

## La curcumine en tant que modulateur épigénétique alternatif : mécanisme d'action et effets potentiels

Faiz-ul Hassan<sup>1,2</sup>, Muhammad Saif-ur Rehman<sup>2</sup>, Muhammad Sajjad Khan<sup>2</sup>, Muhammad Amjad Ali<sup>3</sup>, Aroosa Javed<sup>4</sup>, Ayesha Nawaz<sup>4</sup> et Chengjian Yang<sup>1,\*</sup>

### Introduction

La curcumine, connue scientifiquement sous le nom de diferuloylméthane, est un polyphénol jaune et le composant actif de l'herbe vivace *Curcuma longa*, généralement connue sous le nom de curcuma ([Aggarwal et Sung, 2009](#)). Il contient 80 % de complexe curcuminoïde, 17 % de diméthoxy-curcumine et 3 % de bisdéméthoxy-curcumine ([Lao et al., 2006](#)). La curcumine est bien connue pour ses puissantes activités anticancéreuses qui ont été systématiquement examinées grâce à l'élucidation d'un certain nombre de mécanismes d'action potentiels. Même si des études pharmacocinétiques ont révélé que la curcumine se trouve à une concentration plasmatique bien moindre chez les êtres humains par rapport à *in vitro*, de nombreuses études précliniques ont confirmé les activités anticancéreuses de la curcumine ([Cheng et al., 2001; Sharma et al., 2004](#)). La curcumine peut provoquer l'apoptose mais ralentir la prolifération des lignées cellulaires cancéreuses ([Huminiecki et al., 2017](#)). L'activité biologique active de la curcumine à des concentrations légèrement faibles chez l'homme pourrait être due à la modulation épigénétique de différentes voies. L'épigénétique conduit à des altérations héréditaires de l'expression des gènes tout en maintenant leurs séquences d'ADN codantes. De plus, il fournit une approche efficace pour inactiver ou activer de manière discriminante l'expression des gènes par des substances endogènes et exogènes ([Davis et Ross, 2007](#)). Les mécanismes de l'épigénétique comprennent des changements dans la méthylation de l'ADN, la modification des histones et l'altération de l'expression des miARN ([Yoo et Jones, 2006; Winter et al., 2009](#)). Des complexes naturels comme le résvératrol, le gallate d'épigallocatéchine (EGCG) et la curcumine sont connus pour induire des changements épigénétiques susceptibles d'améliorer la sensibilité des cellules cancéreuses aux agents chimiothérapeutiques habituels et, par conséquent, de supprimer la croissance tumorale ([Li et al., 2010](#)).

La curcumine est un composé thérapeutique efficace, car elle contrôle de nombreuses voies importantes de signalisation moléculaire qui à leur tour modulent la survie et les voies qui régissent les facteurs antioxydants (tels que le facteur nucléaire E2-related factor 2, Nrf2) et les réponses inflammatoires comme le facteur nucléaire kappa B ([Hatcher et al., 2008](#)). Outre son rôle dans le contrôle de Nrf2 dans divers types de cancers, la curcumine harmonise l'expression de Nrf2 dans diverses affections humaines telles que les troubles neurocognitifs, le diabète et les troubles rénaux. La curcumine est bien connue comme un médiateur anti-inflammatoire car elle contrôle la réaction anti-inflammatoire en diminuant les activités de la cyclooxygénase (COX-2) et de l'oxyde nitrique synthase inducible (iNOS) en empêchant la transcription du facteur nucléaire kappa B (NF-κB), conduisant finalement à l'arrêt de la tumorigénèse ([Surh et al., 2001](#)). La curcumine réduit également l'expression des gènes régulés par le NF-κB, notamment la 5-lipoxygénase (5-LOX), le facteur de nécrose tumorale (TNF), les molécules d'adhésion, les interleukines (IL-1, IL-6, IL-8), la chimiokine récepteur de type 4 (CXCR-4) et protéine C réactive ([Rao, 2007; Skommer et al., 2007](#)).

