domaines connus sous le nom d'un domaine fixant l'ATP « nucleotide binding domain » (NBD) (Figure 4) (RICE *et al.*, 2014). Ils forment un sandwich inversé où deux molécules d'ATP sont piégées à l'interface du dimère ;
- Ainsi les séquences Walker A et Walker B, le motif de signature ABC, la boucle H et la boucle Q (figure 5). Ces derniers constituent un site de liaison complet de l'ATP via des interactions électrostatiques (VASILIOU *et al.*, 2009).

Les DTM sont structurellement différents et capables d'identifier et transporter de manière alternative divers substrats lors de changement de la conformation (RICE *et al.*, 2014). Ces canaux peuvent indiquer les caractéristiques de transport des substrats (KUNJACHAN *et al.*, 2013 ; HEE CHOI et YU, 2014).

Selon le regroupement du DTM et du NBD se forme différents transporteurs. Cependant, les transporteurs complets se composent de 2 DTM et 2 NBD tel que ceux de la famille ABCB1 et ABCC1.

Les demi-transporteurs contiennent seulement 1 DTM et 1 NBD tel que l'ABCG qui forme des hétérodimères afin de transporter les substrats.

Les non-transporteurs possèdent deux NBD sans les DTM (MO et ZHANG, 2012), tel que la sous-famille ABCE, dont les protéines jouent un rôle dans l'assemblage du complexe de pré-initiation et d'inhibition des ARNs (ZHAO *et al.*, 2004 ; BISBAL *et al.*, 1995). Et la sous-famille ABCF, qui sont impliqués dans l'assemblage des ribosomes et la traduction des protéines (MARTON *et al.*, 1997 ; TYZACK *et al.*, 2000).

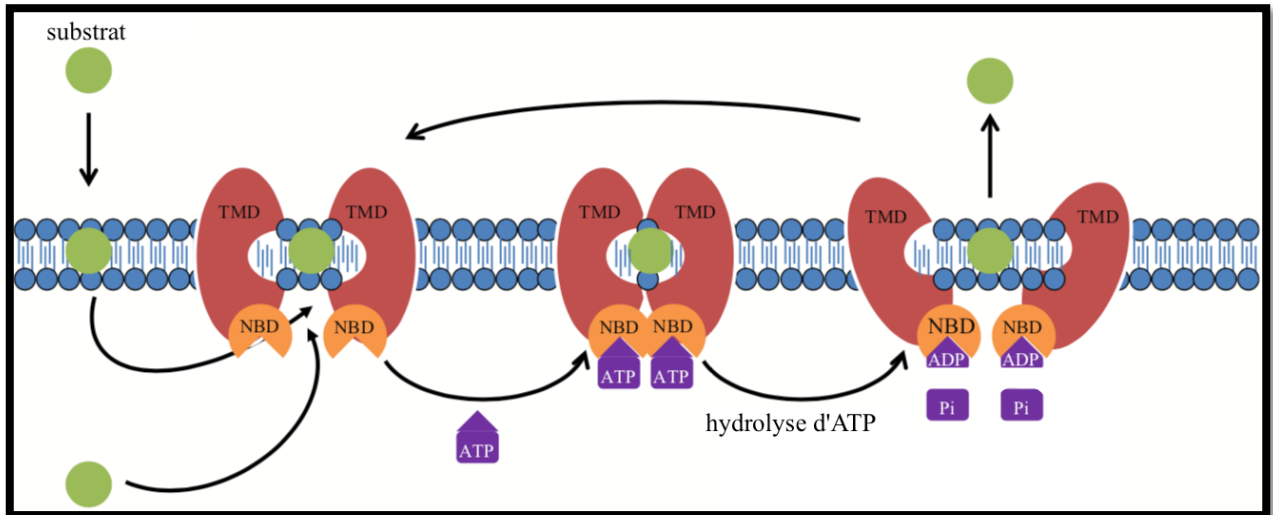


Figure 3. Fonctionnement des transporteurs ABC (ZHAOLIN *et al.*, 2015).

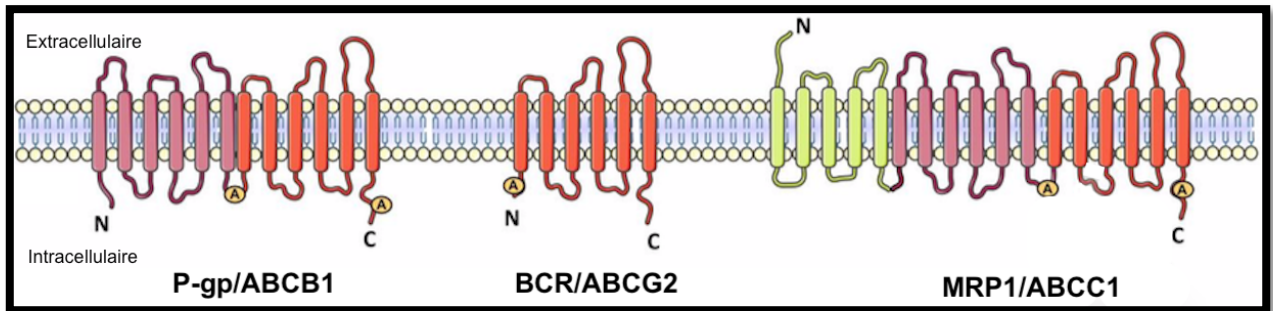


Figure 4. Présentation schématique de la structure des domaines des transporteurs ABC : P-gp, BCRP et MRP1 (YEHOUDA *et al.*, 2019).

A : domaine de liaison nucléotidique ; N : la terminaison aminée ; C : la terminaison carboxylique.

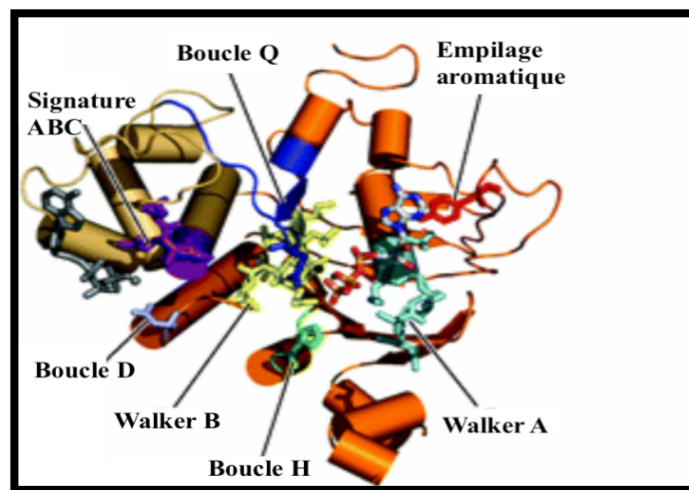


Figure 5. Positionnement des différents motifs présents sur les NBDs (THOMAS PERROTTON, 2007).

3.2 La glycoprotéine P

C'est le premier transporteur ABC identifié chez les mammifères en 1976, quand JULIANO et LING (1976) ont observé que les cellules ovariennes d'hamster chinois présentaient une résistance à un large éventail de médicaments amphiphiles. Depuis, ce transporteur est largement étudié (HUISMAN *et al.*, 2000 ; SHAROM *et al.*, 2008 ; RUJING *et al.*, 2019). Ce dernier a été nommé P-gp également connu sous le nom d'ABCB1 ou MDR1.

Principalement décrite en cancérologie comme facteur de résistance aux chimiothérapies, la P-gp confère aux cellules une chimiorésistance vis-à-vis de nombreux substrats en refoulant activement ces molécules, diminuant par conséquent les concentrations intracellulaires.

En plus de son rôle dans la résistance aux médicaments anticancéreux (GOTTESMAN et LING, 2006 ; SHAROM *et al.*, 2007 ; LOO *et al.*, 2013), ce transporteur joue un rôle majeur dans la détermination du profil du médicament relatif à son absorption, distribution, métabolisme et excrétion grâce à des études sur des souris knock-out (SHAROM, 2011 ; ANWAR-MOHAMED et EL-KADI, 2012). Les souris knock-out pour la P-gp ont montré une absorption accrue et une élimination réduite des médicaments, ce qui a entraîné une toxicité sévère.

La caractéristique la plus remarquable de la P-gp est la diversité des structures des substrats transportés, comprenant les composés hydrophobes neutres et cationiques, ainsi un grand nombre de médicaments utiles dans des applications thérapeutiques (GUPTA *et al.*, 2020).

La P-gp est exprimée sur la surface canaliculaire des hépatocytes, la surface apicale des cellules épithéliales des tubules proximaux des reins, les cellules épithéliales cylindriques de l'intestin, les cellules épithéliales du placenta, la surface luminale des capillaires, les cellules endothéliales dans le cerveau et les testicules (THIEBEAUT *et al.*, 1987 ; CORDO-CARDO *et al.*, 1990 ; ELMELIEGY *et al.*, 2020). Elle est surexprimée dans diverses tumeurs malignes solides (GOTTESMAN *et al.*, 2002).

3.2.1 Structure de la P-gp

La P-gp humaine est le produit du gène ABCB1. C'est une glycoprotéine membranaire constituée de 1 280 acides aminés. Selon l'analyse de séquence, la P-gp est construite sous la forme d'un transporteur dit complet, c'est-à-dire qu'elle est composée de deux demi-transporteurs homologues contenant chacun un DTM et un NBD. Les deux DTM et les deux NBD de la P-gp sont disposés dans la séquence de manière suivante DTM1-NBD1- DTM2-NBD2 avec une région de liaison reliant les deux demi-transporteurs d'environ 60 acides aminés (UEDA *et al.*, 1987 ; SARKADI *et al.*, 2006). Cette dernière joue un rôle essentiel pour assurer une interaction appropriée des deux sous-unités en fournissant une communication entre les deux sites ATP de NBD. La conformation de la p-gp se trouve sous forme de V orienté à l'intérieur et les NBD séparés à divers des degrés (WAGHRAY et ZHANG, 2017) (figure 6).

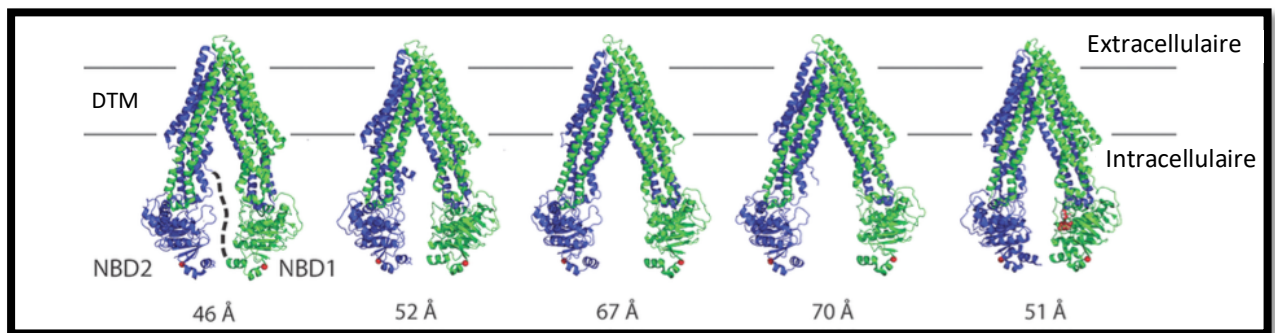


Figure 6. Structures de la P-gp de souris obtenue par l'imagerie de transmission des rayons X. Les moitiés DTM-NBD N- et C-terminales sont représentées respectivement en bleu et en vert (WAGHRAY et ZHANG, 2017).

3.2.2 Mécanisme de transport de la P-gp

Le transport du médicament par la P-gp dépend de deux hydrolyses d'ATP.

- La première hydrolyse d'ATP convertit l'ATP en adénosine diphosphate (ADP), qui est essentielle pour le piégeage du nucléoside diphosphate dans la P-gp. Afin de former un intermédiaire d'état transitionnel du complexe P-gp.
- Après la première hydrolyse d'ATP, le médicament est extrudé de la P-gp et l'ADP se dissocie du complexe.
- Une molécule supplémentaire d'ATP se lie au site alternatif d'ATP sur la P-gp.
- Après son hydrolyse, l'ADP se dissocie pour restaurer la conformation de la P-gp d'origine afin d'initier de nouveau le cycle de transport du médicament (figure 7) (MONOLITSAS *et al.*, 1997 ; CUMMING *et al.*, 2001 ; AMBUDKAR *et al.*, 2003).

MURAKAMI *et al.* (2020) ont rapporté que le transport des substances peut être inhibé par :

- L'interaction des médicaments qui sont à la fois des substrats de la P-gp tel que les anticancéreux, agents antiviraux, inhibiteurs calciques, agents immunosuppresseurs, stéroïdes etc.
- Les excipients tel que les polyéthylène glycols (PEG) et de nombreux tensioactifs non ioniques utilisés comme véhicules, agents solubilisants et/ou émulsifiants se sont avérés être des inhibiteurs de la fonction P-gp.

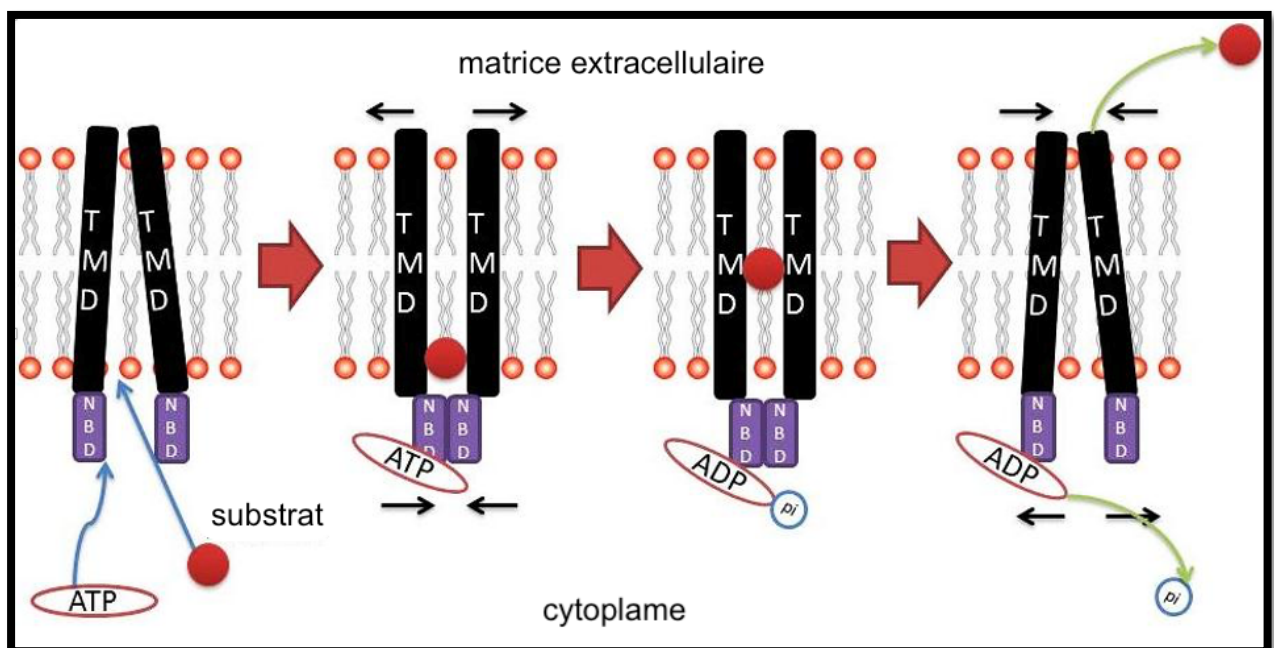


Figure 7. Mécanisme de libération du médicament via les transporteurs ABC à l'extérieur de la cellule (MANSOORI *et al.*, 2017).

3.2.3 Facteurs régulateurs de l'expression de P-gp

L'expression de la P-gp est régulée par divers facteurs :

- le réarrangement chromosomique aléatoire, les signaux de stress tels que le choc thermique, l'inflammation et l'hypoxie, l'exposition aux xénobiotiques, aux métabolites toxiques, aux rayons ultraviolets et aux glucocorticoïdes (FU-SHING, 2009) ;
- l'expression et la fonction de la P-gp sont influencées par les caractéristiques biologiques et/ou physico-chimiques des individus tel que le poids corporel, le polymorphisme des gènes des enzymes métaboliques et des transporteurs, le régime alimentaire et le rythme circadien (MURAKAMI *et al.*, 2020) ;
- Au niveau de l'intestin grêle, la P-gp est modulées par de nombreuses substances prises par voie orale, telles que les aliments/suppléments et les médicaments (MURAKAMI *et al.*, 2020) ;
- Les enzymes modifiant la chromatine, comme les histones acétylases et les histones désacétylases, sont impliquées dans la régulation du gène ABCB1 (SARKADI *et al.*, 2006 ; DUAN *et al.*, 2017).

3.3 Protéine de résistance à multiples médicaments MRP1

Une décennie après la découverte de la P-gp, le premier membre de la sous-famille C, MRP1 (ABCC1) a été découvert (COLE *et al.*, 1992). Le rôle de la MRP1 est le transport des substrats anioniques, principalement sous forme de glutathion anionique (GSH) ou des conjugués de glutathion, de glucuronate, des conjugués glucuronide, des sulfates conjugués (JEDLITSCHKY *et al.*, 1996) ainsi que toute substances toxiques formées lors du stress oxydatif (LORICO *et al.*, 1997 ; RENES *et al.*, 1999). LESLIE *et al.* (2005) ont suggéré que MRP1 fonctionne dans le but de protéger les cellules contre les xénobiotiques et les endobiotiques en les expulsant dans l'espace interstitiel du corps au lieu de leur expulsion dans la bile, l'urine ou l'intestin.

Les molécules exportées par les MPR1 sont les médicaments anticancéreux, les antibiotiques, pesticides, les inhibiteurs de la protéase du VIH, les peptides, les métaux lourds (SHAROM, 2007) et les médicaments non modifiés qui sont co-transportés avec du glutathion libre (RENES *et al.*, 1999 ; ZHAO *et al.*, 2020).

Le co-transport du GSH avec des médicaments anticancéreux, tels que la mitoxantrone ou la vincristine, est largement reconnu comme un facteur majeur conduisant à la

multirésistance causée par la surexpression de MRP1 dans les cellules (ZHAO *et al.*, 2020). Parce qu'il a été constaté que le GSH a augmenté l'affinité de MRP1 pour le second xénobiotique (RAPPA *et al.*, 1997 ; LOE *et al.*, 1998).

3.3.1 Structure de MRP1

La topologie acceptée actuellement de MRP1 se compose des domaines ordonnés de manière suivante : DTM1-L1-DTM2-NBD1-DTM3-NBD2 (JARAMILLO *et al.*, 2018) (Figure 8). Par rapport à la P-gp, ce transporteur est prolongé par un DTM1 supplémentaire contenant 5 hélices TM et une boucle amino-terminale (L1) constituée de 32 acides aminés, qui relie DTM1 à DTM2 (JARAMILLO *et al.*, 2018). La fonction du DTM1 a été démontré par WESTLAKE *et al.* (2005) révélant qu'il est important dans le traitement et le trafic de MRP1 humain, mobile dans la membrane plasmique (ZHAO *et al.*, 2020) et peut adopter différentes orientations par rapport au noyau ABC y compris une rotation $\sim 145^\circ$ (BICKERS *et al.*, 2021). Par rapport à l'extrémité L1, Yang *et al.* (2002) ont rapporté que l'extrémité aminée est requise pour une fonction et une structure appropriées de MRP1. Il a été également suggéré par Chen *et al.* 2006 que l'extrémité amino forme une structure en forme de U qui pourrait servir à la régulation de l'activité de transport de substrat de MRP1.