Des études menées sur l'intestin grêle et le foie de souris ont montré que la curcumine peut supprimer ou induire l'expression de nombreux gènes associés à la régulation du cycle cellulaire, de l'apoptose, de l'adhésion cellulaire, des phosphatases et des kinases. Les changements dans plusieurs enzymes antioxydantes/détoxifiantes de phase II qui sont contrôlés par Nrf2 indiquent les rôles possibles de la curcumine et de Nrf2 dans la réduction du risque de cancer ([Shen et al., 2006](#)). Une étude récente chez la souris a révélé que la curcumine est un neuroprotecteur en ce qui concerne les dommages induits par l'hémine parmi les principales cultures de neurones des grains cérébelleux. Ces effets neuroprotecteurs ont été médiés par la synthèse du glutathion (GSH) ou l'inhibition du système hème oxygénase au moyen de la buthionine sulfoximine et de la mésoporphyrine d'étain, respectivement. De plus, les activités de la glutathion *S*-transférase, de la glutathion réductase et de la superoxyde dismutase ont été augmentées de 2,3, 1,4 et 5,2 fois, respectivement, après une incubation de 24 heures avec de la curcumine. Ces résultats suggèrent qu'une réponse antioxydante et l'activation de Nrf2 peuvent avoir contribué de manière significative à l'effet protecteur de la curcumine contre la mort neuronale induite par l'hémine ([González-Reyes et al., 2013](#)).

La curcumine est une molécule unique aux activités biologiques diverses, dont ses effets bénéfiques sur le diabète, notamment en ce qui concerne la sensibilité à l'insuline. Des études ont rapporté que la curcumine réduisait l'intolérance au glucose sans influencer la prise de poids en induisant la translocation nucléaire de Nrf2 ainsi que sa cible en aval de l'hème oxygénase-1, qui était diminuée par un régime riche en graisses ([He et al., 2012](#)). Nrf2 est reconnu comme un facteur majeur de réponse au stress qui atténue les effets indésirables de différents facteurs de stress tels que les xénobiotiques, l'inflammation, les métabolites excessifs et les protéines mal repliées. Des recherches sur les mécanismes moléculaires responsables du potentiel antioxydant apparent de la curcumine ont prouvé la capacité de la curcumine à protéger les cellules nerveuses contre l'abrasion ischémique en impliquant la voie Akt/Nrf2 ([Wu et al., 2013](#)). L'étude des lésions d'ischémie-reperfusion chez les souris Nrf2-/- a révélé une perméabilité vasculaire, une fonction rénale et une survie sensiblement plus faibles par rapport aux souris de type sauvage. Le modèle de néphropathie diabétique induite par la streptozotocine (STZ) a révélé que les souris Nrf2-/- avaient des reins gravement endommagés et un ADN endommagé par rapport aux souris normales. Le traitement par la cyclosporine A a entraîné une fibrose interstitielle et des lésions rénales relativement plus élevées chez les souris Nrf2-/- ([Liu M. et al., 2009; Jiang et al., 2010; Shin et al., 2010](#)). Il a en outre été remarqué que l'apport de curcumine (100 mg/kg) réduisait considérablement l'infiltration des macrophages dans les reins et l'expression de cytokines pro-inflammatoires, dont le TNF-α et l'IL-1β accompagnées de l'inhibition de NF-κB chez les animaux souffrant de diabète STZ ([Soetikno et al., 2011](#)). De plus, la curcumine a également amélioré les effets indésirables de l'hépatotoxicité et des dommages oxydatifs induits par l'arsenic en réduisant les taux sériques élevés d'enzymes hépatiques (AST et ALT) et l'inflation du malondialdéhyde hépatique (MDA). Il a également diminué les niveaux de GSH hépatique et sanguin grâce à l'activation de Nrf2 ([Gao et al., 2013](#)). De plus, la curcumine catalyse également l'expression de gènes qui transcrivent les enzymes antioxydantes ([Rogers et al., 2012; Trujillo et al., 2013](#)). Le large éventail de fonctions biologiques mentionnées ci-dessus médiées par la curcumine donne un aperçu de son potentiel thérapeutique dans différentes maladies humaines.

### Modulation épigénétique par la curcumine

Differentes études ont clairement décrit le rôle puissant de la curcumine en tant que modulateur épigénétique. Les activités les plus importantes de la curcumine sont résumées dans les aspects suivants.