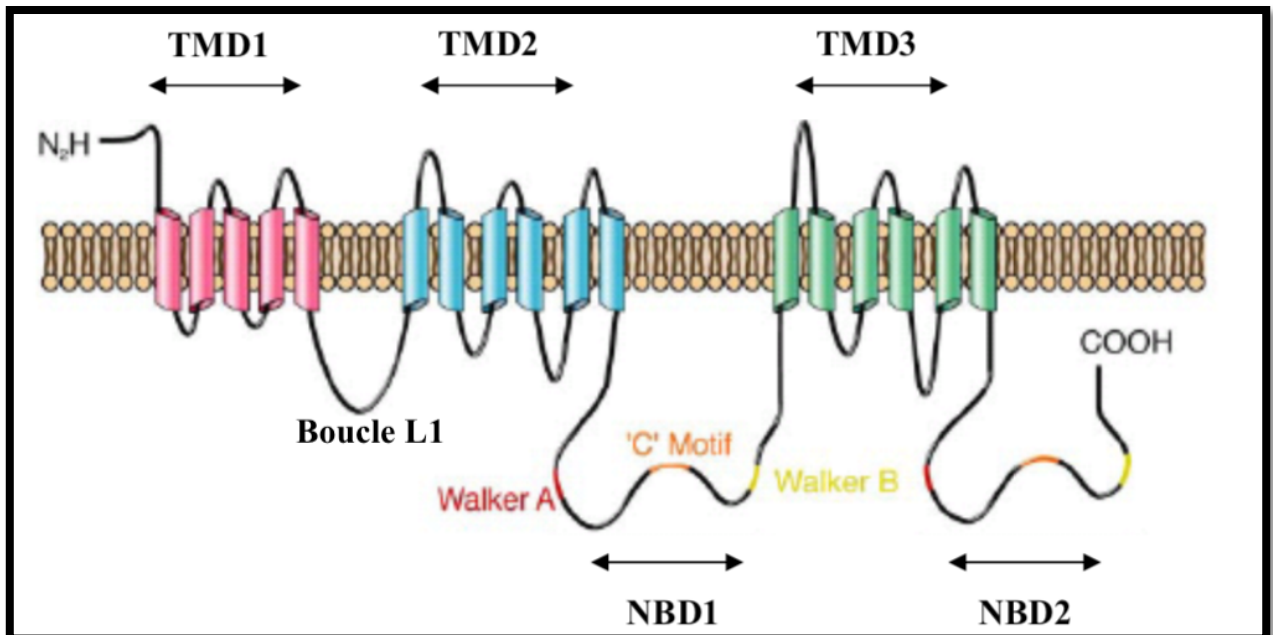


Figure 8. Topologie du transporteur MRP1 (THOMAS PERROTON, 2007).

3.3.2 Niveaux d'expression de la MRP1 et résistance aux anti-cancéreux

MRP1 est largement exprimé dans les tissus normaux avec des taux différents (FLENS *et al.*, 1996 ; KOURTI *et al.*, 2007). Son expression peut varier entre différents types cellulaires du même tissu (BAKOS et HOMOLYA, 2007). L'augmentation du taux d'expression est requis dans les cellules ayant une fonction de barrière spécialisée, par exemple les cellules choroïdes de la barrière sanguine du liquide céphalo-rachidien (RAO *et al.*, 1999), ou les cellules avec un statut prolifératif élevé par exemple les pneumocytes de type II dans les alvéoles du poumon (BRÉCHOT *et al.*, 1998). Ainsi que l'activation des voies de signalisation tel que la voie de signalisation MAP kinase (MAPK) induit l'expression de ce récepteur (ZHANG *et al.*, 2021).

En générale le rôle de la MRP1 est la détoxification et la protection des cellules mais sa surexpression est liée à la diminution des taux de survie sans tumeurs et même la survie globale dans des cancers comme le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) « non-small cell lung cancer » (LI *et al.*, 2009) et le cancer du sein (FILIPITS *et al.*, 2005).

Selon les niveaux d'expression, MRP1 peut conférer une résistance à une variété de médicaments antinéoplasiques, y compris le glucuronide, la doxorubicine, l'épirubicine et les inhibiteurs de tyrosine tels que l'imatinibase etc (SODANI *et al.*, 2012 ; WEEN *et al.*, 2015). Des niveaux élevés d'expression de MRP1 ont été identifiés dans différents types de cancer, par exemple le cancer du poumon, le cancer du sein, le cancer de la prostate, le carcinome gastro-intestinal, le mélanome, le neuroblastome, les ovaires et les tumeurs malignes hématologiques (HIPFNER *et al.*, 1999 ; BACOS et HOMOLYA, 2007).

Mais il a été difficile de déterminer les corrélations entre une expression élevée de MRP1 dans les tumeurs indiquées et le taux de résistance acquise ou le pronostic. Cela revient aux échantillons de tumeurs utilisés qui contenaient un nombre variable de cellules normales exprimant MRP1 où les autres transporteurs peuvent y contribuer (BACOS et HOMOLYA, 2007). Cependant l'étude de DONG *et al.* (2020) montrent que la résistance est due à l'induction d'expression de la MRP1 par l'agent chimiothérapeutique. De plus, HARBER *et al.* 2006 ont démontré que la MRP1 est un indicateur pronostique chez les patients atteints de neuroblastome.

DA SILVEIRA JÚNIOR *et al.* (2020) affirment que la détection du phénotype MDR par cytométrie en flux peut être un marqueur moléculaire pour le pronostic des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë. Cependant, l'étude de JAVIER MARTIN *et al.* (2020) montre un

mauvais pronostic chez les patients de sarcome des tissus mous. Donc à ce jour on ne peut déterminer la corrélation entre la surexpression de ce récepteur et le pronostic.

3.3.3 Mécanisme de transport de MRP1

Bien que MRP1 nécessite également deux ATP comme source d'énergie pour transporter les médicaments chimiothérapeutiques, le mécanisme du cycle de transport est quelque peu différent de celui de la P-gp (ZHAO *et al.*, 2020).

Dans la P-gp, les fonctions des deux NBD sont similaires et les deux sites de liaison à l'ATP fonctionnent de manière aléatoire mais alternativement. Tandis que la MRP1, la fonction de NBD1 et NBD2 n'est pas équivalente, c'est-à-dire que NBD1 a une affinité plus élevée que NBD2 pour l'ATP. Par conséquent, lorsque le substrat se lie aux DTM de MRP1, le changement conformationnel de la protéine MRP1 induit d'abord la liaison de l'ATP à NBD1. Ce qui modifie la conformation de la protéine et stimule la liaison de la deuxième molécule d'ATP à NBD2 (FU-SHING, 2009 ; ZHAO *et al.*, 2020).

Puis NBD2 se déplace vers NBD1 et lorsque NBD1 et NBD2 sont occupés par les deux ATP, le substrat lié se retrouve sous forme de sandwich dans la structure de la MRP1 et finit par être transporté hors de la cellule (ZHAO *et al.*, 2020). Après extrusion du substrat, l'ATP lié à NBD2 est d'abord hydrolysé. La libération d'ADP et le phosphate de NBD2 ramène partiellement la protéine MRP1 à sa conformation d'origine en facilitant la dissociation de l'ATP lié à NBD1. Ensuite la libération de l'ADP et de phosphate de NBD1 ramène la protéine MRP1 à sa conformation d'origine (FU-SHING, 2009) (figure 9).

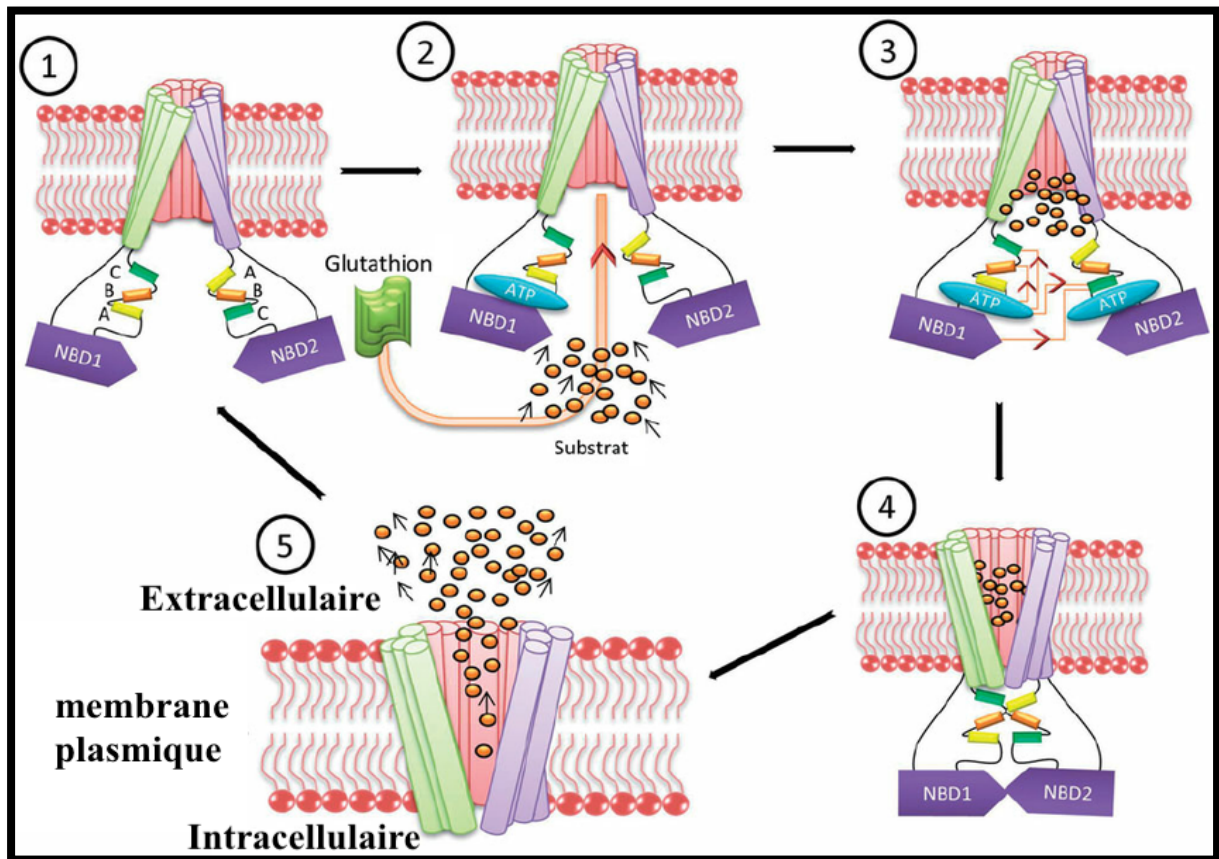


Figure 9. Cycle de transport de la protéine 1 associée à la résistance aux multiples médicaments (MRP1) (LU *et al.*, 2015).

3.3.4 Facteurs régulateurs de l'expression de la MRP1

L'expression de cette protéine peut être réduite par les mutations H1364A, R1367A des résidus H1364 (histidine) et R1367 (Arginine) situés à NBD2, et sont nécessaires à une expression stable de la MRP1. Ainsi la mutation E521A du résidu E521 situé au DTM1 caractérise par une diminution significative du taux de la MRP1, des interactions cinétiques altérées avec l'ATP engendrant un déficit de 50 % de l'activité de transport (BIN *et al.*, 2021).

3.4 Protéine de résistance aux multiples médicaments MRP2 ou ABCC2

La protéine MRP2 est le deuxième membre de la sous-famille MRP des transporteurs ABC, codé par le gène ABCC2. Sachant que la famille du gènes ABCC est subdivisée en 13 sous-familles (ABCC1 à ABCC13). Ce transporteur joue un rôle essentiel dans l'absorption, la distribution, l'élimination et la biodisponibilité d'une grande variété de médicaments, y compris les glucuronides endogènes, les sulfates et les conjugués de glutathion (GSH) des cellules.

MRP2 est impliqué dans la résistance aux médicaments comme KORITA *et al.* l'ont dénoncés en 2010, l'efficacité du traitement à base de cisplatine chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire dépend du niveau d'expression de l'ARNm de la MRP2, et cet ARNm est détecté dans la vésicule biliaire, les nerfs périphériques, les trophoblastes placentaires et les lymphocytes CD4+ (JANNEH *et al.*, 2007 ; ROST *et al.*, 2001), ce qui va avoir un effet de résistance aux agents chimiothérapeutiques en raison de la capacité de la MRP2 à transporter de nombreux substrats chimiothérapeutiques différents.

Également MICALLEF et BARON (2020) ont cité que cette protéine est impliquée dans la résistance à la doxorubicin chez les patients atteint de carcinome épidermoïde de l'œsophage, ou du cancer de la vessie ou bien du sein.

Cependant, chez les patientes atteintes de cancers des ovaires, SANI *et al.* (2020) ont rapporté que la glucosamine, qui est une molécule constituant du tissu conjonctif, du cartilage et des ligaments, pourrait augmenter la cytotoxicité du cisplatine et diminuer l'expression des gènes de MRP1 et MRP2, ce qui va avoir un effet synergique, une amélioration de l'efficacité de la chimiothérapie et la réduction des effets secondaires des médicaments dans le traitement du cancer de l'ovaire.

3.5 Protéine de résistance du cancer du sein BCRP « Breast Cancer Resistance Protein »

Le transporteur BCRP est impliqué dans le développement de la résistance de la même manière que MPR2 et P-gp. Il appartient à la troisième sous-famille de transporteurs ABC, est le deuxième membre de la sous-famille G (ABCG2) connue sous le nom de protéine de résistance du cancer du sein, car son gène a été isolé de la lignée cellulaire du cancer du sein (JANI *et al.*, 2014 ; WANG *et al.*, 2014). Il est nommé également ABCG2, ABCP.

La BCRP contribue à l'absorption, la distribution et l'élimination des médicaments et des composés endogènes et surtout à la protection des tissus contre les expositions mortelles aux xénobiotiques (KÖNIG *et al.*, 2013 ; MAO et UNADKAT, 2015). En plus, de son impact sur la physiologie, la physiopathologie, la pharmacocinétique et la toxicocinétique des cellules (MERINO *et al.*, 2006 ; YAMAGATA *et al.*, 2007 ; JANI *et al.*, 2014), il a été suggéré qu'elle joue un rôle spécifiquement dans le maintien des cellules souches pluripotentes humaines dans un état indifférencié et les protège contre les xénobiotiques toxiques et contre l'hypoxie (MO et ZHANG, 2012).

Ce transporteur présente une large spécificité de substrat et peut transporter des molécules chargées positivement ou négativement, des substrats hydrophobes ou hydrophiles et conjugués ou non conjugués (STAUD et PAVEK, 2005), des conjugués sulfate et glucuronide de xénobiotiques, des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI), des statines, des colorants fluorescents, des flavonoïdes (MO et ZHANG, 2012 ; MAO et UNADKAT, 2015), et une large gamme de médicaments anticancéreux et certains médicaments ciblés, tels que la mitoxantrone, le topotécan, l'irinotécan, le méthotrexate, la doxorubicine, l'épirubicine, l'étoposide, le géfitinib et l'imatinib (FU-SHING LIU, 2009).

Afin d'éliminer ce transport, plusieurs études se sont concentrées sur l'inhibition de la BCRP pour bloquer spécifiquement l'activité d'efflux du médicament (ZHU *et al.*, 2019). L'ABCG2/BCRP et l'ABCB1/MDR1 sont considérés comme les déterminants les plus critiques pour la chimiorésistance dans le carcinome hépatocellulaire. Cependant, leurs rôles dans la chimiorésistance dans les cellules souches du cancer du foie restent insaisissables. Par contre, leur inhibition conduit à la mort accrue des cellules souches du cancer du foie chimiorésistantes dans les essais de formation de tumeurs (YIN *et al.*, 2020).

3.5.1 Structure de la BCRP

La topologie membranaire de BCRP a été déterminée expérimentalement par WANG *et al* en 2008 et ROSENBERD *et al* en 2010. La BCRP est un demi-transporteur composé de 6 segments transmembranaires et 1 NBD (SAFAR *et al.*, 2019). La forme fonctionnelle la plus simple d'ABCG2 est l'homodimère, qui est lié par des ponts disulfure (SILVA *et al.*, 2015). ABDALLAH *et al.* (2015) ont suggéré une structure avec un ordre supérieur d'homooligomères sur les membranes plasmiques, qui pourrait également réguler la fonction ABCG2 par association dynamique et dissociation des monomères ABCG2. Cependant ABBOTT, (2014) et TAYLOR *et al.* (2017) ont affirmé que la forme fonctionnelle d'ABCG2 est un homodimère avec une masse moléculaire d'environ 144 kDa.

La compréhension de la mécanistique d'ABCG2 est limitée car aucune structure à haute résolution n'est disponible, ce qui est en partie dû aux défis associés à sa surexpression et à sa purification fonctionnelle. Bien qu'aucune structure cristalline aux rayons X ne soit disponible pour ABCG2, plusieurs approches alternatives utilisant la modélisation par homologie ont été publiées (SAFAR *et al.*, 2019). La modélisation de cette protéine a donné naissance à des modèles en amélioration continue. WANG en 2021 est parvenu à faire une simulation du modèle BCRP construit à base de la structure BCRP humaine révélée par Taylor *et al.* (2017) (figure 10).

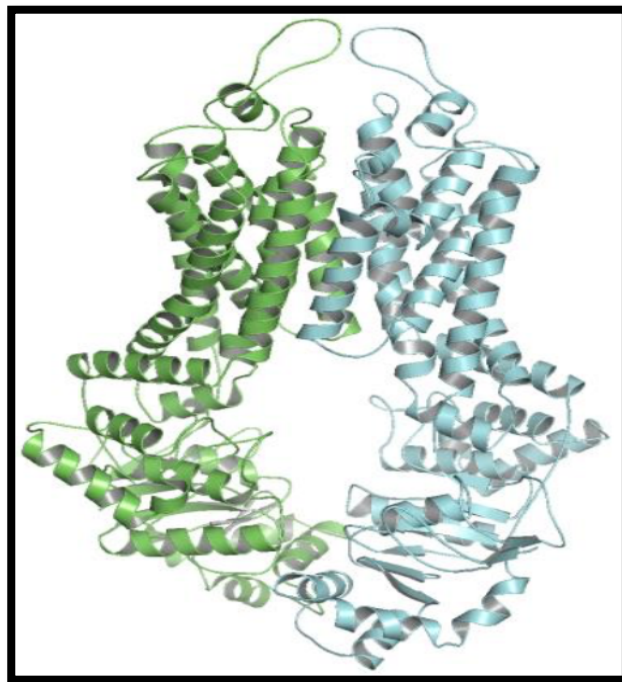


Figure 10. Représentation de modèle BCRP donné par l'outil Modeller (WANG, 2021).

3.5.2 Niveaux d'expression de la BCRP

Cette protéine est exprimée dans une variété de tissus normaux, y compris les cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal, le foie, les cellules placentaires, l'épithélium de la prostate, les tubules corticaux rénaux, les cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique et des cellules souches hématopoïétiques (MO et ZHANG, 2012 ; MAO et UNADKAT, 2015) (Tableau 1).

L'expression élevée de la BCRP a un effet sur l'absorption des médicaments tel que l'intestin grêle humain qui exprime des taux très élevés de l'ARNm de ABCG2 ce qui limite l'absorption des médicaments pris par voie orale (TAIPALENSUU *et al.*, 2001). Les polymorphismes également peuvent contribuer au même effet dans l'intestin, tel que le polymorphisme courant ABCG2 c.421C>A, qui diminue l'activité de la BCRP plus de 75 % par rapport à la variante de type sauvage (TANAKA *et al.*, 2015). De plus, il a été confirmé que la variante polymorphe 421C>A de ABCG2 peut modifier la pharmacocinétique de plusieurs médicaments, notamment le diflomotécan, le tériflunomide, la sulfasalazine, le géfitinib, l'imatinib etc. (MAO et UNADKAT, 2015).

Cliniquement, les niveaux d'expression élevés d'ABCG2 se trouvent dans de nombreuses tumeurs solides, en particulier les adénocarcinomes du tube digestif, de l'endomètre, du poumon du mélanome (NI *et al.*, 2010) cancers de l'ovaire, du sein, du côlon et de l'estomac. Mais les résultats sur la corrélation entre l'expression d'ABCG2 et le pronostic des tumeurs solides sont contradictoires notamment les études effectuées sur hémopathies malignes (STEINBACH et LEGRAND, 2007 ; ROBEY *et al.*, 2009 ; MO et ZHANG, 2012) d'un autre côté les taux d'expression de la BCRP chez les patients atteints de NSLC sont en corrélation avec les taux de réponse à la résistance (SARKADI *et al.*, 2006). Cependant la distinction du transport médié par BCRP du transport médié par le transporteur MDR1 est souvent problématique, cela revient aux modèles *in vitro* utilisés qui expriment d'autres transporteurs ABC en particulier MDR1. Ce dernier interfère avec l'interprétation du transport médié par BCRP (KARLGEN *et al.*, 2017 ; WEGLER *et al.*, 2020). Cependant, de nouveaux modèles *in vitro* obtenu en éliminant MDR1 canin interférant dans une lignée cellulaire de type sauvage Madin-Darby canine rein II (MDCK) avec la technologie d'édition de gènes appelée CRISPR-Cas9 (SIMOFF *et al.*, 2016 ; KARLGEN *et al.*, 2017 ; WEGLER *et al.*, 2020).

3.5.3 Mécanisme de transport proposé par TAYLOR *et al.* (2017)

Les résultats obtenus à partir de l'étude de TAYLOR permettent de formuler un mécanisme de transport cohérent avec les données biochimiques et fonctionnelles disponibles. A l'absence de la liaison d'ATP, le site de liaison au substrat hydrophobe (cavité 1) est exposé au cytoplasme et au feuillet interne de la membrane plasmique, d'où le substrat est recruté (figure 11). Dans cet état, la cavité 2 est vide mais obstruée. La liaison alternative de l'ATP (LOCHER, 2016) et du substrat entraînent des changements conformationnels et convertissent le transporteur en un état tourné vers l'extérieur, où le substrat est déplacé dans la cavité 2, d'où il est expulsé dans le milieu extracellulaire au moyen d'un mésappariement hydrophobe ; et le transporteur ne peut pas passer à un état tourné vers l'intérieur si le substrat est présent dans la cavité 2, en raison de chocs stériques. Ainsi, l'hydrolyse de l'ATP et la conversion vers un état tourné vers l'intérieur sont directement liées à la libération du substrat.

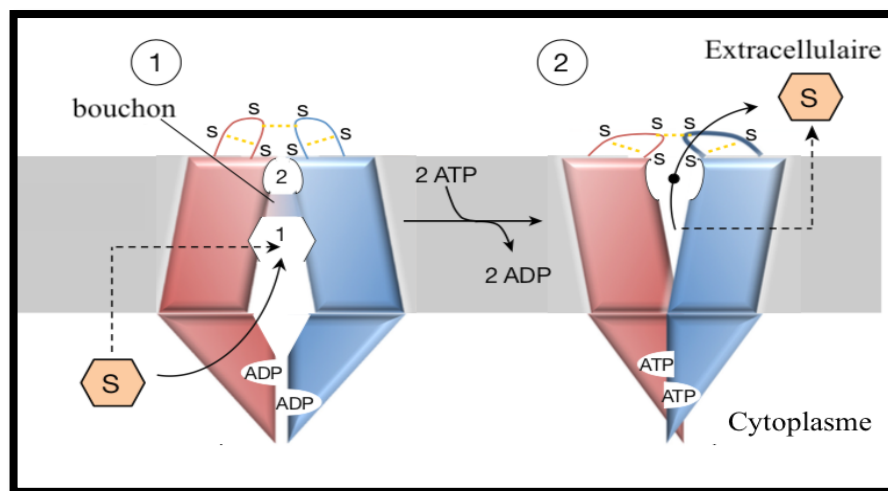


Figure 11. Mécanisme de transport de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP).

S : substrat. La cavité 1 étiquetée « 1 ». La cavité 2 étiquetée « 2 ». le bouchon formé par résidus de leucine sépare la cavité 1 de la secondaire. La fermeture de l'interface NBD convertit l'état « 1 » en un état « 2 » tourné vers l'extérieur pour libérer le substrat vers l'extérieur (TAYLOR *et al.*, 2017).

3.5.4 Les facteurs influençant l'expression de la BCRP

L'expression d'ABCG2 peut être contrôlée par plusieurs facteurs :

- Pendant la lactation l'expression d'ABCG2 est régulée positivement dans la glande mammaire (LI *et al.*, 2016) ;
- L'hypoxie peut également réguler positivement l'expression d'ABCG2, par exemple les cellules souches ou les cellules tumorales peuvent être protégées contre les agents chimiothérapeutiques dans des environnements hypoxiques (LI *et al.*, 2016) ;
- L'hyperméthylation du promoteur ABCG2 est liée à la diminution de l'expression d'ABCG2 dans un système de myélome multiple et un système de carcinome rénal (FU-SHING, 2009) ;
- HU *et al.* (2020) ont démontré que le gène TRPS1 qui code pour une protéine régulatrices d'autres gènes, favorisent l'expression du gène BCRP et le transport de l'efflux dans les sous-lignées des cellules cancéreuses du sein ;
- La surexpression du facteur Snail, qui est un facteur de transcription à doigt de zinc, réduit considérablement les niveaux d'expression des protéines de la BCRP (OGIHARA *et al.* 2020).
- GORCZYCA *et al.* (2020) ont rapporté que le gène ABCG2 contient plusieurs polymorphismes et variantes d'épissage qui affectent l'expression et la fonction de la protéine BCRP ;
- Les œstrogènes ont la capacité de réguler l'expression de la BCRP dans les lignées cellulaires du cancer du sein humain, les cellules primaires immortalisées du placenta (GORCZYCA *et al.*, 2020) ainsi que les autres hormones sexuelles peuvent influencer son expression (FU-SHING, 2009).

3.5.5 Inhibiteurs des transporteurs P-gp, MRP2 et BCRP.

Afin de limiter l'effet de ces transporteurs, des inhibiteurs sont développés pour restaurer l'efficacité des agents thérapeutiques (Tableau 2). Malgré que la liste des inhibiteurs signalés s'allonge rapidement, cependant aucun d'entre eux n'a été utilisé en milieu clinique. (ZHOU *et al.*, 2008 ; BARK et CHOI, 2010 ; CRIPE *et al.*, 2010 ; HEE CHOI et YU 2014 ; SILVA *et al.*, 2015).

Tableau 2. Inhibiteurs des transporteurs P-gp, MRP2 et BCRP. (ZHOU *et al.*, 2008 ; BARK et CHOI, 2010 ; CRIPE *et al.*, 2010 ; HEE CHOI et YU 2014 ; SILVA *et al.*, 2015).

P-gp/ABCB1	Atorvastatin, amlodipine, cyclosporin A, dexniguldipine, disulfiram, verapamil, quinidine, nifedipine, MS-209, GF120918, LY475776, V-104, LY335979, OC144-093, pluronic L61, PSC-833, R101933, S9788, VX-710, XR-9576.
MRP2/ABCC2	Azithromycin, cyclosporin A, furosemide, glibenclamide, probenecid, MK-571.
BCRP/ABCG2	Cyclosporin A, dipyridamole, elacridar, fumitremorgin C, novobiocin, ortataxel, reserpine, ritonavir, tariquidar, GF120918, VX-710, XR-9576.

4 Les exosomes

4.1 Structure et composition

Les exosomes sont des vésicules extracellulaires en forme de tasse ou sphériques. Ce sont des vésicules de l'ordre du nanomètre sont intraluminales « Intra-Luminal Body » (ILB) de corps multivésiculaire « Multi-Visicular Bodies » (MVB) de 30 à 100 nm de diamètre (AZMI *et al* 2013 ; GAMUSSI *et al* 2011). Elles sont constituées d'une membrane lipidique à double couche qui entoure une petite fraction du contenu cytosolique, elles ne comprennent aucun organe cytoplasmique et sont en relation directe avec l'état physiologique de la cellule mère (ZHAO *et al* 2015). Leur structure et composition sont représentées dans la figure 12.

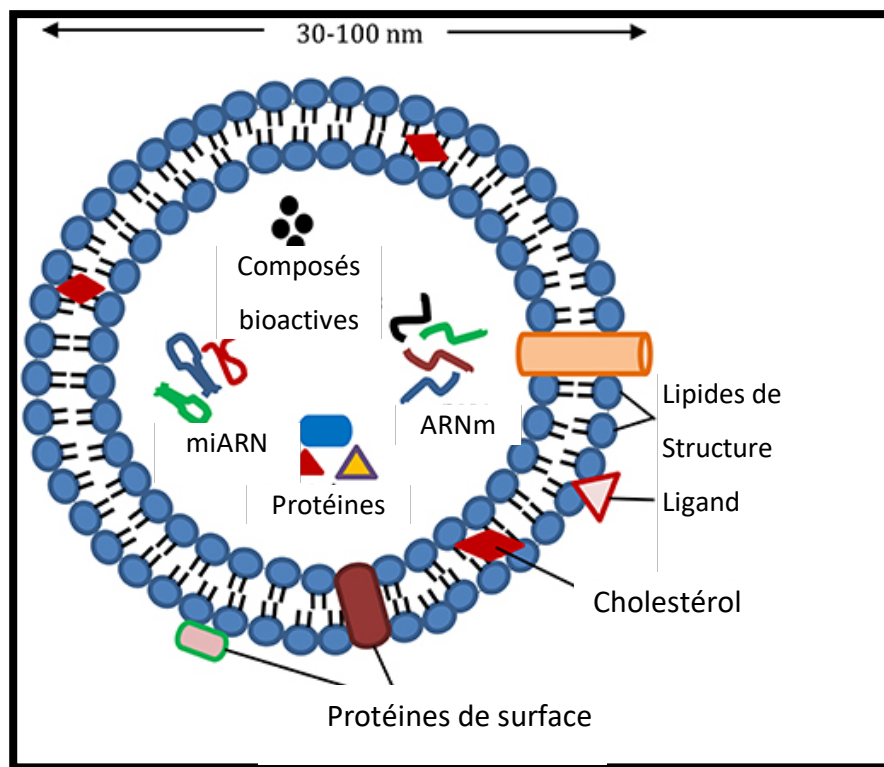


Figure 12. Structure représentative des exosomes chargés de cargaison (AKUMA *et al.*, 2019).

4.1.1 Protéines

Les exosomes sont riches en divers éléments, à la surface et à l'intérieur, comme les protéines (récepteurs, des facteurs de transcription, des enzymes, des protéines de la matrice extracellulaire).

L'analyse de la composition protéique des exosomes a révélé que certaines protéines proviennent spécifiquement des cellules et des tissus d'origine, et que certaines sont communes à tous les exosomes (VAN NIEL, 2006). Parmi ces dernières, on peut citer, les protéines périphériques et intégrales, y compris les protéines associées à la biogenèse du corps multivésiculaire, la protéine du gène de susceptibilité tumorale 101 (TSG101), les molécules d'adhésion (ICAM-1) qui est un ligand de surface cellulaire impliqué dans l'adhésion des leucocytes et dans la repense inflammatoire, CMH I et II (complexe majeur d'histocompatibilité) est un système de reconnaissance du soi, les protéines de choc thermique (Hsp60, Hsp70 et Hsp 90), les tétraspanines (CD9, CD63, et CD81), marqueurs de surface les plus courants des exosomes provenant de tumeurs, sont largement appliqués pour la détection des exosomes (LOGOZZI *et al.*, 2009 ; AGRAWAL *et al.*, 2017 ; MASHOURI *et al.*, 2019) (figure 12).

4.1.2 Lipides

Parmi les molécules nécessaire au fonctionnement des exosomes lors de la communication inter et intra cellulaire sont le cholestérol, les céramides, la sphingomyéline et la phosphatidyléthanolamin etc (MATHIVANAN *et al.*, 2010 ; JAN AT *et al.*, 2019). La teneur en lipides des exosomes est spécifique à la cellule. Les lipides ont non seulement un rôle important dans la protection de la forme des exosomes, mais participent également à la biogenèse des exosomes et à la régulation de l'homéostasie dans les cellules réceptrices (VIDAL *et al.*, 1989 ; MINCIACCHI 2015). Il a été démontré que les exosomes transférés vers les cellules cibles pouvaient modifier la composition lipidique des cellules receveuses notamment en cholestérol et en sphingomyéline, et donc influencer l'homéostasie cellulaire (MASHOURI *et al.*, 2019) (figure 12).

4.1.3 Acides nucléiques

Les exosomes contiennent des lipides et des acides nucléiques (ADN, ARNm et Micro-ARN) (MATHIVANAN *et al* 2010 ; D'ASTI *et al.*, 2012) (figure 12).

4.2 Biogenèse des exosomes

L'activation des récepteurs spécifiques aux cellules et les voies de signalisation initiant la biogenèse des exosomes sont des phénomènes très régulés (HUOTARI *et al.*, 2011). La fusion des vésicules endocytaires primaires est la première étape de la formation de l'endosome précoce « Early Endosome » (EE) (TAYLOR *et al.*, 2006) (figure 13).

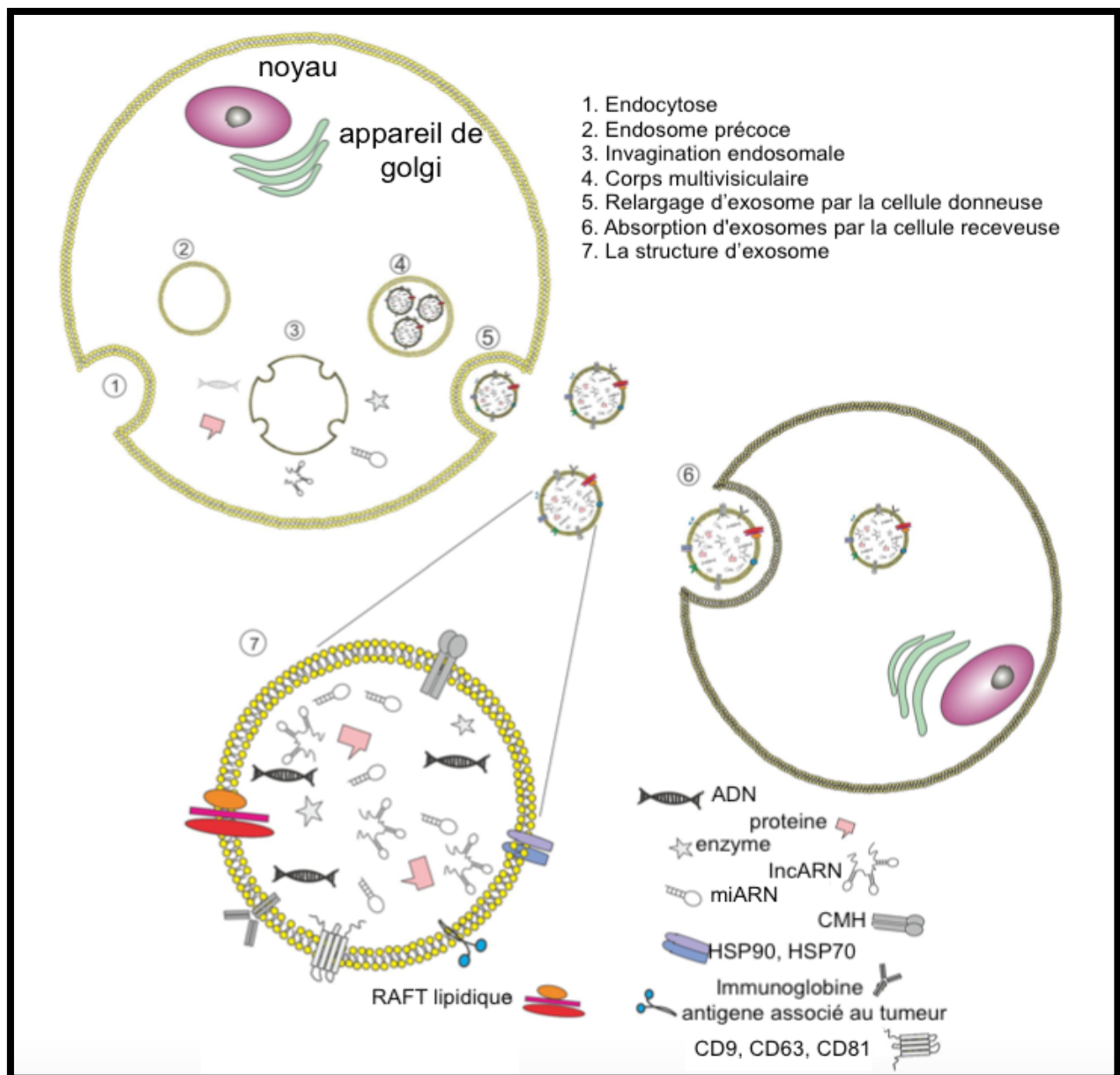


Figure 13. Biogenèse des exosomes (MOSTAFA *et al.*, 2021).

Puis un bourgeonnement se produit vers l'intérieur de la membrane endosomale tardive et entraîne ainsi la formation de vésicules intraluminales (VIL) « Intraluminal vesicals » (ILV) au sein des endosomes multivésiculaires appelé encore les corps multivésiculaires (CMV), « Multi-Vesicular Bodies » (MVB).

Les CMV passent sous un complexe tri-endosomal nécessitant des protéines de transport (ESCRT-0, I, II et III) orientant les VIL vers le chargement sélectif de la cargaison (DECOSSE *et al.*, 1982). Les MVB capables de libérer leurs exosomes, en déplaçant vers la membrane cellulaire afin de sécréter les ILV dans le milieu extracellulaire sous le contrôle des moteurs moléculaires tel que les GTPases 27A et B. Contrairement aux MVB qui ne sont pas capables de libérer leurs exosomes, ils se fusionnent avec les lysosomes pour la dégradation et le recyclage des composants (FUJII *et al.*, 1982).

Les exosomes peuvent être sécrétés par presque tous les types de cellules eucaryotes, et ils sont traçables dans les fluides corporels tels que le sang, l'urine, la salive, le liquide céphalo-rachidien (LCR), le liquide amniotique, le lait maternel, le liquide synovial et l'ascite (KELLER *et al.*, 2011 ; HANNAFON *et al.*, 2016).

4.3 Rôles biologiques des exosomes

Le rôle des exosomes est de transporter les différentes macromolécules comme cargaison, notamment l'ADN, l'ARNm, les microARN, les longs ARN non codants (lncRNA), les lipides et les protéines (JANAT *et al.*, 2019). Les fonctions biologiques des exosomes dépendent des cellules d'origine et de l'état du tissu ou de la cellule d'origine au moment de la biogenèse de l'exosome. En principe, les cellules expulsent les composants cellulaires non fonctionnels toxiques ou redondants, y compris les médicaments, via ces exosomes pour maintenir l'homéostasie cellulaire (HESSVIK *et al.*, 2018).

La présence persistante d'exosomes dans les fluides corporels biologiques et les espaces extracellulaires suggère leur rôle important dans le réseau de communication cellule-cellule. En effet, il a été démontré que ces nano-vésicules jouent un rôle important dans les processus biologiques comme : la présentation d'antigènes, la coagulation, l'angiogenèse, l'apoptose, la physiologie synaptique, et dans diverses pathologies notamment les maladies auto-immunes et neurodégénératives, les maladies infectieuses, l'inflammation et les cancers (HUBER *et al.*, 2005 ; GUAN *et al.* 2017 ; KAHROBA *et al.*, 2019).

4.4 Rôle des exosomes dans la malignité du cancer

La communication entre les cellules médiée par les exosomes est nécessaire pour remodeler les microenvironnements tumoraux et former des niches pré-métastatiques au cours du développement du cancer (Figure 14) (TAI *et al.*, 2018). Cela est acquis par les molécules bioactives d'exosomes dérivées des cellules cancéreuses ou de cellules stromales, qui fournissent les signaux essentiels pour la reprogrammation de diverses cellules dans des microenvironnements tumoraux ou des niches pré-métastatiques (tableau 3).