#### Désacétylation/acétylation des histones

L'acétylation et la désacétylation des histones sont deux modifications majeures des histones qui sont considérées comme des changements épigénétiques importants pour altérer l'expression des gènes. Leur déséquilibre peut conduire au risque de cancer ([Gibbons, 2005](#)). Les histones désacétylases (HDAC) sont les enzymes qui interagissent avec l'ADN au moyen de composés multiprotéiques, notamment des co-activateurs et des co-répresseurs. Les HDAC éliminent le groupe acétyle des protéines histones associées à l'extinction des gènes, tandis que les histones acétyltransferases (HAT) provoquent une acétylation pertinente pour la transcription des gènes. L'équilibre entre l'acétylation et la désacétylation est important pour la régulation de la fonction des gènes. Les activités irrégulières des HDAC et des HAT ont été associées à l'apparition du cancer. Environ 18 HDAC ont été identifiés qui sont regroupés en quatre classes en fonction de leurs similitudes avec les désacétylases de levure ([Xu et al., 2007](#)).

L'inhibition des HDAC par différentes substances est considérée comme une approche thérapeutique du cancer en raison de leur potentiel de régulation de nombreuses activités cellulaires ([Ceccacci et Minucci, 2016](#) ; [Li et Seto, 2016](#)). Les effets potentiels de la curcumine sur les activités des HDAC/HAT ont prouvé que la curcumine est l'inhibiteur le plus puissant des HDAC, comme présenté dans [Table 1](#) ([Bora-Tatar et al., 2009](#)). La curcumine s'est également avérée plus efficace que le butyrate de sodium et l'acide valproïque, qui sont considérés comme des inhibiteurs populaires des HDAC. De plus, l'utilisation de curcumine a considérablement réduit les niveaux de HDAC de classe I, entraînant une augmentation du niveau d'acétylation ([Liu et al., 2005](#) ; [Chen et al., 2007, 2013](#)). La curcumine a montré une inhibition de l'activité HDAC 50 % à une concentration très élevée de 500 M dans les extraits nucléaires HeLa (avec une valeur IC<sub>50</sub> de 115 M). Il a également été rapporté que la curcumine induisait une inhibition globale de l'activité HDAC et réduisait l'activité des isoformes HDAC8 tout en augmentant l'expression des suppresseurs de la signalisation des cytokines, SOCS1 et SOCS3 dans la cellule leucémique ([Chen et al., 2013](#)). De plus, la curcumine présentait une acétylation accrue de l'histone H4 en diminuant les niveaux de HDAC1, 3 et 8 dans les cellules Raji ([Liu et al., 2005](#)). L'inhibition directe de la transcription de HDAC4 conduisant à une activité globale réduite de HDAC, a été révélée par le traitement des cellules de méningoblastome avec de la curcumine ([Lee et al., 2011](#)). Ces résultats ont prouvé que la curcumine est un puissant inhibiteur de l'activité HDAC avec une énergie de liaison libre et une constante d'inhibition (pour HDAC8) comparable à la trichostatine A et au vorinostat ([Bora-Tatar et al., 2009](#)). A l'inverse, la restauration du niveau de HDAC2 dans les poumons affectés dans les troubles respiratoires chroniques a également été observée par l'utilisation de la curcumine. Ces résultats contradictoires ont révélé que l'effet de la curcumine sur l'activité HDAC est variable et probablement spécifique à la lignée cellulaire ([Meja et al., 2008](#)).

**TABLE 1**

Mécanismes épigénétiques modulés par la curcumine.