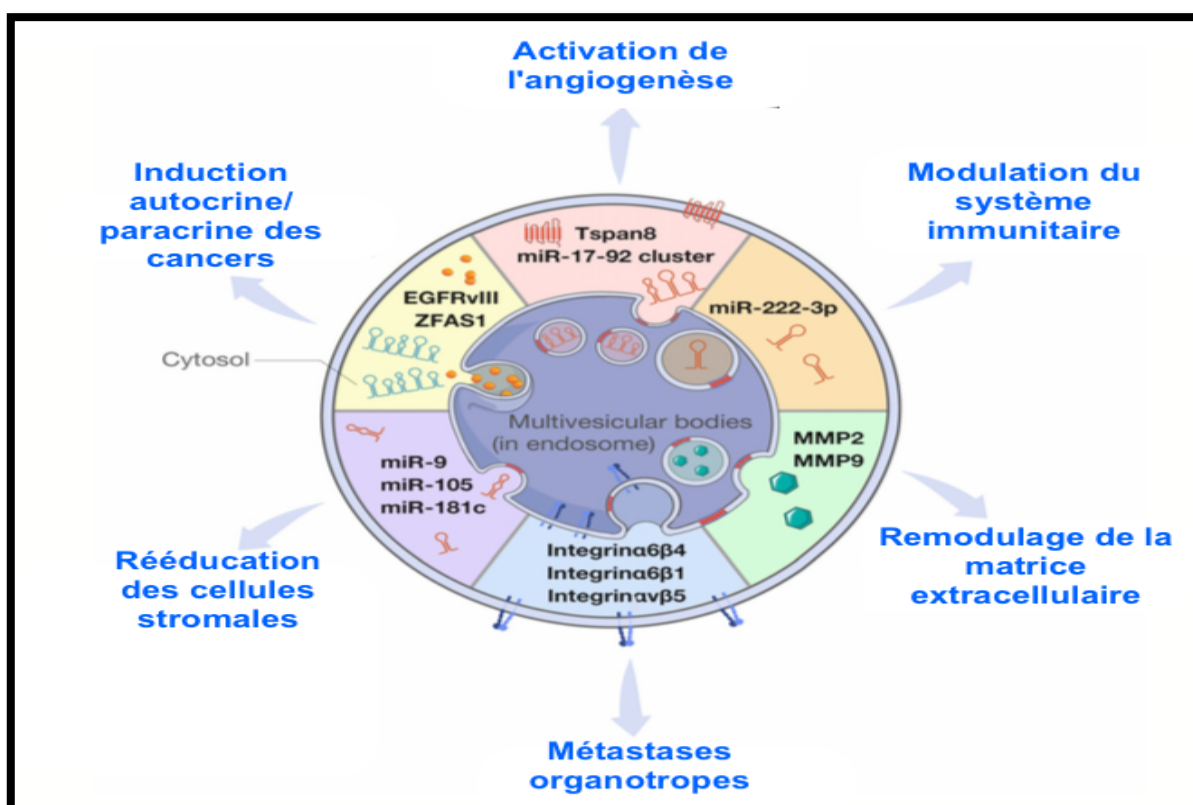


Figure 14. Résumé des fonctions médiatees par les exosomes d'origine tumorale (TAI *et al.*, 2018). miR-222-3p, miR-9 ...etc. sont des microARN. EGFRvIII : Récepteur du facteur de croissance épidermique. ZFAS1 est un gène qui exprime des propriétés oncogéniques. MMP2 et MMP9 sont des enzymes de remodelage de la matrice extracellulaire. Tspan8 est une tétraspanine (protéine membranaire) de surface exprimée sur les exosomes libérés par la tumeur.

Voici quelques exemples de fonctions médiées par les exosomes d'origine tumorale (figure14) :

- **Activation de l'angiogenèse**

Il s'agit de l'étape la plus importante du phénomène d'angiogenèse tumorale. Qui est un processus de formation des vaisseaux sanguin à partir d'un réseau préexistant (TREPS et GAVARD, 2015).

- **Métastases organotrope**

C'est la propagation d'une certain affinité d'une tumeur cancéreuse d'un site initial à un site spécifique ou le microenvironnement est favorable au métastases (LIU et CAO, 2016).

- **Remodelage de la matrice extracellulaire**

Ce processus fait intervenir des protéinases comme les métalloprotéinases impliquant des changement qualitatifs et quantitatifs de la matrice extracellulaire (BONNANS *et al.*, 2014).

- **Introduction autocrine**

C'est la production et la sécrétion des médiateurs extracellulaires par une cellule. Puis ces propres médiateurs vont activer la cellule en se liant sur ces récepteur pour initier la signalisation (UNGEFROREN *et al.*, 2021).

- **Rééducation des cellules stromales**

Les exosomes dérivés des tumeurs délivrent des miARN, tels que miR-9, miR-105 et miR-181c, des cancers aux fibroblastes normaux ou aux barrières endothéliales vasculaires. Cela augmente la malignité du cancer (TAI *et al.*, 2018).

Tableau 3. Effets fonctionnels de quelques molécules bioactives exosomales dans le développement du cancer.

Molécule bioactive exosomale	Type de molécule	Mécanisme	Effet fonctionnel	Processus	Type de cancer	Références
Intégrine	Protéine	Active la voie signalisation Src et régule positivement les gènes pro-inflammatoires	Dirige les exosomes vers des tissus spécifiques	Organotropisme métastatique	Cancer du sein	HOSHINO <i>et al.</i> , 2015
MET	Protéine	Activation des signaux MET	Augmente l'activité prométastatique des cellules de la moelle osseuse	Amorçage des niches prémétastatiques	Mélanome	PEINADO <i>et al.</i> , 2012
MIF	Protéine	Active la production de fibronectine induite par le signal TGF- β	Augmente la formation de niches prémétastatiques hépatiques	Augmente la charge métastatique du foie	Cancer du pancréas	COSTA-SILVA <i>et al.</i> , 2015
TGF-β	Protéine		Augmente la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en myofibroblastes	Augmente la prolifération et le caractère invasif du cancer	Cancer de la prostate	CHOWDHURY <i>et al.</i> , 2012
TGF-β1	Protéine	Active les signaux anti-apoptotiques et de pro-survie	Augmente la prolifération et la survie	Augmente la croissance du cancer	Leucémie myéloïde chronique	RAIMONDO <i>et al.</i> , 2015

Suite 1 du tableau 3. Effets fonctionnels de quelques molécules bioactives exosomales dans le développement du cancer.

Molécule bioactive exosomale	Type de molécule	Mécanisme	Effet fonctionnel	Processus	Type de cancer	Références
Tspan8	Protéine		Augmente la prolifération, la migration et la germination des cellules endothéliales	Augmente l'angiogenèse	Adénocarcinome	NAZARENKO <i>et al.</i> , 2010
Snail et miR-146a	Protéine et miARN		Augmente la prolifération et la résistance aux médicaments	Augmente la prolifération et la survie du cancer	Cancer du pancréas	RICHARDS <i>et al.</i> , 2017
ZFAS1	ARN non codant	Activation de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine, Régulation de la miR-200b	Augmente la prolifération et la progression du cancer	Augmente la prolifération,	Cancer gastrique	(PAN <i>et al.</i> , 2017 ; FAN ZHANG. <i>et al.</i> , 2019 ;
ZFAS1	ARN non codant		Favorise la progression du cancer	Invasion, migration et prolifération des cellule cancéreuses	carcinome du nasopharynx	PENG <i>et al.</i> , 2020
ZFAS1	ARN non codant	régulation de miR-150-5p	Favorise la progression et augmente la résistance au temozolomide		glioma	LI <i>et al.</i> , 2020
LINC01305	lncARN	Activation des voies de signalisations PI3K/Akt et Wnt	Favorise la progression		Cancer du col de l'utérus	HUANG <i>et al.</i> , 2021

Suite 2 du tableau 3. Effets fonctionnels de quelques molécules bioactives exosomales dans le développement du cancer.

La voie de signalisation Src : est une voie de signalisation des protéine-tyrosine kinases de la famille Src (PTKSrc).

ZFAS1 : est un transcrit qui a été principalement reconnu comme un modulateur de la différenciation des cellules alvéolaires et épithéliales dans la glande mammaire.

LINC01305 : (*Long Intergenic Non-Protein Coding RNA 1305*) est un gène d'ARN affilié à la classe lncRNA.

Snail : est un facteur de transcription à doigt de zinc.

miR-146a : Le microARN 146a est un petit ARN non codant chez l'homme,

voie Wnt/ β -caténine : est une *voie de signalisation* des protéines *Wnt* via la *bêta-caténine*. Wnt est une famille de glycoprotéines intervenant dans l'embryogenèse et le cancer.

4.5 Mécanismes de résistance aux anticancéreux médiés par les exosomes

Les exosomes sont des messagers multi-signaux qui soutiennent le développement, la progression et la chimiorésistance du cancer par la médiation des interactions tumeur-tumeur et tumeur-cellules stromales (BEBELMAN *et al.*, 2018). Les données collectées suggèrent que le contenu différentiel des exosomes dans les fluides corporels peut être utilisé comme facteur pronostique pour le traitement du cancer (CAPELLO *et al.*, 2017 ; YUWEN *et al.*, 2019). La figure 15 décrit les rôles principaux des exosomes dans l'établissement de résistances thérapeutiques dans le cancer.

Le rôle des exosomes et des nanovésicules dans la chimiorésistance s'articule autour de la séquestration, du transport et de l'expulsion des médicaments chimiothérapeutiques des cellules tumorales (SAFAEI *et al.*, 2005 ; FEDERICI *et al.*, 2014). De plus, il a été démontré que les exosomes libèrent des enzymes hépatiques dans tout le corps. Et étant donné la capacité des cellules endothéliales à absorber les exosomes circulants, cela contribue à la détoxification extra-hépatique des médicaments xénobiotiques (CONDE-VANCELLS *et al.*, 2010). D'autre part, l'expulsion du médicament contribue à la résistance chimiothérapeutique exosomale. Les analyses de l'excrétion des vésicules en réponse au traitement médicamenteux dans de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses ont révélé une corrélation constante entre l'expression des gènes liés à l'excrétion des vésicules, aux taux d'excrétion de ces dernières et la sensibilité aux médicaments (SHEDDEN *et al.*, 2003).

Il a été observé que les exosomes libérés par les cellules cancéreuses pourraient freiner les thérapies exploitant des anticorps et des médicaments, en exprimant des protéines de surface dérivées des cellules cancéreuses qui séquestrent le composé loin de la cellule cible (AUNG *et al.*, 2011 ; CIRAVOLO *et al.*, 2012). De même, il a été démontré que les exosomes réduisent la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps en se liant aux anticorps réactifs aux tumeurs (BATTKE *et al.*, 2011). Le même principe est utilisé avec d'autres médicaments, cela se fait en transportant une bonne quantité de protéines ciblées par les médicaments, neutralisant ainsi les effets du médicament sur les cellules cibles (AUNG *et al.*, 2011).

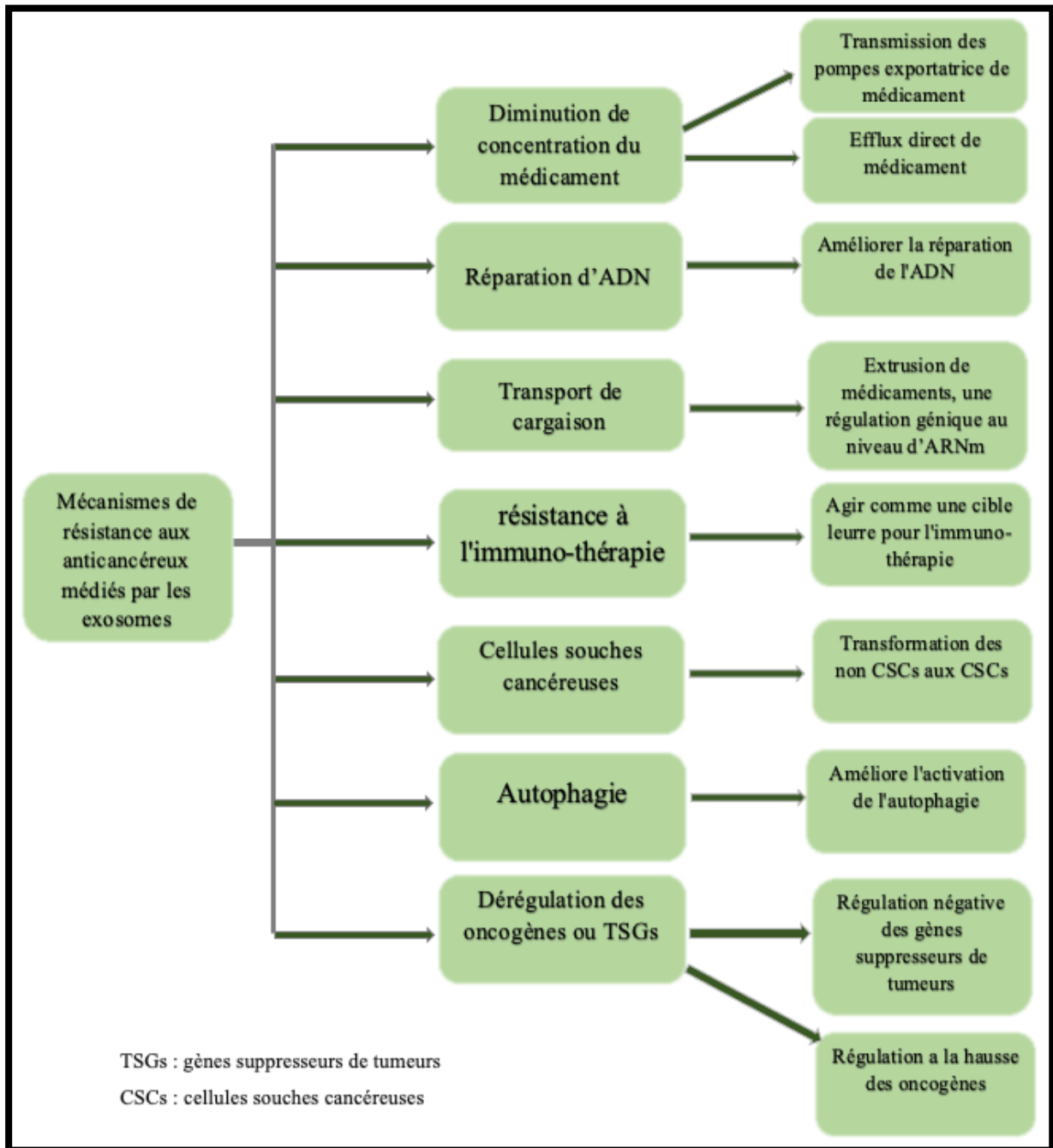


Figure 15. Mécanismes de résistance aux médicaments anticancéreux médiés par les exosomes.

4.5.1 Contribution de la cargaison d'exosomes dans les mécanismes de chimiorésistance

Les exosomes contribuent à la résistance aux médicaments avec leur cargaison spécifique des acides nucléiques et des protéines qui se manifestent par différents mécanismes tels que l'efflux de médicaments ou la transformation de cellules sensibles en cellules résistantes (figure 16 et 17). Le transfert intercellulaire de miARN/protéines exosomales entre les cellules résistantes et les cellules sensibles conduit à une expression génique modifiée dans la population cellulaire sensible aux médicaments. Un tel changement dans l'expression des gènes confère aux cellules sensibles une capacité anti-apoptotique lorsqu'elles rencontrent le médicament, une capacité qui est également observée dans les cellules résistantes aux médicaments (CHEN *et al.*, 2014).

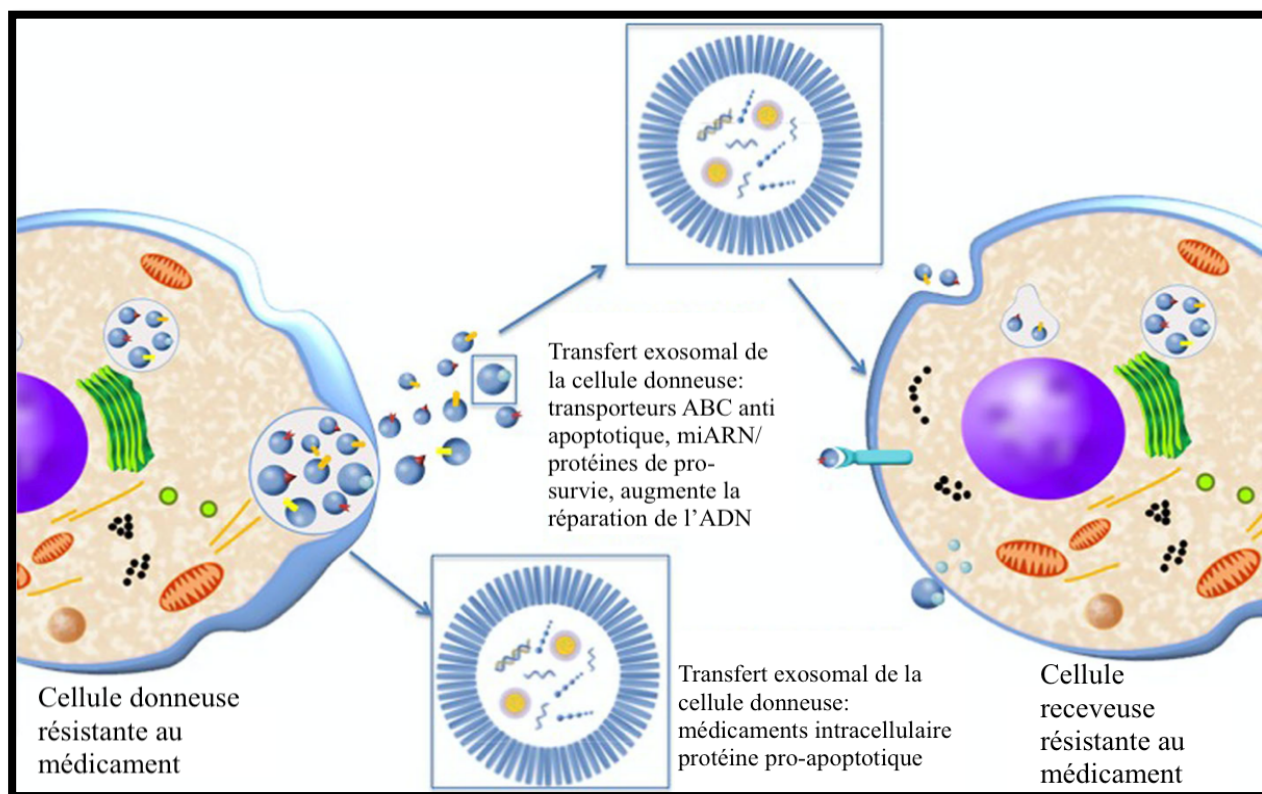


Figure 16. Transmission des exosomes chargés entre la cellule donneuse et la cellule receveuse (STEINBICHLER *et al.*, 2019).

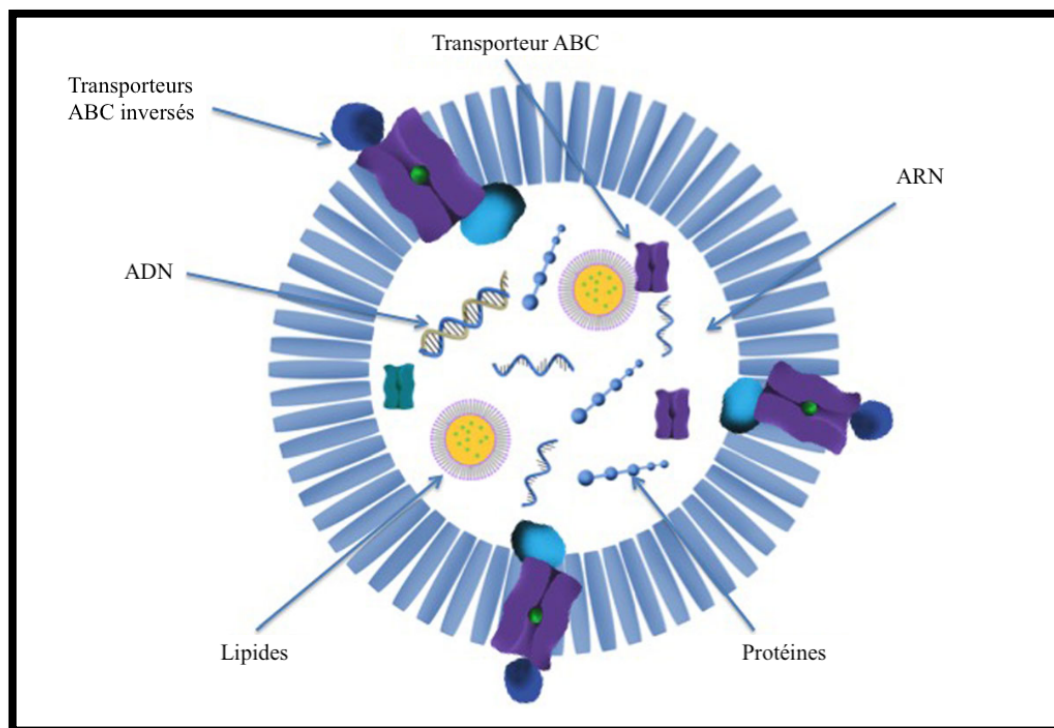


Figure 17. Cargo exosomal agissant comme médiateur de la résistance à la thérapie (STEINBICHLER *et al.*, 2019).

4.5.1.1 Induction de résistance par la transmission d'un cargo d'acides nucléiques exosomal

La cargaison d'exosomes contient plusieurs types d'acides nucléiques, notamment des miARN, des ARN longs non codants (ARNlnc) et des ARNm. La transmission exosomale de ces acides nucléiques joue un rôle crucial dans le développement de la résistance aux médicaments dans les cellules cancéreuses (tableau 4).

Une cellule résistante dans le MET transmet à une cellule cancéreuse sensible une cargaison d'acides nucléiques. Cela entraîne une régulation génique principalement au niveau de l'ARNm, et rend la cellule ainsi résistante à la thérapie anticancéreuse. Un tel mécanisme a été mis en évidence dans plusieurs types de cancers dont les hémopathies malignes et les cancers colorectaux, cancer du sein, de la prostate, du foie, du poumon, d'ovaire, de la peau, de la tête et du cou, du colon, des os et du pancréas. PATEL *et al.* (2017) ont démontré que la simple exposition des lignées cellulaires du cancer du pancréas MiaPaCa-2 et Colo357 à la gemcitabine, un agent chimiothérapeutique contre le cancer du pancréas, les a induit à sécréter dans le milieu des exosomes qui ont par la suite augmenté la concentration inhibitrice médiane (IC50) de cellules sensibles à la gemcitabine de 6,8 et 3,7 M à 14,5 et 7,7 M, respectivement pour les deux lignées (PATEL *et al.*, 2017)

Tableau 4. Quelques molécules d'acides nucléiques exosomales impliquées dans le développement de la résistance aux médicaments dans le cancer.

Cargaison	Type de cancer	Lignée cellulaire	Thérapie	Molécule conférant la résistance	Gène cible	références
ARNm	Cancer des ovaires	Cellules ovariennes	Cisplatine	ADN méthyltransférase 1		Cao <i>et al.</i> (2017)
lnc RNA	cancer du sein HER2+	SKBR-3 et BT474	Trastuzumab	lncRNA-SNHG14	Bcl-2/régulateur de l'apoptose Voie de signalisation.	Dong <i>et al.</i> (2018)
	cancer du sein,	MCF-7, MCF- 7/PR.	Paclitaxel,	H19	la modulation de la miR-340-3p/YWHAZ qui peut favoriser la métastase et la TEM.	YAN <i>et al.</i> (2020)

Le cancer du sein HER2+ : est un cancer du sein dont le test est positif pour une protéine appelée récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Cette protéine favorise la croissance des cellules cancéreuses. / **SkBr3** : est une lignée cellulaire de cancer du sein humain isolée

BT474 : Lignée cellulaire de tumeur du sein humain (BT-474). / **MCF-7** : est le nom de la lignée de cellules tumorales mammaires la plus utilisée dans les laboratoires de recherche sur le cancer du sein. / **YWHAZ** : est un gène qui code pour une protéine de famille 14-3-3, lié à plusieurs voies de transduction du signal. / **lncRNA-SNHG14** : est un lncRNA récemment reconnu qui contribue à plusieurs cancer / **H19** : est un gène qui code pour un long ARN non codant, son rôle est la régulation de la prolifération cellulaire.

Suite du tableau 4. Quelques molécules d'acides nucléiques exosomales impliquées dans le développement de la résistance aux médicaments dans le cancer.

Cargaison	Type de cancer	Lignée cellulaire	Thérapie	Molécule conférant la résistance	Gène cible	Références
miARN	Cellules cancéreuses gastriques.	Macrophages murins → MFC, MGC-803	Cisplatine	miR-21	Voie de signalisation PTEN/PI3K/AKT.	Zheng <i>et al.</i> (2017)
	NSCLC avec l'EGFR muté	HCC827	osimertinib	miR-210-3p	Nombreux gènes impliqués dans les processus biologiques et les fonctions cellulaires telles que l'inhibiteur angiogénique, nSMase2.	HISAKANE <i>et al.</i> (2021)

NSCLC: non-small cell lung cancer./ **PTEN/PI3K/AKT** : est une voie importante régulant la signalisation de multiples processus biologiques tels que l'apoptose, le métabolisme, la prolifération cellulaire et la croissance cellulaire. /**PTEN** : est une double protéine/lipide phosphatase dont le substrat est le produit de PI3K qui contribue à la contrebalance de l'activité oncogène de PI3K. /**nSMase2** : est la forme neutre de la sphingomyélinase activée par le facteur de nécrose tumorale- α dans les cellules MCF-7. / **HCC827** : « human lung adenocarcinoma cell line » lignée cellulaire d'adénocarcinome des poumons humaines. / **EGFR** : Récepteur du facteur de croissance épidermique. / **MGC-803** : lignée cellulaire parentale. / **PI3K** : une enzyme avec une activité oncogène. / **AKT** : appelée protéine kinase B (PKB), est une sérine/thréonine kinase essentiel pour la signalisation cellulaire.

4.5.1.2 Induction d'une résistance aux médicaments par une cargaison de protéines exosomales

➤ Transfert direct de protéines d'extrusion

L'un des mécanismes contribuant à la résistance aux médicaments est l'extrusion de ces derniers hors des cellules par le transporteur P-gp (figure 16) (BORGNA *et al.*, 1996 ; Li *et al.*, 2016 ; Bar-Zeev *et al.*, 2016 ; Genovese *et al.*, 2017). Plusieurs études ont montré que le transport exosomal de la P-gp induit un phénotype de chimiorésistance dans les cellules tumorales receveuses (BEBAWY *et al.*, 2009 ; Corcoran *et al.*, 2012 ; WANG *et al.*, 2016).

Les exosomes internalisés par les cellules sensibles entraînent le transfert des moyens de résistance à l'agent thérapeutique à ces cellules, accompagné d'une augmentation des niveaux de P-gp (LV *et al.*, 2014) ainsi que la protéine régulatrice de la P-gp « transient receptor potential channel 5 » (TrpC5). Le TrpC5 est impliqué également dans la sécrétion élevée d'exosomes dans les lignées cellulaires de cancer du sein humain (MCF-7/ADM) qui ont entraîné l'induction d'une résistance à la doxorubicine (MILMAN *et al.*, 2019).

➤ Induction d'une résistance aux médicaments par transmission de proto-oncogènes via les exosomes

Il s'agit d'un mécanisme moléculaire de la résistance acquise impliquant le transfert des proto-oncogènes par les exosomes. Rappelons que les proto-oncogènes sont des gènes qui participent à la régulation de la croissance et de la division cellulaires. Ces derniers peuvent subir une mutation et devenir des oncogènes (ANONYME 2). ZENG *et al.* (2017) ont confirmé que les exosomes sécrétés par les cellules portant le gène de fusion oncogène PTPRZ1-MET (ZM), une altération génétique critique entraînant la progression du gliome, sont internalisés par les cellules receveuses non-ZM. Les exosomes-ZM transférés aux cellules de glioblastome non-ZM et les astrocytes humains normaux ont modifié l'expression des gènes et induit une TEM. De plus, les exosomes ZM ont conféré une résistance au témozolomide aux cellules glioblastomes (MILMAN *et al.*, 2019).

➤ Régulation à la hausse des récepteurs tyrosine kinases (TKR)

Elle induit l'activation de la voie de signalisation PI3K-Akt et entraîne le développement d'une résistance (VELLA *et al.* 2017). Cette voie de signalisation intracellulaire est importante dans la régulation du cycle cellulaire. Par conséquent, il est directement lié à la quiescence cellulaire, à la prolifération, au cancer et à la longévité.

4.5.2 Exosomes et résistance aux médicaments médiée par les cellules souches cancéreuses

L'influence des exosomes sur ces cellules souches hautement tumorigènes permet la repopulation d'une tumeur après chimiothérapie (SMITH et MACLEOD 2019 ; STEINBICHLER *et al.* 2019).

MOSTAFAZADEH *et al.* (2021) ont rapportés qu'un ensemble de preuves scientifiques confirme que les exosomes agissent en tant que médiateurs de la communication intercellulaire dans le MET. Ils participent également à la conversion des cellules souches non cancéreuses en CSC via l'apport de facteurs favorisant le caractère des cellules souches cancéreuses et la TEM (figure 17).

La TEM est un processus impliquant les changements morphogénique au cours duquel les cellules perdent certaines caractéristiques épithéliales pour acquérir des propriétés de cellules mésenchymateuses. Ce processus est réactivés au cours de la progression tumorale et génèrent des cellules douées de capacités de motilité et d'invasion cellulaire. De plus, la TEM est avéré qu'elle joue un rôle dans la dissémination métastatique des tumeurs d'origine épithéliale (ANONYME 3).

À titre d'exemple, Snail1 est un facteur de transcription à doigt de zinc qui favorise la répression de l'expression de la E-cadhérine, sachant que c'est une molécule d'adhérence, il est transporté par les exosomes dérivés des fibroblastes associés au cancer (CAF) pour induire la TEM et l'implantation des cellules cancéreuses pulmonaires présentant les caractéristiques des CSC (YOU *et al.*, 2019).

La figure 18 montre l'effet des exosome sur les cellules souches. Les exosomes secrétés par les cellules tumorales, recrutés par les cellules souche ont médié la transformation de ces cellules en cellules souches cancéreuse par activation des voies de signalisation comme snail, TGF- β ... et par déclenchement des processus tel que la dormance, efflux de médicaments etc.

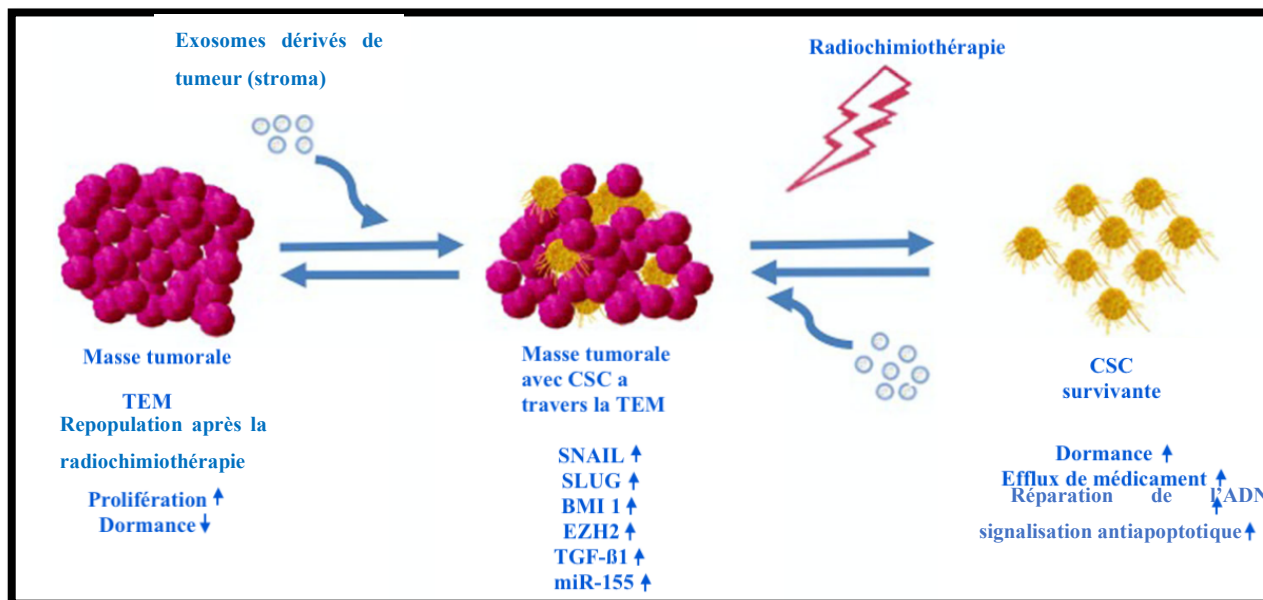


Figure 18. Les exosomes induisent un phénotype semblable à celui des cellules souches cancéreuses dans les cellules tumorales par la TEM (STEINBICHLER *et al.*, 2019).

4.5.3 Rôle des exosomes dans la dérégulation de l'expression des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeurs

Il a été démontré que les exosomes modifient l'expression des GST et des oncogènes par la translocation intercellulaire d'ARN non codants. Exemple, la TP53 est le GST le plus étudié, c'est un facteur de transcription qui contrôle l'expression de nombreux gènes impliqués dans l'apoptose et la régulation du cycle cellulaire. Son activation se fait par transcription de gènes pro-apoptotiques ou par séquestration de protéines anti-apoptotiques. Ce gène est muté dans plus de la moitié des cancers humains. De plus, l'altération de son expression ou de sa fonction est souvent corrélée à la résistance aux agents antinéoplasiques standards (SETOGUCHI *et al.*, 2016).

4.5.4 Exosomes et résistance aux immunothérapies

Plusieurs études ont suggéré que les cellules tumorales produisent et sécrètent des exosomes agissant comme une cible leurre pour les immunothérapies anticancéreuses. Le trastuzumab (Herceptin), un anticorps monoclonal humanisé qui cible le domaine extracellulaire du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), inhibe la survie et la prolifération des cellules tumorales. Il est largement utilisé comme médicament approuvé pour les cancers précoces HER2 positifs et les cancers métastatiques avancés (CAMERON *et al.*, 2017 ; DONG *et al.*, 2020 b).

Il a été démontré que les cellules cancéreuses du sein surexprimant le facteur de croissance HER2, libèrent des exosomes contenant ces derniers qui interfèrent ainsi avec l'activité thérapeutique d'Herceptin. En effet, l'expression du facteur de croissance HER2 à la surface exosomale permet à l'exosome d'entrer en compétition avec les cellules cancéreuses du sein pour la liaison au Trastuzumab, limitant ainsi la biodisponibilité et diminuant l'efficacité anticancéreuse du Trastuzumab (CIRAVOLO *et al.*, 2012).

Han *et al.* (2020) ont montré qu'au niveau du cancer du sein, l'ARNlnc AFAP1-AS1 « actin filament associated protein 1 antisense RNA 1 » (filament d'actine associé à la protéine 1 ARN-antisens 1) exosomale peut favoriser la résistance à l'anticorps.

Le rituximab, un anticorps chimérique dirigé contre l'antigène CD20 de surface cellulaire, exerce ses effets cytolytiques via l'induction directe de l'apoptose, la cytolysse dépendante des anticorps, ainsi que la cytotoxicité cellulaire dépendante du complément. Il est utilisé dans l'immunothérapie agressive du lymphome à cellules B. Les cellules du lymphome à cellules B sécrètent des exosomes porteurs de CD20, qui se lient et épuisent les anticorps thérapeutiques anti-CD20, entraînant ainsi la déplétion des composants du complément et protègent les cellules cancéreuses contre les attaques des anticorps (AUNG *et al.* 2011).

4.5.5 Exosomes et résistance aux médicaments induite par l'autophagie

L'activation de l'autophagie se produit normalement dans les cellules en réponse à des facteurs de stress environnementaux, elle facilite la survie cellulaire et peut établir une résistance aux médicaments dans les cellules malignes (HUANG *et al.*, 2016). L'augmentation de l'activité de l'autophagie et l'amélioration de la sécrétion des exosomes des cellules tumorales après la chimiothérapie ont été documentées dans plusieurs études, indiquant que ces réponses font partie de la réponse des cellules aux conditions de stress dues à la chimiothérapie et aux mécanismes de survie contre les chimiothérapie (MILMAN *et al.*, 2019 ; MORTEZAVI *et al.*, 2019).

Des études démontrent qu'il peut y avoir non seulement un effet d'acquisition de la résistance des cellule tumorale par les exosomes, mais aussi un effet de resensibilisation. La transmission à médiation exosomale de miR-425-3p améliore l'activation de l'autophagie dans les cellules cancéreuses pulmonaires NSCLC receveuses. Ce qui a conduit éventuellement à la résistance au cisplatine qui est un un agent anti cancéreux analogue du platine. Le miR-425-3p est un ARN non codant impliqués dans la régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes dans les organismes multicellulaires en affectant à la fois la stabilité et la traduction des ARNm (MA *et al.*, 2019).

Plus intéressant encore, la transmission exosomale de miR-567 à partir des cellules épithéliales mammaires normales (MCF-10A) a resensibilisé les cellules cancéreuses du sein résistantes au trastuzumab. Cela est due à l'inhibition d'autophagie en ciblant la protéine ATG5 (autophagy-related 5) qui est protéine clé impliquée dans l'extension de la membrane des vésicules autophagiques. (HAN *et al.*, 2020).

4.5.6 Rôle de l'acidité du microenvironnement tumoral dans chimiorésistance médiée par les exosomes

Dans le microenvironnement tumoral, les cellules cancéreuses communiquent avec les cellules voisines telles que les fibroblastes, les cellules endothéliales et diverses cellules immunitaires via ces vésicules. L'interaction des cellules avec ces exosomes entraîne de nombreux événements, notamment l'oncogénèse, l'angiogénèse, la modulation immunitaire, le remodelage de la matrice extracellulaire, la TEM et la transformation des fibroblastes associés au cancer (CAF). Ces événements contribuent à la propagation des cellules cancéreuses vers des sites distants (figure 19).

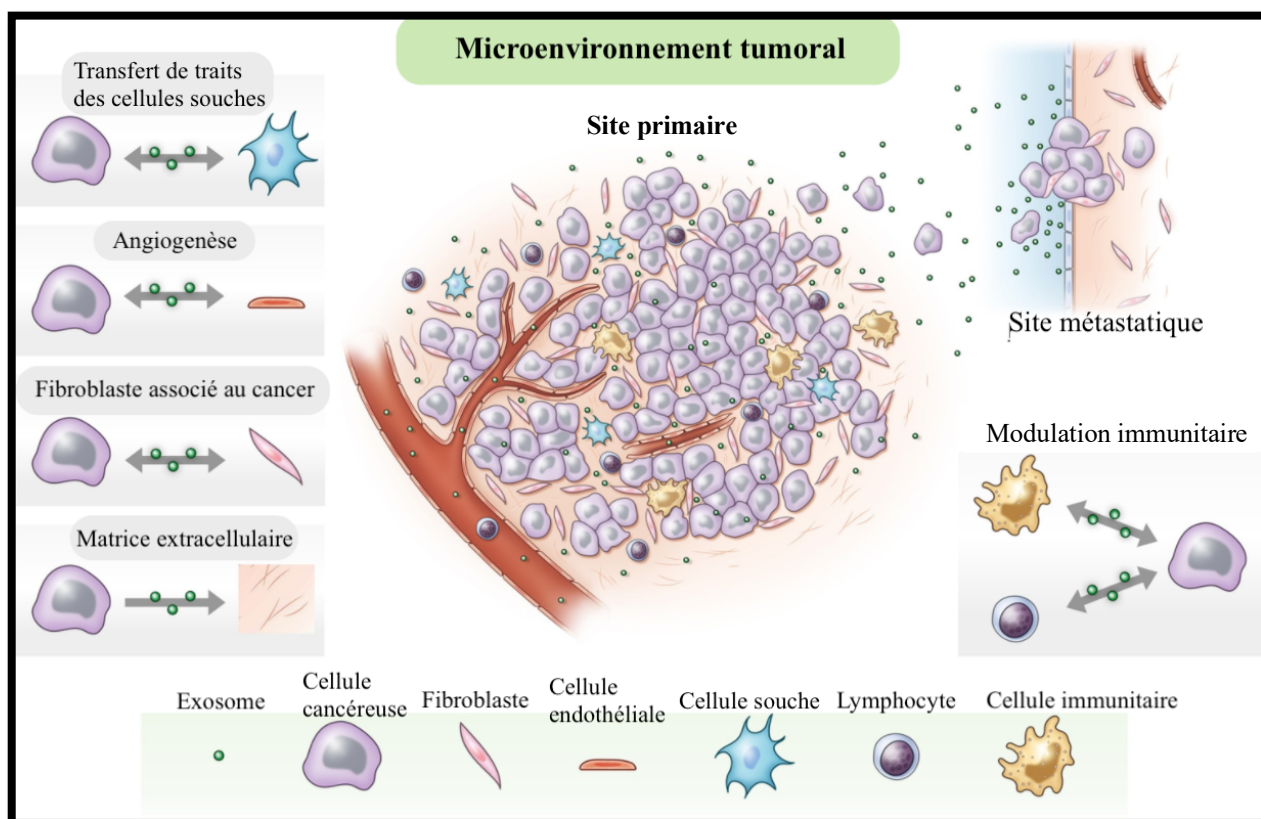


Figure 19. Rôles des exosomes dans le microenvironnement tumoral (YOKOI et TAKAHIRO, 2021).