Mécanismes moléculaires	Activités biologiques de la curcumine	Les références
méthylation de l'ADN	1. Obstrue de manière covalente le thiolate catalytique de C1226 de l'ADN méthyltransférase I 2. Supprimer la méthyltransférase M.SssI à une CI50 de 30 nM 3. Provoque une hypométhylation globale de l'ADN génomique 4. Hypométhylation du promoteur WIF-1 ; déméthylation du promoteur NrF2 5. Réduit la méthylation dans le promoteur de Neurog1 6. Hypométhylation de l'ADN 7. Déméthylation du gène RAR2 8. Entrave DNMT3B	<a href="#">Liu Z. et al., 2009</a> <a href="#">Liu et al., 2011; Khor et al., 2011</a> <a href="#">Shu et al., 2011</a> <a href="#">Jha et al., 2010; Abusnina et al., 2011; Du et al., 2012</a> <a href="#">Parashar et al., 2012</a> <a href="#">Zheng et al., 2014; Jiang et al., 2015</a> <a href="#">Balasubramanyam et al., 2004</a>
Acétylation des histones (acétyltransférases)	1. Inhibition CBP/THA 2. Inhibition de la THA 3. Améliore la dégradation de p300 et inhibe l'hyperacétylation des histones 4. Régule à la baisse p300 5. Activation H3 et H4 avec acétylation de p53 6. Supprimer GCN5 lié à l'hypo-acétylation de l'histone H3 7. Inhibition directe de p300 8. Suppression de l'activité HAT, hypoacétylation de l'isoforme p65 de NF-κB	<a href="#">Kang et al., 2006</a> <a href="#">Marcu et al., 2006</a> <a href="#">Ryu et al., 2005; Chen et al., 2007</a> <a href="#">Chen et al., 2004 ; Shankar et Srivastava, 2007</a> <a href="#">Cui et al., 2007</a> <a href="#">Morimoto et al., 2008</a> <a href="#">Yun et al., 2011</a>
Désacétylation des histones	1. Fonctionne comme un activateur HDAC2 2. Améliore l'expression de la protéine HDAC2 3. Fonctionne comme un inhibiteur HDAC8 4. Régule à la baisse HDAC1, 3 et 8 5. Inhibition HDAC3 et HDAC4 et diminution de l'activité HDAC totale	<a href="#">Barnes, 2009</a> <a href="#">Meja et al., 2008</a> <a href="#">Bora-Tatar et al., 2009; Chen et al., 2013</a> <a href="#">Chen et al., 2007; Hu et al., 2009</a> <a href="#">Lee et al., 2011; Shu et al., 2011</a>
miARN	1. Régule à la hausse miR-15a et 16 2. Régule à la hausse le panel de miARN suppresseur de tumeur ( <i>let-7a,b,c,d</i> , <i>miR-26a</i> , <i>miR-101</i> , <i>miR-146a</i> et <i>miR-200b,c</i> ) 3. Régule à la baisse miR 125-5p 4. Régule à la baisse miR-19a et 19b	<a href="#">Yang et al., 2010</a> <a href="#">Bao et al., 2012</a> <a href="#">Gao et al., 2014</a> <a href="#">Li et al., 2014</a>

[Ouvrir dans une fenêtre séparée](#)

Le rôle thérapeutique potentiel du gène suppresseur de tumeur p53 est bien établi dans la pathogénèse du cancer humain, car la régulation à la hausse de p53 pourrait inhiber la prolifération cellulaire en induisant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose dans les cellules cancéreuses ([Kruse et Gu, 2009](#) ; [Gong et al., 2018](#) ; [Su et al., 2018](#)). P53 est une protéine de suppression tumorale importante avec une double activité en tant qu'activateur et répresseur de transcription, associée à la prolifération cellulaire, à la réparation de l'ADN et à la malignité cellulaire. Le p53 muté ou non fonctionnel a été trouvé dans plus de 50 % de cancers humains, entraînant une résistance à l'apoptose et une prolifération continue ([Kim et An, 2016](#)). La réactivation pharmacologique de p53 dans le traitement des cancers est envisagée comme une stratégie thérapeutique efficace car la restauration de p53 entraîne l'apoptose dans le lymphome tout en suspendant la croissance cellulaire et la sénescence dans le sarcome ([Ventura et al., 2007](#)). L'activation

de p53 par acétylation conduit à sa liaison avec l'ADN qui médie finalement la transcription de cibles en aval (comme GADD45 et p21) pour arrêter le cycle cellulaire et induire l'apoptose ([Gu et Roeder, 1997](#)). La curcumine a montré une acétylation de p53 conduisant à l'activation de la voie de signalisation p53 ([Fu et al., 2018](#)). Le p53 acétylé recrute des HAT comme p300, CBP, etc., pour une acétylation supplémentaire des histones (H3 et H4) au niveau des sites de liaison de p53 acétylés, ce qui conduit à une transcription améliorée de gènes spécifiques. De plus, l'acétylation de p53 est également responsable du maintien de la combinaison des HAT et de p53 ainsi que du maintien de l'activité de p53 ([Barlev et al., 2001](#) ; [Labuschagne et al., 2018](#)).