Le pH du MET *in vivo* est légèrement acide (6.5 – 7.1) par rapport au tissu normal dans des conditions physiologiques (7.2 – 7.4), ce qui est pratiquement un phénotype commun à toutes les tumeurs. L'abaissement du pH extracellulaire est dû à l'augmentation du métabolisme du glucose, la production et l'excrétion élevée des protons H⁺ (SCHORNACK et GILLIES 2003).

L'acidité du MET est directement liée à la malignité tumorale (PILLAI *et al.*, 2019). Qui induit une pression sélective des cellules tumorales et ce, en favorisant la résistance aux médicaments anticancéreux (FAIS *et al.*, 2014), cela en influençant potentiellement la libération et l'absorption d'exosomes par les cellules tumorales (PAROLINI *et al.*, 2009). Par augmentation de la sécrétion des exosomes dans les cellules tumorales humaines à des fins de détoxification dans différents cancers, notamment le mélanome, l'ostéosarcome, le côlon, la prostate et le cancer du sein (LOGOZZI *et al.*, 2018).

À cet égard, plusieurs études confirment que les cellules cancéreuses résistantes sécrètent de plus grandes quantités d'exosomes que leurs homologues sensibles (WU C *et al.*, 2015 ; PEAK *et al.*, 2020 ; LOGOZZI *et al.*, 2020). Cependant Le mécanisme sous-jacent de l'extrusion accrue d'exosomes dans les conditions acides n'est pas clair (LOGOZZI *et al.*, 2019).

Les résultats de certaines expériences récentes *in vitro* ont révélé que l'environnement extracellulaire acide augmente non seulement le nombre d'exosomes libérés, mais induit aussi une régulation positive de certains biomarqueurs tumoraux tels que l'anhydrase carbonique IX qui est une enzyme souvent associée à un mauvais pronostic et à la progression tumorale, et l'antigène spécifique de la prostate (PSA) dans les cellules cancéreuses et leurs exosomes (LOGOZZI *et al.*, 2017 ; LOGOZZI *et al.*, 2019 b).

Par conséquent, compte tenu de l'effet de l'acidité environnementale sur la sécrétion d'exosomes et la chimiorésistance, une approche anti-acide peut être proposée comme stratégie pour le traitement du cancer, et ce, via des tampons ou des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (LOGOZZI *et al.*, 2018). En effet, dans leur étude, FAIS *et al.* (2013) ont pu vérifier que l'alcalinisation de l'environnement des cellules tumorales avec des tampons provoque une forte diminution de la sécrétion d'exosomes. D'ailleurs, deux études différentes ont démontré que le tamponnage de l'environnement tumoral ralentit la croissance tumorale des xénogreffes chez la souris et améliore la réactivité à la chimiothérapie chez les patients humains et vétérinaires (SPUGNINI *et al.*, 2014 ; AZZARITO *et al.*, 2016).

Récemment, ANDO *et al.*, (2021) ont démontré que le traitement avec un agent alcalinisant augmente le pH interstitiel acide de la tumeur via l'élévation des concentrations sériques de HCO^{-3} . Les concentrations sériques de HCO^{-3} correspondant au pH tumoral et les valeurs de pH urinaire peuvent être des facteurs importants pour prédire les résultats cliniques de certains traitements anticancéreux associés à un agent alcalinisant.

5 Conclusion

La multi-résistance aux médicaments se base sur plusieurs mécanismes dont certains ne sont pas entièrement élucidés. L'un des mécanismes le plus connu est le mécanisme MDR. Celui-ci se base sur les transporteur ABC pour évacuer le médicament de la cellule par le phénomène connu sous le nom d'efflux de médicaments. L'excrétion des exosomes est un autre mécanisme de résistance utilisant ces vésicules comme transporteur de pompes à efflux, d'acides nucléiques et des molécules médicamenteuse. Les exosomes jouent un rôle de leurre pour les immunothérapies, favorise l'autophagie, améliore la réparation d'ADN et transforme les cellules souches non cancéreuses à des CSC afin de permettre à la tumeur de se progresser ou de se repeupler. En outre, les conditions tumorales telles que l'acidité du MET augmente la sécrétion de ces vésicules. Dans ce contexte, des approches telles que l'alcalinisation des MET sont effectuées pour diminuer l'extrusion exosomale.

L'exploitation des exosomes en thérapie est une approche prometteuse pour surmonter la résistance. Cela s'effectue par l'administration des exosomes chargés de médicaments tant qu'ils sont de haute stabilité et biocompatibilité ainsi d'une faible immunogénicité. Cependant, des recherches avancées sont nécessaires pour résoudre les problématiques limitantes l'usage d'exosomes en thérapie.

6 Références bibliographiques

- Abdallah, H. M., Al-Abd, A. M., El-Dine, R. S., & El-Halawany, A. M. (2015). P-glycoprotein inhibitors of natural origin as potential tumor chemo-sensitizers: A review. *Journal of advanced research*, 6(1), 45-62.
- Agrawal, A. K., Aqil, F., Jeyabalan, J., Spencer, W. A., Beck, J., Gachuki, B. W., ... & Gupta, R. C. (2017). Milk-derived exosomes for oral delivery of paclitaxel. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 13(5), 1627-1636.
- Akuma, P., Okagu, O. D., & Udenigwe, C. C. (2019). Naturally occurring exosome vesicles as potential delivery vehicle for bioactive compounds. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 3, 23.
- Ambudkar, S. V., Kimchi-Sarfaty, C., Sauna, Z. E., & Gottesman, M. M. (2003). P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene*, 22(47), 7468-7485.
- Ando, H., Emam, S. E., Kawaguchi, Y., Shimizu, T., Ishima, Y., Eshima, K., & Ishida, T. (2021). Increasing Tumor Extracellular pH by an Oral Alkalinizing Agent Improves Antitumor Responses of Anti-PD-1 Antibody: Implication of Relationships between Serum Bicarbonate Concentrations, Urinary pH, and Therapeutic Outcomes. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 44(6), 844-852.
- Anonyme 1: <https://training.seer.cancer.gov/treatment/chemotherapy/types.html>
- Anonyme 2: <https://www.cancer.be/lexique/p/proto-oncog-ne>
- Anonyme 3: <https://www.academie-medecine.fr/role-de-la-transition-epithelio-mesenchymateuse-au-cours-de-la-progression-tumorale/>
- Anwar-Mohamed A, El-Kadi A. (2012). P-glycoprotein effects on drugs pharmacokinetics and drug-drug-interactions and their clinical implications. *Libyan J Pharm Clin Pharmacol*. 1:48154.
- Assaraf, Y. G., Brozovic, A., Goncalves, A. C., Jurkovicova, D., Linē, A., Machuqueiro, M., ... & Vasconcelos, M. H. (2019). The multi-factorial nature of clinical multidrug resistance in cancer. *Drug Resistance Updates*, 46, 100645.
- Aung T, Chapuy B, Vogel D, et al. (2011). Exosomal evasion of humoral immunotherapy in aggressive B-cell lymphoma modulated by ATP- binding cassette transporter A3. *Proc Natl Acad Sci USA*.108:15336-15341.

- Aung T, Chapuy B, Vogel D, Wenzel D, Oppermann M, Lahmann M, et al. (2011). Exosomal evasion of humoral immunotherapy in aggressive B-cell lymphoma modulated by ATP-binding cassette transporter A3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108(37):15336–41.
- Azmi AS, Bao B, Sarkar FH. (2013). Exosomes in cancer development, metastasis, and drug resistance: a comprehensive review. *Cancer Metastasis Rev*. 32(3–4):623–42.
- Azzarito, T., Lugini, L., Spugnini, E. P., Canese, R., Gugliotta, A., Fidanza, S., & Fais, S. (2016). Effect of modified alkaline supplementation on syngenic melanoma growth in CB57/BL mice. *PloS one*, 11(7), e0159763.
- Bakos E, Homolya L. (2007). Portrait of multifaceted transporter, the multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1/ABCC1). *Pflugers Arch* 453:621-41.
- Balkwill, F. R. (1992). Tumour necrosis factor and cancer. *Progress in growth factor research*, 4(2), 121-137.
- Bar-Zeev, M., Livney, Y.D., Assaraf, Y.G., (2016). Targeted nanomedicine for cancer therapeutics: towards precision medicine overcoming drug resistance. *Drug Resist. Updat*. 31, 15–30.
- Bark H, Choi CH. (2010). PSC833, cyclosporine analogue, downregulates MDR1 expression by activating JNK/c-Jun/AP-1 and suppressing NF-κB. *Cancer Chemother Pharmacol* ;65:1131-6.
- Battke C, Ruiss R, Welsch U, Wimberger P, Lang S, Jochum S, et al. (2011). Tumour exosomes inhibit binding of tumour-reactive antibodies to tumour cells and reduce ADCC. *Cancer Immunol Immunother* 60(5):639–48.
- Bebawy M, Combes V, Lee E, Jaiswal R, Gong J, et al. (2009). Membrane micro-particles mediate transfer of P-glycoprotein to drug sensitive cancer cells. *Leukemia*. 23(9):1643–9.
- Bebelman MP, Smit MJ, Pegtel DM, Baglio SR. (2018). Biogenesis and function of extracellular vesicles in cancer. *Pharmacol Ther*. 188:1–11.
- Bertino, J. R. (2009). Cancer research: from folate antagonism to molecular targets. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 22(4), 577-582.

- Bickers, Sarah C., et al. (2021). "Structure of Ycf1p reveals the transmembrane domain TMD0 and the regulatory region of ABCC transporters." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 118.21.
- Bin Kanner, Y., Ganoth, A. & Tsfadia, Y. (2021). Extracellular mutation induces an allosteric effect across the membrane and hampers the activity of MRP1 (ABCC1). *Sci Rep* 11, 12024.
- Bisbal C, Martinand C, Silhol M, Lebleu B, Salehzada T. Cloning and characterization of a RNase L inhibitor. (1995). A new component of the interferon-regulated 2-5A pathway. *J Biol Chem*; 270:13308-17.
- Bonnans, C., Chou, J., & Werb, Z. (2014). Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 15(12), 786–801. <https://doi.org/10.1038/nrm3904>
- Borgnia, M.J., Eytan, G.D., Assaraf, Y.G. (1996). Competition of hydrophobic peptides, cytotoxic drugs, and chemosensitizers on a common P-glycoprotein pharmacophore as revealed by its ATPase activity. *J. Biol. Chem.* 271 (6), 3163–3171.
- Bréchet JM, Hurbain I, Fajac A, Daty N, Bernaudin JF. (1998). Different pattern of MRP localization in ciliated and basal cells from human bronchial epithelium. *J Histochem Cytochem*; 46:513-7.
- Cameron, D., Piccart-Gebhart, M. J., Gelber, R. D., Procter, M., Goldhirsch, A., de Azambuja, E., ... & Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. (2017). 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet*, 389(10075), 1195-1205.
- Cao, Y.-L., Zhuang, T., Xing, B.-H., Li, N., Li, Q., (2017). Exosomal DNMT1 mediates cisplatin resistance in ovarian cancer. *Cell Biochem. Funct.* 35 (6), 296–303.
- Chaulin, A. M., Abashina, O. E., & Duplyakov, D. V. (2020). Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russian Open Medical Journal*, 9, e0305.
- Chen Q, Yang Y, Li L, Zhang JT. (2006). The amino terminus of the human multidrug resistance transporter ABCC1 has a U-shaped folding with a gating function. *J Biol Chem*, 281:31152-63.

- Chen WX, Liu XM, Lv MM, et al. (2014). Exosomes from drug-resistant breast cancer cells transmit chemoresistance by a horizontal transfer of microRNAs. *PLoS ONE*, 9:e95240.
- Chowdhury R, Webber JP, Gurney M, Mason MD, Tabi Z, Clayton A. (2015). Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro invasive myofibroblasts. *Oncotarget* 6:715-731.
- Cinci L, Luceri C, Bigagli E, Carboni I, Paccosi S, Parenti A, Guasti D, Coronello M. (2016). Development and characterization of an in vitro model of colorectal adenocarcinoma with MDR phenotype. *Cancer Med* 5:1279-91.
- Ciravolo V, Huber V, Ghedini GC, Venturelli E, Bianchi F, Campiglio M, et al. (2012). Potential role of HER2-overexpressing exosomes in countering trastuzumab-based therapy. *J Cell Physiol* 227(2):658–67.
- Cole S, Bhardwaj G, Gerlach J, Mackie J, Grant C, Almquist K, Stewart A, Kurz E, Duncan A, Deeley R. (1992). Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science* 258:1650.
- Conde-Vancells J, Gonzalez E, Lu SC, Mato JM, Falcon-Perez JM. (2010). Overview of extracellular microvesicles in drug metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 6(5):543–54.
- Corcoran C, Rani S, O'Brien K, O'Neill A, Prencipe M, et al. (2012). Docetaxel- resistance in prostate cancer: evaluating associated phenotypic changes and potential for resistance transfer via exosomes. *PLoS ONE* 7(12):1–11.
- Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, et al. (2015). Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 17:816-826.
- Cripe LD, Uno H, Paietta EM, et al. (2010). Zosuquidar, a novel mod- ulator of P-glycoprotein, does not improve the outcome of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a randomized, placebo-controlled trial of the Eastern Cooperative Oncology Group 3999. *Blood* 116:4077- 85.
- Cumming RC, Lightfoot J, Beard K, Youssoufian H, O'Brien PJ, Buchwald M. (2001) Fanconi anemia group C protein prevents apoptosis in hematopoietic cells through redox regulation of GSTP1. *Nat Med* 7(7):814-20.

- D'Asti E, et al. (2012). Oncogenic extracellular vesicles in brain tumor progression. *Front Physiol* 3:294.
- Da Silveira Júnior, Lenilton Silva, et al. (2020). "P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein-1 expression in acute myeloid leukemia: Biological and prognosis implications." *International Journal of Laboratory Hematology* 42.5;594-603.
- Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. (2001). The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res* 11:1156-66.
- Dean M, F. (2005). Bates S. *Tumour stem cells and drug resistance*, 5(4), 275-284.
- DeCosse JJ, et al. (1982). Breast cancer: induction of differentiation by embryonic tissue. *Science* 181(4104):1057-8.
- Dong, H, Wang, W, Chen, R, et al, (2018). Exosome-mediated transfer of lncRNASNHG14 promotes trastuzumab chemoresistance in breast cancer. *Int. J. Oncol.* 53 (3), 1013-1026.
- Dong, X., Bai, X., Ni, J., Zhang, H., Duan, W., Graham, P., & Li, Y. (2020) b. Exosomes and breast cancer drug resistance. *Cell Death & Disease*, 11(11), 1-14.
- Dong, Q., Zhou, C., Ren, H., Zhang, Z., Cheng, F., Xiong, Z., ... & Wu, Z. (2020) a. Lactate-induced MRP1 expression contributes to metabolism-based etoposide resistance in non-small cell lung cancer cells. *Cell Communication and Signaling*, 18(1), 1-18.
- Druker, B. J., Sawyers, C. L., Kantarjian, H., Resta, D. J., Reese, S. F., Ford, J. M., ... & Talpaz, M. (2001). Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *New England Journal of Medicine*, 344(14), 1038-1042.
- Duan H, Zhou K, Zhang Y, et al. (2017). HDAC2 was involved in placental P-glycoprotein regulation both in vitro and vivo. *Placenta* 58:105-114.
- Elmeliegy, Mohamed, et al. (2020). "Effect of P-glycoprotein (P-gp) inducers on exposure of P-gp substrates: review of clinical drug-drug interaction studies." *Clinical pharmacokinetics* 59.6;699-714.
- Fais S, Logozzi M, Lugini L, Federici C, Azzarito T, et al. (2013) Exosomes: the ideal nanovectors for biodelivery. *Biol Chem.*;394(1):1-15.

- Fais S, Venturi G, Gatenby B. (2014). Microenvironmental acidosis in carcinogenesis and metastases: new strategies in prevention and therapy. *Cancer Metastasis Rev* 33(4):1095–108.
- Fan Zhang, Ying Li, Weiran Xu, Liang He, Yan Tan, Hong Xu. (2019). Long non-coding RNA ZFAS1 regulates the malignant progression of gastric cancer via the microRNA-200b-3p/Wnt1 axis, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 83, Issue7;1289–1299.
- Federici C, Petrucci F, Caimi S, Cesolini A, Logozzi M, Borghi M, et al. (2014). Exosome release and low pH belong to a framework of resistance of human melanoma cells to cisplatin. *PLoS One* 9(2):e88193.
- Filipits M, Pohl G, Rudas M, Dietze O, Lax S, Grill R, Pirker R, Zielinski CC, Hausmaninger H, Kubista E, Samonigg H, Jakesz R. (2005). Clinical role of multidrug resistance protein 1 expression in chemotherapy resistance in early-stage breast cancer: the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 23:1161-8.
- Flens MJ, Zaman GJ, van der Valk P, Izquierdo MA, Schroeijers AB, Scheffer GL, van der Groep P, de Haas M, Meijer CJ, Scheper RJ. (1996) Tissue distribution of the multidrug resistance protein. *Am J Pathol* 148:1237-47.
- Friedmann-Morvinski D, Verma IM. (2014) Dedifferentiation and reprogramming: origins of cancer stem cells. *EMBO Rep* 15(3):244–53.
- Fu-Shing Liu, (2009) “Mechanisms of chemotherapeutic drug resistance in cancer therapy—a quick review,” *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 48;3;239–244.
- Fujii, H., Cunha, G. R., & Norman, J. T. (1982). The induction of adenocarcinomatous differentiation in neoplastic bladder epithelium by an embryonic prostatic inductor. *The Journal of urology*, 128(4), 858-861.
- Genovese, I., Ilari, A., Assaraf, Y. G., Fazi, F., & Colotti, G. (2017). Not only P-glycoprotein: amplification of the ABCB1-containing chromosome region 7q21 confers multidrug resistance upon cancer cells by coordinated overexpression of an assortment of resistance-related proteins. *Drug Resistance Updates*, 32, 23-46.
- Gorczyca, L., & Aleksunes, L. M. (2020). Transcription factor-mediated regulation of the BCRP/ABCG2 efflux transporter: a review across tissues and species. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 16(3), 239-253.

- Gottesman, M. M., & Ling, V. (2006). The molecular basis of multidrug resistance in cancer: the early years of P-glycoprotein research. *FEBS letters*, *580*(4), 998-1009.
- Gottesman, M. M., Fojo, T., & Bates, S. E. (2002). Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nature Reviews Cancer*, *2*(1), 48-58.
- Guan, X. W., Zhao, F., Wang, J. Y., Wang, H. Y., Ge, S. H., Wang, X., ... & Huang, D. Z. (2017). Tumor microenvironment interruption: a novel anti-cancer mechanism of Proton-pump inhibitor in gastric cancer by suppressing the release of microRNA-carrying exosomes. *American journal of cancer research*, *7*(9), 1913.
- Gupta, S. K., Singh, P., Ali, V., & Verma, M. (2020). Role of membrane-embedded drug efflux ABC transporters in the cancer chemotherapy. *Oncology Reviews*, *14*(2).
- Hammarlund-Udenaes, M., De Lange, E. C., & Thorne, R. G. (2014). Drug delivery to the brain. *AAPS Press, Springer*,
- Han, M., Gu, Y., Lu, P., Li, J., Cao, H., Li, X., ... & Dong, H. (2020). Exosome-mediated lncRNA AFAP1-AS1 promotes trastuzumab resistance through binding with AUF1 and activating ERBB2 translation. *Molecular cancer*, *19*(1), 1-18.
- Hannafon, B. N., & Ding, W. Q. (2016). Cancer stem cells and exosome signaling. *Stem cell investigation*, *2*.
- Hee Choi, Y., & Yu, A. M. (2014). ABC transporters in multidrug resistance and pharmacokinetics, and strategies for drug development. *Current pharmaceutical design*, *20*(5), 793-807.
- Hessvik, N. P., & Llorente, A. (2018). Current knowledge on exosome biogenesis and release. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *75*(2), 193-208.
- Higgins, C. F. (1992). ABC transporters: from microorganisms to man. *Annual review of cell biology*, *8*(1), 67-113.
- Hipfner, D. R., Deeley, R. G., & Cole, S. P. (1999). Structural, mechanistic and clinical aspects of MRP1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, *1461*(2), 359-376.
- Hisakane, K., Seike, M., Sugano, T., Yoshikawa, A., Matsuda, K., Takano, N., ... & Gemma, A. (2021). Exosome-derived miR-210 involved in resistance to osimertinib and epithelial-mesenchymal transition in EGFR mutant non-small cell lung cancer cells. *Thoracic Cancer*.