Il a également été rapporté que HDAC1 induit une désacétylation de p53 conduisant à sa dégradation ([Ito et al., 2002](#)). La curcumine a montré une inhibition de HDAC1 conduisant à une régulation à la hausse de H3 et p53 acétylés, qui induit finalement la suppression tumorale et l'apoptose ([Balasubramanyam et al., 2004](#)). En plus de l'acétylation, la curcumine a également montré une activation cytoplasmique, une translocation nucléaire et une phosphorylation de la protéine p53 (sur la fraction sérine 15) qui augmente son niveau dans les cellules cancéreuses ([Liontas et Yeger, 2004](#) ; [Pan et al., 2008](#)). La protéine P53 joue un rôle vital dans la réponse adaptative cellulaire au stress environnemental. Une corrélation positive entre les niveaux de p53 et la réponse au traitement dans le traitement du cancer a été observée tandis qu'une diminution des niveaux de p53 a montré une chimio-résistance dans les cellules cancéreuses. De plus, la p53 mutée a présenté des propriétés oncogènes et des effets de chimio-résistance négatifs, car les tumeurs avec p53 muté ont montré une faible réponse au traitement anticancéreux dans les cancers du poumon et de la prostate ([Robles et Harris, 2009](#)). La curcumine a également montré l'induction de la synthèse de ROS qui augmente les niveaux de p53 et ses protéines en aval p21 et Bax ([Thayyullathil et al., 2008](#)). De plus, la curcumine a montré une apoptose indépendamment de p53 en particulier dans les cellules sans protéine p53 fonctionnelle en régulant à la baisse Bcl-2 et p38 MAPK ([Watson et al., 2010](#)). Alternativement, la curcumine peut activer PPAR $\gamma$  qui à son tour transactive p53 conduisant à la médiation de la sénescence cellulaire ([Jin et al., 2016](#)). La curcumine seule peut induire l'expression du gène p53 (Trp53) en restaurant le niveau ainsi que la fonction de p53 ([Das et Vinayak, 2015](#)). Il est rapporté que le niveau de p53 dans les cellules est contrôlé par de nombreuses voies, mais la voie principale est la voie p53-murine double minute 2 (MDM2) via une boucle de rétroaction autorégulatrice. La curcumine a montré une régulation négative de MDM2 conduisant à une régulation positive de l'expression de p53 et Bax dans les cellules cancéreuses du myélome multiple ([Li et al., 2015](#)). En conclusion, il est révélé que la curcumine est efficace pour l'activation et la restauration des niveaux de p53, en particulier dans les cellules présentant une expression ou une fonction de p53 anormale. Par exemple, la curcumine a montré un arrêt du cycle cellulaire (en phase G2) dans les cellules cancéreuses du sein déficientes en p53.

L'activité anormale des HDAC et des HAT est associée à la pathogenèse du cancer, car un équilibre entre l'acétylation et la désacétylation des histones est requis pour la physiologie cellulaire normale. Des molécules comme la curcumine qui modulent à la fois les HDAC et les HAT pour rétablir cet équilibre possèdent un potentiel anti-tumoral important. La curcumine a montré une inhibition de l'activité de certaines isoformes de la THA et considérée comme un premier inhibiteur naturel sélectif de la THA ([Devipriya et Kumaradhas, 2013](#)). Récemment, une étude *in vitro* a révélé une inhibition partielle de l'acétylation de l'histone H3K9 ainsi qu'une inversion de la régulation positive de l'activité des caspases (Caspase-3 et 8) et une régulation négative de Bcl-2 par la curcumine dans l'apoptose induite par l'alcool dans les cellules cardiaques ([Yan et al., 2017](#)). La curcumine a également montré une inhibition de l'acétylation de protéines non histones telles que la protéine VIH-Tat, entraînant une obstruction de la prolifération virale, montrant son potentiel en tant qu'adjutant dans le traitement du VIH ([Morimoto et al., 2008](#)).

La curcumine s'est avérée spécifiquement liée à la suppression de l'acétylation (de l'histone et de la p53) en inhibant l'activité HAT de la protéine de liaison p300/CREB à partir de la chromatine mais pas d'une matrice d'ADN. La curcumine est un inhibiteur spécifique de la famille p300/CBP sans effet sur les autres THA comme PCAF/GCN5 ([Balasubramanyam et al., 2004](#) ; [Marcu et al., 2006](#)). Cet effet inhibiteur sélectif de la curcumine est médié par sa fonction d'accepteur de réaction de Michael et fait de la curcumine une meilleure molécule pharmacologique avec un potentiel thérapeutique anticancéreux. L'inhibition de p300/CBP peut conduire à une dégradation de p53 mais elle n'a pas été observée dans une plus large mesure car p53 peut être simultanément acétylée par d'autres HAT (non inhibées par la curcumine) qui restaurent son état d'acétylation dans la plage physiologique même après traitement à la curcumine. De plus, la curcumine a déclenché l'apoptose induite par la caspase-3 et la poly (ADP-ribosé) polymérase parmi les cellules de gliome par hypo-acétylation des histones ([Kang et al., 2006](#)). L'acétylation/désacétylation des chaperons moléculaires, des facteurs de transcription, du cytosquelette et des protéines effectrices est considérée comme une approche régulatrice épigénétique importante ([Glozak et al., 2005](#)). NF- $\kappa$ B est un agent de transcription pro-inflammatoire qui subit une acétylation avant l'activation de centaines de gènes concernés par des processus cellulaires variés ([Gupta et al., 2010](#)). NF- $\kappa$ B est acétylé au niveau de nombreux résidus lysine au moyen d'acétyltransférases p300/CBP. Il a également été rapporté que la curcumine supprime l'acétylation de RelA médiée par p300 ([Chen et al., 2001](#)).

De même, la curcumine a considérablement diminué l'expression de CBP/p300 HAT acétylée, conduisant à l'inhibition de la liaison NF- $\kappa$ B ([Yun et al., 2010](#)). De plus, la curcumine a supprimé l'acétylation résultant de l'hypertrophie et de la liaison de GATA4 qui est un agent de transcription sensible à l'hypertrophie dans les cardiomyocytes de rat. Cela signifie que la suppression de l'activité de p300 HAT par la curcumine pourrait servir d'intervention thérapeutique potentielle pour l'insuffisance cardiaque chez l'homme ([Morimoto et al., 2008](#)). Enfin, la curcumine a également incité le recontrôle du destin des cellules souches neurales par la réduction des intensités d'acétylation des protéines histones H3 et H4 ([Kang et al., 2006](#)).

La curcumine peut modifier à la fois les HAT et les HDAC par des mécanismes similaires. Par exemple, la pression oxydative peut stimuler NF- $\kappa$ B par l'activation de l'activité naturelle de la HAT qui entraîne l'expression de médiateurs pro-inflammatoires ; d'autre part, il peut supprimer l'activité des HDAC ([Rahman et al., 2004](#)). Par conséquent, la curcumine peut contrôler l'acétylation et la désacétylation en modulant le stress oxydatif. La curcumine modifie les régions de queue N-terminales des histones (H3, H4 et H2A) qui affectent finalement de nombreuses voies de signalisation cellulaire, conduisant à une expression altérée de nombreux gènes ([Fu et Kurzrock, 2010](#) ; [Azad et al., 2013](#)). Cette modification peut influencer un large éventail de processus cellulaires tels que la transcription, le cycle cellulaire, la différenciation, la réparation et la recombinaison de l'ADN, etc. ([Strahl et Allis, 2000](#) ; [Duncan et al., 2008](#) ; [Scully, 2010](#)). Récemment, un traitement à la curcumine a révélé l'inhibition de l'activité de la p300 HAT, entraînant une diminution de l'acétylation des protéines pro-nociceptives (BDNF et Cox-2) dans le modèle de douleur neuropathique chez la souris ([Zhu et al., 2014](#)). De plus, il a également été démontré que la curcumine module les voies de réponse aux dommages à l'ADN en inhibant les activités de la THA ([Ogiwara et al., 2013](#)). Les modifications des histones médiées par la curcumine ne sont pas bien définies, à l'exception de sa fonction dans l'acétylation, et nécessitent donc des investigations supplémentaires pour fournir des informations sur son mécanisme d'action potentiel.