- Hoshino, A., Costa-Silva, B., Shen, T. L., Rodrigues, G., Hashimoto, A., Mark, M. T., ... & Lyden, D. (2015). Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature*, *527*(7578), 329-335.
- Housman, G., Byler, S., Heerboth, S., Lapinska, K., Longacre, M., Snyder, N., & Sarkar, S. (2014). Drug resistance in cancer: an overview. *Cancers*, *6*(3), 1769-1792.
- Howes, R. M. (2009). Dangers of antioxidants in cancer patients: a review. *Philica*, *153*.
- Hu, J., Zhang, H., Liu, L., Han, B., Zhou, G., & Su, P. (2020). TRPS1 Confers Multidrug Resistance of Breast Cancer Cells by Regulating BCRP Expression. *Frontiers in Oncology*, *10*, 934.
- Huang, X., Liu, X., Du, B., Liu, X., Xue, M., Yan, Q., ... & Wang, Q. (2021). LncRNA LINC01305 promotes cervical cancer progression through KHSRP and exosome-mediated transfer. *Aging (Albany NY)*, *13*(15), 19230.
- Huang, Z., Zhou, L., Chen, Z., Nice, E. C., & Huang, C. (2016). Stress management by autophagy: Implications for chemoresistance. *International journal of cancer*, *139*(1), 23-32.
- Huber, V., Fais, S., Iero, M., Lugini, L., Canese, P., Squarcina, P., ... & Rivoltini, L. (2005). Human colorectal cancer cells induce T-cell death through release of proapoptotic microvesicles: role in immune escape. *Gastroenterology*, *128*(7), 1796-1804.
- Huisman, M. T., Smit, J. W., & Schinkel, A. H. (2000). Significance of P-glycoprotein for the pharmacology and clinical use of HIV protease inhibitors. *Aids*, *14*(3), 237-242.
- Huotari, J., & Helenius, A. (2011). Endosome maturation. *The EMBO journal*, *30*(17), 3481-3500.
- Jan, A. T., Rahman, S., Khan, S., Tasduq, S. A., & Choi, I. (2019). Biology, pathophysiological role, and clinical implications of exosomes: a critical appraisal. *Cells*, *8*(2), 99.
- Jani, M., Ambrus, C., Magnan, R., Jakab, K. T., Beéry, E., Zolnerciks, J. K., & Krajcsi, P. (2014). Structure and function of BCRP, a broad specificity transporter of xenobiotics and endobiotics. *Archives of toxicology*, *88*(6), 1205-1248.
- Janneh, O., Jones, E., Chandler, B., Owen, A., & Khoo, S. H. (2007). Inhibition of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated proteins modulates the intracellular

- concentration of lopinavir in cultured CD4 T cells and primary human lymphocytes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 60(5), 987-993.
- Jaramillo, A. C., Saig, F. A., Cloos, J., Jansen, G., & Peters, G. J. (2018). How to overcome ATP-binding cassette drug efflux transporter-mediated drug resistance?. *Cancer Drug Resistance*, 1(1), 6-29.
- Jedlitschky, G., Leier, I., Buchholz, U., Barnouin, K., Kurz, G., & Keppler, D. (1996). Transport of glutathione, glucuronate, and sulfate conjugates by the MRP gene-encoded conjugate export pump. *Cancer research*, 56(5), 988-994.
- Jiang, N., Wang, X., Yang, Y., & Dai, W. (2006). Advances in mitotic inhibitors for cancer treatment. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 6(8), 885-895.
- Jiang, X., Zhou, J., Giobbie-Hurder, A., Wargo, J., & Hodi, F. S. (2013). The activation of MAPK in melanoma cells resistant to BRAF inhibition promotes PD-L1 expression that is reversible by MEK and PI3K inhibition. *Clinical cancer research*, 19(3), 598-609.
- Jones, D., Kamel-Reid, S., Bahler, D., Dong, H., Elenitoba-Johnson, K., Press, R., ... & Zehnder, J. (2009). Laboratory practice guidelines for detecting and reporting BCR-ABL drug resistance mutations in chronic myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a report of the Association for Molecular Pathology. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 11(1), 4-11.
- Juliano, R. L., & Ling, V. (1976). A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 455(1), 152-162.
- Kahroba, H., Hejazi, M. S., & Samadi, N. (2019). Exosomes: from carcinogenesis and metastasis to diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(9), 1747-1758.
- Keller, S., Ridinger, J., Rupp, A. K., Janssen, J. W., & Altevogt, P. (2011). Body fluid derived exosomes as a novel template for clinical diagnostics. *Journal of translational medicine*, 9(1), 1-9.
- Kibria, G., Hatakeyama, H., & Harashima, H. (2014). Cancer multidrug resistance: mechanisms involved and strategies for circumvention using a drug delivery system. *Archives of pharmacal research*, 37(1), 4-15.

- König, J., Müller, F., & Fromm, M. F. (2013). Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects. *Pharmacological reviews*, 65(3), 944-966.
- Korita, P. V., Wakai, T., Shirai, Y., Matsuda, Y., Sakata, J., Takamura, M., ... & Ajioka, Y. (2010). Multidrug resistance-associated protein 2 determines the efficacy of cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology reports*, 23(4), 965-972.
- Kourti, M., Vavatsi, N., Gombakis, N., Sidi, V., Tzimagiorgis, G., Papageorgiou, T., ... & Athanassiadou, F. (2007). Expression of multidrug resistance 1 (MDR1), multidrug resistance-related protein 1 (MRP1), lung resistance protein (LRP), and breast cancer resistance protein (BCRP) genes and clinical outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *International journal of hematology*, 86(2), 166-173.
- Kunjachan, S., Rychlik, B., Storm, G., Kiessling, F., & Lammers, T. (2013). Multidrug resistance: Physiological principles and nanomedical solutions. *Advanced drug delivery reviews*, 65(13-14), 1852-1865.
- Lamson, D. W., & Brignall, M. S. (1999). Antioxidants in cancer therapy; their actions and interactions with oncologic therapies. *Alternative Medicine Review*, 4, 304-329.
- LaPensee, E. W., Tuttle, T. R., Fox, S. R., & Ben-Jonathan, N. (2009). Bisphenol A at low nanomolar doses confers chemoresistance in estrogen receptor- α -positive and-negative breast cancer cells. *Environmental health perspectives*, 117(2), 175-180.
- Leslie, E. M., Deeley, R. G., & Cole, S. P. (2005). Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicology and applied pharmacology*, 204(3), 216-237.
- Levy, J. M. M., & Thorburn, A. (2020). Autophagy in cancer: moving from understanding mechanism to improving therapy responses in patients. *Cell Death & Differentiation*, 27(3), 843-857.
- Li, W., Zhang, H., Assaraf, Y. G., Zhao, K., Xu, X., Xie, J., ... & Chen, Z. S. (2016). Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: molecular mechanisms and novel therapeutic drug strategies. *Drug Resistance Updates*, 27, 14-29.
- Li, X. Q., Li, J., Shi, S. B., Chen, P., Yu, L. C., & Bao, Q. L. (2009). Expression of MRP1, BCRP, LRP and ERCC1 as prognostic factors in non-small cell lung cancer patients

- receiving postoperative cisplatin-based chemotherapy. *The International journal of biological markers*, 24(4), 230-237.
- Li, X., Luo, Y., Liu, L., Cui, S., Chen, W., Zeng, A., ... & Luo, L. (2020). The long noncoding RNA ZFAS1 promotes the progression of glioma by regulating the miR-150-5p/PLP2 axis. *Journal of cellular physiology*, 235(3), 2937-2946.
- Lippert, T. H., Ruoff, H. J., & Volm, M. (2008). Intrinsic and acquired drug resistance in malignant tumors. *Arzneimittelforschung*, 58(06), 261-264.
- Liu, Y., & Cao, X. (2016). Characteristics and significance of the pre-metastatic niche. *Cancer cell*, 30(5), 668-681.
- Liu, F. S. (2009). Mechanisms of chemotherapeutic drug resistance in cancer therapy—a quick review. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 48(3), 239-244.
- Locher, K. P. (2016). Mechanistic diversity in ATP-binding cassette (ABC) transporters. *Nature structural & molecular biology*, 23(6), 487-493.
- Loe, D. W., Deeley, R. G., & Cole, S. P. (1998). Characterization of vincristine transport by the Mr 190,000 multidrug resistance protein (MRP): evidence for cotransport with reduced glutathione. *Cancer Research*, 58(22), 5130-5136.
- Logozzi, M., Angelini, D. F., Iessi, E., Mizzoni, D., Di Raimo, R., Federici, C., ... & Fais, S. (2017). Increased PSA expression on prostate cancer exosomes in in vitro condition and in cancer patients. *Cancer letters*, 403, 318-329.
- Logozzi, M., Capasso, C., Di Raimo, R., Del Prete, S., Mizzoni, D., Falchi, M., ... & Fais, S. (2019). Prostate cancer cells and exosomes in acidic condition show increased carbonic anhydrase IX expression and activity. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 34(1), 272-278.
- Logozzi, M., De Mito, A., Lugini, L., Borghi, M., Calabro, L., Spada, M., ... & Fais, S. (2009). High levels of exosomes expressing CD63 and caveolin-1 in plasma of melanoma patients. *PloS one*, 4(4), e5219.
- Logozzi, M., Mizzoni, D., Angelini, D. F., Di Raimo, R., Falchi, M., Battistini, L., & Fais, S. (2018). Microenvironmental pH and exosome levels interplay in human cancer cell lines of different histotypes. *Cancers*, 10(10), 370.
- Logozzi, M., Mizzoni, D., Capasso, C., Del Prete, S., Di Raimo, R., Falchi, M., ... & Fais, S. (2020). Plasmatic exosomes from prostate cancer patients show increased carbonic

- anhydrase IX expression and activity and low pH. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 35(1), 280-288.
- Logozzi, M., Spugnini, E., Mizzoni, D., Di Raimo, R., & Fais, S. (2019). Extracellular acidity and increased exosome release as key phenotypes of malignant tumors. *Cancer and Metastasis Reviews*, 38(1), 93-101.
- Longley, D. B., & Johnston, P. G. (2005). Molecular mechanisms of drug resistance. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 205(2), 275-292.
- Loo, T. W., Bartlett, M. C., & Clarke, D. M. (2013). Human P-glycoprotein contains a greasy ball-and-socket joint at the second transmission interface. *Journal of biological chemistry*, 288(28), 20326-20333.
- Lorico, A., Rappa, G., Finch, R. A., Yang, D., Flavell, R. A., & Sartorelli, A. C. (1997). Disruption of the murine MRP (multidrug resistance protein) gene leads to increased sensitivity to etoposide (VP-16) and increased levels of glutathione. *Cancer research*, 57(23), 5238-5242.
- Lu, J. F., Pokharel, D., & Bebawy, M. (2015). MRP1 and its role in anticancer drug resistance. *Drug metabolism reviews*, 47(4), 406-419.
- Luciani, F., Molinari, A., Lozupone, F., Calcabrini, A., Lugini, L., Stringaro, A., ... & Fais, S. (2002). P-glycoprotein-actin association through ERM family proteins: a role in P-glycoprotein function in human cells of lymphoid origin. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 99(2), 641-648.
- LV MM, Z. H. U. X. Y., & CHEN, W. (2014). Exosomes mediate drug resistance transferin MCFG7 breast cancer cells and a probable mechanism is delivery of PGglycoprotein. *Tumour Biol*, 35(11), 10773G10779.
- Ma, H., Das, T., Pereira, S., Yang, Z., Zhao, M., Mukerji, P., & Hoffman, R. M. (2009). Efficacy of dietary antioxidants combined with a chemotherapeutic agent on human colon cancer progression in a fluorescent orthotopic mouse model. *Anticancer Research*, 29(7), 2421-2426.
- Ma, Y., Yuwen, D., Chen, J., Zheng, B., Gao, J., Fan, M., ... & Shen, Y. (2019). Exosomal transfer of cisplatin-induced miR-425-3p confers cisplatin resistance in NSCLC through activating autophagy. *International journal of nanomedicine*, 14, 8121.

- MacConaill, L. E., & Garraway, L. A. (2010). Clinical implications of the cancer genome. *Journal of Clinical Oncology*, 28(35), 5219.
- Maccormick, R. E. (2006). Possible acceleration of aging by adjuvant chemotherapy: a cause of early onset frailty?. *Medical hypotheses*, 67(2), 212-215.
- Malhotra, V., & Perry, M. C. (2003). Classical chemotherapy: mechanisms, toxicities and the therapeutic window. *Cancer biology & therapy*, 2(sup1), 1-3.
- Mansoori, B., Mohammadi, A., Davudian, S., Shirjang, S., & Baradaran, B. (2017). The different mechanisms of cancer drug resistance: a brief review. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 7(3), 339.
- Mao, Q., & Unadkat, J. D. (2015). Role of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in drug transport—an update. *The AAPS journal*, 17(1), 65-82.
- Marin, J. J., Lozano, E., Herraiz, E., Asensio, M., Di Giacomo, S., Romero, M. R., ... & Macias, R. I. (2018). Chemoresistance and chemosensitization in cholangiocarcinoma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1864(4), 1444-1453.
- Martin Broto, J., Moura, D. S., Ramos, R., Braglia, L., Collini, P., Renne, S. L., ... & Gronchi, A. (2020). Prognostic role of MRP1 in localized high-risk soft tissue sarcoma (STS): Translational research associated to randomized phase III trial (ISG-STS 1001).
- Marton, M. J., Vazquez de Aldana, C. R., Qiu, H., Chakraborty, K., & Hinnebusch, A. G. (1997). Evidence that GCN1 and GCN20, translational regulators of GCN4, function on elongating ribosomes in activation of eIF2alpha kinase GCN2. *Molecular and cellular biology*, 17(8), 4474-4489.
- Mashouri, L., Yousefi, H., & Aref, A. R. (2019). mohammad Ahadi A., Molaei F., Alahari SK,“. *Exosomes: composition, biogenesis, and mechanisms in cancer metastasis and drug resistance*,” *Mol. Cancer*, 18(1), 75.
- Mathivanan, S., Ji, H., & Simpson, R. J. (2010). Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. *Journal of proteomics*, 73(10), 1907-1920.
- Merino, G., Alvarez, A. I., Pulido, M. M., Molina, A. J., Schinkel, A. H., & Prieto, J. G. (2006). Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) transports fluoroquinolone antibiotics and affects their oral availability, pharmacokinetics, and milk secretion. *Drug Metabolism and Disposition*, 34(4), 690-695.

- Micallef, I., & Baron, B. (2020). Doxorubicin: An Overview of the Anti-Cancer and Chemoresistance Mechanisms. *Ann Clin Toxicol.* 2020; 3 (2), 1031.
- Milman, N., Ginini, L., & Gil, Z. (2019). Exosomes and their role in tumorigenesis and anticancer drug resistance. *Drug Resistance Updates*, 45, 1-12.
- Minciacchi, V. R., Freeman, M. R., & Di Vizio, D. (2015). Extracellular vesicles in cancer: exosomes, microvesicles and the emerging role of large oncosomes. *Seminars in cell & developmental biology*, 40, 41–51.
- Mittendorf, E. A., Philips, A. V., Meric-Bernstam, F., Qiao, N., Wu, Y., Harrington, S., ... & Alatrash, G. (2014). PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer immunology research*, 2(4), 361-370.
- Mo, W., & Zhang, J. T. (2012). Human ABCG2: structure, function, and its role in multidrug resistance. *International journal of biochemistry and molecular biology*, 3(1), 1.
- Mortezavi, A., Salemi, S., Kranzbühler, B., Gross, O., Sulser, T., Simon, H. U., & Eberli, D. (2019). Inhibition of autophagy significantly increases the antitumor effect of Abiraterone in prostate cancer. *World journal of urology*, 37(2), 351-358.
- Mostafazadeh, M., Samadi, N., Kahroba, H., Baradaran, B., Haiaty, S., & Nouri, M. (2021). Potential roles and prognostic significance of exosomes in cancer drug resistance. *Cell & Bioscience*, 11(1), 1-15.
- Murakami, T., Bodor, E., & Bodor, N. (2020). Modulation of expression/function of intestinal P-glycoprotein under disease states. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 16(1), 59-78.
- Nazarenko, I., Rana, S., Baumann, A., McAlear, J., Hellwig, A., Trendelenburg, M., ... & Zöller, M. (2010). Cell surface tetraspanin Tspan8 contributes to molecular pathways of exosome-induced endothelial cell activation. *Cancer research*, 70(4), 1668-1678.
- Nikolaou, M., Pavlopoulou, A., Georgakilas, A. G., & Kyrodimos, E. (2018). The challenge of drug resistance in cancer treatment: a current overview. *Clinical & Experimental Metastasis*, 35(4), 309-318.
- Ogihara, T., Mizoi, K., Kamioka, H., & Yano, K. (2020). Physiological roles of ERM proteins and transcriptional regulators in supporting membrane expression of efflux transporters as factors of drug resistance in cancer. *Cancers*, 12(11), 3352.
- Osiecki, H. (2002). *Cancer: a nutritional, biochemical approach*. Eagle Farm, Qld.

- Pal, B., Bayat-Mokhtari, R., Li, H., Bhuyan, R., Talukdar, J., Sandhya, S., ... & Das, B. (2016). Stem cell altruism may serve as a novel drug resistance mechanism in oral cancer.
- Pan, L., Liang, W., Fu, M., Huang, Z. H., Li, X., Zhang, W., ... & Zhang, X. (2017). Exosomes-mediated transfer of long noncoding RNA ZFAS1 promotes gastric cancer progression. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 143(6), 991-1004.
- Parolini, I., Federici, C., Raggi, C., Lugini, L., Palleschi, S., De Milito, A., ... & Fais, S. (2009). Microenvironmental pH is a key factor for exosome traffic in tumor cells. *Journal of Biological Chemistry*, 284(49), 34211-34222.
- Patel, G. K., Khan, M. A., Bhardwaj, A., Srivastava, S. K., Zubair, H., Patton, M. C., ... & Singh, A. P. (2017). Exosomes confer chemoresistance to pancreatic cancer cells by promoting ROS detoxification and miR-155-mediated suppression of key gemcitabine-metabolising enzyme, DCK. *British journal of cancer*, 116(5), 609-619.
- Peak, T. C., Panigrahi, G. K., Praharaj, P. P., Su, Y., Shi, L., Chyr, J., ... & Deep, G. (2020). Syntaxin 6-mediated exosome secretion regulates enzalutamide resistance in prostate cancer. *Molecular carcinogenesis*, 59(1), 62-72.
- Peinado, H., Alečković, M., Lavotshkin, S., Matei, I., Costa-Silva, B., Moreno-Bueno, G., ... & Lyden, D. (2012). Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nature medicine*, 18(6), 883-891.
- Peng, J., Liu, F., Zheng, H., Wu, Q., & Liu, S. (2020). Long noncoding RNA ZFAS1 promotes tumorigenesis and metastasis in nasopharyngeal carcinoma by sponging miR-892b to up-regulate LPAR1 expression. *Journal of cellular and molecular medicine*, 24(2), 1437-1450.
- Pérez-Herrero, E., & Fernández-Medarde, A. (2015). Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, 93, 52-79.
- Perrotton, T. (2007). *Etude du transporteur de multiples drogues MRP1: caractérisation des NBD, et étude de modulateurs conduisant à la mort des cellules surexprimant le transporteur* (Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I).

- Pillai, S. R., Damaghi, M., Marunaka, Y., Spugnini, E. P., Fais, S., & Gillies, R. J. (2019). Causes, consequences, and therapy of tumors acidosis. *Cancer and Metastasis Reviews*, 38(1), 205-222.
- Prieto-Vila, M., Takahashi, R. U., Usuba, W., Kohama, I., & Ochiya, T. (2017). Drug resistance driven by cancer stem cells and their niche. *International journal of molecular sciences*, 18(12), 2574.
- Raimondo, S., Saieva, L., Corrado, C., Fontana, S., Flugy, A., Rizzo, A., ... & Alessandro, R. (2015). Chronic myeloid leukemia-derived exosomes promote tumor growth through an autocrine mechanism. *Cell Communication and Signaling*, 13(1), 1-12.
- Rao, V. V., Dahlheimer, J. L., Bardgett, M. E., Snyder, A. Z., Finch, R. A., Sartorelli, A. C., & Piwnica-Worms, D. (1999). Choroid plexus epithelial expression of MDR1 P glycoprotein and multidrug resistance-associated protein contribute to the blood–cerebrospinal-fluid drug-permeability barrier. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(7), 3900-3905.
- Rappa, G., Lorico, A., Flavell, R. A., & Sartorelli, A. C. (1997). Evidence that the multidrug resistance protein (MRP) functions as a co-transporter of glutathione and natural product toxins. *Cancer research*, 57(23), 5232-5237.
- Reyes, J., De Vries, E. G., Nienhuis, E. F., Jansen, P. L., & Müller, M. (1999). ATP-and glutathione-dependent transport of chemotherapeutic drugs by the multidrug resistance protein MRP1. *British journal of pharmacology*, 126(3), 681-688.
- Rice, A. J., Park, A., & Pinkett, H. W. (2014). Diversity in ABC transporters: type I, II and III importers. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 49(5), 426-437.
- Richards, K. E., Zeleniak, A. E., Fishel, M. L., Wu, J., Littlepage, L. E., & Hill, R. (2017). Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells. *Oncogene*, 36(13), 1770-1778.
- Robey, R. W., To, K. K., Polgar, O., Dohse, M., Fetsch, P., Dean, M., & Bates, S. E. (2009). ABCG2: a perspective. *Advanced drug delivery reviews*, 61(1), 3-13.
- Rost, D., König, J., Weiss, G., Klar, E., Stremmel, W., & Keppler, D. (2001). Expression and localization of the multidrug resistance proteins MRP2 and MRP3 in human gallbladder epithelia. *Gastroenterology*, 121(5), 1203-1208.

- Safaei, R., Larson, B. J., Cheng, T. C., Gibson, M. A., Otani, S., Naerdemann, W., & Howell, S. B. (2005). Abnormal lysosomal trafficking and enhanced exosomal export of cisplatin in drug-resistant human ovarian carcinoma cells. *Molecular cancer therapeutics*, 4(10), 1595–1604.
- Safar, Z., Kis, E., Erdo, F., Zolnerciks, J. K., & Krajcsi, P. (2019). ABCG2/BCRP: variants, transporter interaction profile of substrates and inhibitors. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 15(4), 313-328.
- Sagar, J., Chaib, B., Sales, K., Winslet, M., & Seifalian, A. (2007). Role of stem cells in cancer therapy and cancer stem cells: a review. *Cancer cell international*, 7(1), 1-11.
- Samadi, N., Barazvan, B., & Rad, J. S. (2016). Tumor microenvironment-mediated chemoresistance in breast cancer. *The Breast*, 30, 92-100.
- Sampath, D., Cortes, J., Estrov, Z., Du, M., Shi, Z., Andreeff, M., Gandhi, V., & Plunkett, W. (2006). Pharmacodynamics of cytarabine alone and in combination with 7-hydroxystaurosporine (UCN-01) in AML blasts in vitro and during a clinical trial. *Blood*, 107(6), 2517–2524.
- Sani, F. V., Palizban, A., Mosaffa, F., & Jamialahmadi, K. (2020). Glucosamine reverses drug resistance in MRP2 overexpressing ovarian cancer cells. *European journal of pharmacology*, 868, 172883.
- Sarkadi, B., Homolya, L., Szakács, G., & Váradi, A. (2006). Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoimmunity defense system. *Physiological reviews*, 86(4), 1179-1236.
- Schornack, P. A., & Gillies, R. J. (2003). Contributions of cell metabolism and H⁺ diffusion to the acidic pH of tumors. *Neoplasia*, 5(2), 135-145.
- Setoguchi, K., TeSlaa, T., Koehler, C. M., & Teitell, M. A. (2016). P53 regulates rapid apoptosis in human pluripotent stem cells. *Journal of molecular biology*, 428(7), 1465-1475.
- Shapira, A., Livney, Y. D., Broxterman, H. J., & Assaraf, Y. G. (2011). Nanomedicine for targeted cancer therapy: towards the overcoming of drug resistance. *Drug resistance updates*, 14(3), 150-163.
- Sharom F. J. (2008). ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance. *Pharmacogenomics*, 9(1), 105–127.

- Sharom, F. J. (2011). The P-glycoprotein multidrug transporter. *Essays in biochemistry*, 50, 161-178.
- Shedden, K., Xie, X. T., Chandaroy, P., Chang, Y. T., & Rosania, G. R. (2003). Expulsion of small molecules in vesicles shed by cancer cells: association with gene expression and chemosensitivity profiles. *Cancer research*, 63(15), 4331-4337.
- Silva, R., Vilas-Boas, V., Carmo, H., Dinis-Oliveira, R. J., Carvalho, F., de Lourdes Bastos, M., & Remião, F. (2015). Modulation of P-glycoprotein efflux pump: induction and activation as a therapeutic strategy. *Pharmacology & therapeutics*, 149, 1-123.
- Simoff, I., Karlgren, M., Backlund, M., Lindström, A. C., Gaugaz, F. Z., Matsson, P., & Artursson, P. (2016). Complete knockout of endogenous Mdr1 (Abcb1) in MDCK cells by CRISPR-Cas9. *Journal of pharmaceutical sciences*, 105(2), 1017-1021.
- Sinha, T. (2018). Tumors: benign and malignant. *Cancer Therapy & Oncology International Journal*, 10(3), 52-54.
- Smith, A. G., & Macleod, K. F. (2019). Autophagy, cancer stem cells and drug resistance. *The Journal of pathology*, 247(5), 708-718.
- Sodani, K., Patel, A., Kathawala, R. J., & Chen, Z. S. (2012). Multidrug resistance associated proteins in multidrug resistance. *Chinese journal of cancer*, 31(2), 58-72.
- Song, M., Chen, D., Lu, B., Wang, C., Zhang, J., Huang, L., ... & Liu, H. (2013). PTEN loss increases PD-L1 protein expression and affects the correlation between PD-L1 expression and clinical parameters in colorectal cancer. *PloS one*, 8(6), e65821.
- Spugnini, E. P., Buglioni, S., Carocci, F., Francesco, M., Vincenzi, B., Fanciulli, M., & Fais, S. (2014). High dose lansoprazole combined with metronomic chemotherapy: a phase I/II study in companion animals with spontaneously occurring tumors. *Journal of Translational Medicine*, 12(1), 1-10.
- Staud, F., & Pavek, P. (2005). Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). *The international journal of biochemistry & cell biology*, 37(4), 720-725.
- Stavrovskaya, A. A. (2000). Cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells. *Biochemistry c/c of Biokhimiia*, 65(1), 95-106.
- Steinbach, D., & Legrand, O. (2007). ABC transporters and drug resistance in leukemia: was P-gp nothing but the first head of the Hydra?. *Leukemia*, 21(6), 1172-1176.

- Steinbichler, T. B., Dudás, J., Skvortsov, S., Ganswindt, U., Riechelmann, H., & Skvortsova, I. I. (2019). Therapy resistance mediated by exosomes. *Molecular cancer*, *18*(1), 1-11.
- Tai, Y. L., Chen, K. C., Hsieh, J. T., & Shen, T. L. (2018). Exosomes in cancer development and clinical applications. *Cancer science*, *109*(8), 2364-2374.
- Taipalensuu, J., Törnblom, H., Lindberg, G., Einarsson, C., Sjöqvist, F., Melhus, H., ... & Artursson, P. (2001). Correlation of gene expression of ten drug efflux proteins of the ATP-binding cassette transporter family in normal human jejunum and in human intestinal epithelial Caco-2 cell monolayers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *299*(1), 164-170.
- Tanaka, Y., Kitamura, Y., Maeda, K., & Sugiyama, Y. (2015). Quantitative analysis of the ABCG2 c. 421C> A polymorphism effect on in vivo transport activity of breast cancer resistance protein (BCRP) using an intestinal absorption model. *Journal of pharmaceutical sciences*, *104*(9), 3039-3048.
- Taylor, D. D., Akyol, S., & Gercel-Taylor, C. (2006). Pregnancy-associated exosomes and their modulation of T cell signaling. *The Journal of Immunology*, *176*(3), 1534-1542.
- Taylor, N. M., Manolaridis, I., Jackson, S. M., Kowal, J., Stahlberg, H., & Locher, K. P. (2017). Structure of the human multidrug transporter ABCG2. *Nature*, *546*(7659), 504-509.
- Ter Beek, J., Guskov, A., & Slotboom, D. J. (2014). Structural diversity of ABC transporters. *Journal of General Physiology*, *143*(4), 419-435.
- Thiebaut, F., Tsuruo, T., Hamada, H., Gottesman, M. M., Pastan, I. R. A., & Willingham, M. C. (1987). Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *84*(21), 7735-7738.
- Tian, H., Gao, Z., Li, H., Zhang, B., Wang, G., Zhang, Q., ... & Zheng, J. (2015). DNA damage response—a double-edged sword in cancer prevention and cancer therapy. *Cancer letters*, *358*(1), 8-16.
- Treps, L., & Gavard, J. (2015). Tumor angiogenesis: when the Tree of Life turns bad. *Medecine Sciences: M/S*, *31*(11), 989-995.

- Tyzack, J. K., Wang, X., Belsham, G. J., & Proud, C. G. (2000). ABC50 interacts with eukaryotic initiation factor 2 and associates with the ribosome in an ATP-dependent manner. *Journal of Biological Chemistry*, 275(44), 34131-34139.
- Ueda, K., Cardarelli, C., Gottesman, M. M., & Pastan, I. (1987). Expression of a full-length cDNA for the human "MDR1" gene confers resistance to colchicine, doxorubicin, and vinblastine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(9), 3004-3008.
- Ungefroren H. (2021). Autocrine TGF- β in Cancer: Review of the Literature and Caveats in Experimental Analysis. *International journal of molecular sciences*, 22(2), 977. <https://doi.org/10.3390/ijms22020977>
- Valadi, H., Ekström, K., Bossios, A., Sjöstrand, M., Lee, J. J., & Lötvall, J. O. (2007). Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature cell biology*, 9(6), 654-659.
- van de Ven, R., Oerlemans, R., van der Heijden, J. W., Scheffer, G. L., de Gruijl, T. D., Jansen, G., & Scheper, R. J. (2009). ABC drug transporters and immunity: novel therapeutic targets in autoimmunity and cancer. *Journal of leukocyte biology*, 86(5), 1075–1087.
- Van Niel, G., Porto-Carreiro, I., Simoes, S., & Raposo, G. (2006). Exosomes: a common pathway for a specialized function. *Journal of biochemistry*, 140(1), 13-21.
- Vasiliou, V., Vasiliou, K., & Nebert, D. W. (2009). Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Human genomics*, 3(3), 1-10.
- Vella, L. J., Behren, A., Coleman, B., Greening, D. W., Hill, A. F., & Cebon, J. (2017). Intercellular Resistance to BRAF Inhibition Can Be Mediated by Extracellular Vesicle-Associated PDGFR β . *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 19(11), 932–940.
- Vidal, M., Sainte-Marie, J., Philippot, J. R., & Bienvenue, A. (1989). Asymmetric distribution of phospholipids in the membrane of vesicles released during in vitro maturation of guinea pig reticulocytes: evidence precluding a role for "aminophospholipid translocase". *Journal of cellular physiology*, 140(3), 455-462.
- Videira, M., Reis, R. L., & Brito, M. A. (2014). Deconstructing breast cancer cell biology and the mechanisms of multidrug resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1846(2), 312-325.

- Waghray, D., & Zhang, Q. (2017). Inhibit or evade multidrug resistance P-glycoprotein in cancer treatment: Miniperspective. *Journal of medicinal chemistry*, 61(12), 5108-5121.
- Wang, F. (2021). In silico and in vitro determination of substrate specificity for Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) transporter at the blood-brain barrier.
- Wang, H., Lee, E. W., Cai, X., Ni, Z., Zhou, L., & Mao, Q. (2008). Membrane topology of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) determined by epitope insertion and immunofluorescence. *Biochemistry*, 47(52), 13778-13787.
- Wang, H., Wang, X., Hu, R., Yang, W., Liao, A., Zhao, C., ... & Liu, Z. (2014). Methylation of SFRP5 is related to multidrug resistance in leukemia cells. *Cancer gene therapy*, 21(2), 83-89.
- Wang, X., Xu, C., Hua, Y., Sun, L., Cheng, K., Jia, Z., ... & Yang, Z. (2016). Exosomes play an important role in the process of psoralen reverse multidrug resistance of breast cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 35(1), 1-10.
- Wang, X., Zhang, H., & Chen, X. (2019). Drug resistance and combating drug resistance in cancer. *Cancer Drug Resistance*, 2(2), 141-160.
- Ween, M. P., Armstrong, M. A., Oehler, M. K., & Ricciardelli, C. (2015). The role of ABC transporters in ovarian cancer progression and chemoresistance. *Critical reviews in oncology/hematology*, 96(2), 220-256.
- Wegler, C., Gazit, M., Issa, K., Subramaniam, S., Artursson, P., & Karlgren, M. (2021). Expanding the efflux in vitro assay toolbox: a CRISPR-Cas9 edited MDCK cell line with human BCRP and completely lacking canine MDR1. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(1), 388-396.
- Westlake, C. J., Cole, S. P., & Deeley, R. G. (2005). Role of the NH2-terminal membrane spanning domain of multidrug resistance protein 1/ABCC1 in protein processing and trafficking. *Molecular biology of the cell*, 16(5), 2483-2492.
- Wu, A., Wojtowicz, K., Savary, S., Hamon, Y., & Trombik, T. (2020). Do ABC transporters regulate plasma membrane organization?. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 25(1), 1-17.

- Wu, C. P., Hsieh, C. H., & Wu, Y. S. (2011). The emergence of drug transporter-mediated multidrug resistance to cancer chemotherapy. *Molecular pharmaceutics*, 8(6), 1996-2011.
- Wu, C., Silvers, C., Guancial, E., Hsu, J. W., Messing, E., & Lee, Y. F. (2015). Cancer exosome promotes cisplatin resistance in bladder cancer and inhibition of exosome sensitizes bladder cancer cells to cisplatin chemotherapy.
- Wu, Q., Yang, Z., Nie, Y., Shi, Y., & Fan, D. (2014). Multi-drug resistance in cancer chemotherapeutics: mechanisms and lab approaches. *Cancer letters*, 347(2), 159-166.
- Wu, X. Z. (2006). A new classification system of anticancer drugs—based on cell biological mechanisms. *Medical Hypotheses*, 66(5), 883-887.
- Xu, J. H., Hu, S. L., Shen, G. D., & Shen, G. (2016). Tumor suppressor genes and their underlying interactions in paclitaxel resistance in cancer therapy. *Cancer cell international*, 16(1), 1-10.
- Yamagata, T., Kusuhara, H., Morishita, M., Takayama, K., Benameur, H., & Sugiyama, Y. (2007). Improvement of the oral drug absorption of topotecan through the inhibition of intestinal xenobiotic efflux transporter, breast cancer resistance protein, by excipients. *Drug metabolism and disposition*, 35(7), 1142-1148.
- Yan, L., Yang, S., Yue, C. X., Wei, X. Y., Peng, W., Dong, Z. Y., ... & Yang, Q. L. (2020). Long noncoding RNA H19 acts as a miR-340-3p sponge to promote epithelial-mesenchymal transition by regulating YWHAZ expression in paclitaxel-resistant breast cancer cells. *Environmental toxicology*, 35(9), 1015-1028.
- Yang, Y., Chen, Q., & Zhang, J. T. (2002). Structural and functional consequences of mutating cysteine residues in the amino terminus of human multidrug resistance-associated protein 1. *Journal of Biological Chemistry*, 277(46), 44268-44277.
- Yin, W., Xiang, D., Wang, T., Zhang, Y., Pham, C. V., Zhou, S., ... & Duan, W. (2021). The inhibition of ABCB1/MDR1 or ABCG2/BCRP enables doxorubicin to eliminate liver cancer stem cells. *Scientific reports*, 11(1), 1-13.
- Yokoi, A., & Ochiya, T. (2021, March). Exosomes and extracellular vesicles: Rethinking the essential values in cancer biology. In *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press.

- You, J., Li, M., Cao, L. M., Gu, Q. H., Deng, P. B., Tan, Y., & Hu, C. P. (2019). Snail1-dependent cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells via exosomes. *QJM: An International Journal of Medicine*, *112*(8), 581-590.
- Yuwen, D., Ma, Y., Wang, D., Gao, J., Li, X., Xue, W., ... & Shu, Y. (2019). Prognostic role of circulating exosomal miR-425-3p for the response of NSCLC to platinum-based chemotherapy. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, *28*(1), 163-173.
- Zahreddine, H., & Borden, K. L. B. (2013). Mechanisms and insights into drug resistance in cancer, *Front. Pharmacol.* *4* (2013) 28.
- Zeng, A. L., Yan, W., Liu, Y. W., Wang, Z., Hu, Q., Nie, E., ... & You, Y. P. (2017). Tumour exosomes from cells harbouring PTPRZ1–MET fusion contribute to a malignant phenotype and temozolomide chemoresistance in glioblastoma. *Oncogene*, *36*(38), 5369-5381.
- Zhang, F., Zhang, H., Wang, Z., Yu, M., Tian, R., Ji, W., ... & Niu, R. (2014). P-glycoprotein associates with Anxa2 and promotes invasion in multidrug resistant breast cancer cells. *Biochemical pharmacology*, *87*(2), 292-302.
- Zhang, M., Wang, S., Wang, X., Xu, X., Yao, Z., Fang, W. ... Wang, D. (2021). Allyl isothiocyanate increases MRP1 expression in cigarette smoke extract-stimulated human bronchial epithelial cells via the JNK/Nrf2 pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *21*, 409.
- Zhao, L., Liu, W., Xiao, J., & Cao, B. (2015). The role of exosomes and “exosomal shuttle microRNA” in tumorigenesis and drug resistance. *Cancer letters*, *356*(2), 339-346.
- Zhao, Z. J., Gao, X. Y., Zeng, J. C., Zhang, S. L., Meng, X. M., Shen, Y. J., & Sheng, X. H. (2020). Theoretical insights into the cotransport mechanism of GSH with anticancer drugs by MRP1. *The Journal of Physical Chemistry B*, *124*(44), 9803-9811.
- Zhao, Z., Fang, L. L., Johnsen, R., & Baillie, D. L. (2004). ATP-binding cassette protein E is involved in gene transcription and translation in *Caenorhabditis elegans*. *Biochemical and biophysical research communications*, *323*(1), 104-111.
- Zheng, H. C. (2017). The molecular mechanisms of chemoresistance in cancers. *Oncotarget*, *8*(35), 59950.

- Zheng, P., Chen, L., Yuan, X., Luo, Q., Liu, Y., Xie, G., ... & Shen, L. (2017). Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 36(1), 1-13.
- Zhou, S. F., Wang, L. L., Di, Y. M., Xue, C. C., Duan, W., Li, C. G., & Li, Y. (2008). Substrates and inhibitors of human multidrug resistance associated proteins and the implications in drug development. *Current medicinal chemistry*, 15(20), 1981-2039.
- Zhu, X., Wong, I. L., Chan, K. F., Cui, J., Law, M. C., Chong, T. C., ... & Chan, T. H. (2019). Triazole bridged flavonoid dimers as potent, nontoxic, and highly selective breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 62(18), 8578-8608.