## Méthylation de l'ADN

La méthylation joue un rôle vital dans la gestion des activités biologiques normales des systèmes vivants ([Esteller, 2007](#)). La méthylation de l'ADN est un type de modification transmissible de l'ADN qui n'altère pas la séquence nucléotidique codante, cependant, elle peut directement supprimer l'expression d'un gène ([Das et Singal, 2004](#)). L'hypométhylation et l'hyperméthylation de l'ADN ont été observées dans les cellules cancéreuses. L'hypométhylation peut aider à l'expression de gènes pro-métastatiques et de proto-oncogènes quiescents, puis d'améliorer la progression de la tumeur. Hyper-méthylation localisée dans les îles particulières de CpG dans des sections de promoteurs de gènes spécifiques (par exemple, les gènes liés à la suppression tumorale) peut conduire à la réduction au silence de la transcription et un défaut de contrôle du développement de la tumeur ([Ehrlich, 2009](#)).

La S-adénosyl-méthionine fonctionne comme un donneur de groupe méthyle pour la méthylation de l'ADN en présence d'ADN méthyl-transférases, notamment DNMT1, DNMT3a et DNMT3b, pour produire la 5-méthylcytosine ([Herman et Baylin, 2003](#)). Les études explorant l'influence de la curcumine sur la méthylation de l'ADN sont résumées dans [Table 1](#). Il a été démontré que la curcumine inhibe les activités des DNMT et modifie ensuite de manière significative le schéma de méthylation de l'ADN dans différentes cellules tumorales ([Liu Z. et al., 2009](#) ; [Jha et al., 2010](#) ; [Kuck et al., 2010](#) ; [Link et al., 2013](#)). Des études d'amarrage moléculaire ont révélé un blocage covalent du thiolate catalytique de DNMT1 par la curcumine, conduisant à une hypométhylation ([Liu Z. et al., 2009](#)). La curcumine a induit l'inversion de la méthylation de l'ADN dans les cellules leucémiques,

une action comparable à celle de la décitabine (un puissant agent hypométhylant) dans les études mondiales sur la méthylation de l'ADN. De plus, il a également induit la déméthylation et l'expression de Neurog1 dans les cellules cancéreuses de la prostate LNCaP ([Shu et al., 2011](#)). L'effet de la curcumine sur l'hypométhylation globale de l'ADN n'a pas été observé car elle n'a pas modifié le schéma de méthylation des éléments nucléaires 1 longueurs intercalées (LlNE-1) dans les cellules cancéreuses du côlon humain. Cependant, il a réduit la méthylation des gènes liés à la voie NF- $\kappa$ B. Fait intéressant, il a été observé que l'activité d'hypométhylation de la curcumine dépendait de la densité de méthylation en raison de la déméthylation sélective des sites CpG partiellement méthylés autres que les gènes entièrement méthylés ([Link et al., 2013](#)). De plus, le traitement avec la curcumine a montré une réactivation des gènes suppresseurs de tumeurs silencieux en induisant la déméthylation des promoteurs de ces gènes (par exemple, RAR $\beta$ 2 dans les lignées cellulaires de cancer du col de l'utérus humain et p15<sup>INK4B</sup> dans la leucémie myéloïde aiguë), conduisant à une suppression tumorale remarquable ([Jha et al., 2010](#) ; [Yu et al., 2013](#)). De même, il a également induit l'inversion de la méthylation du promoteur Nrf2 dans les cellules cancéreuses de la prostate ([Khor et al., 2011](#)).

À l'inverse, certaines études n'ont rapporté aucune activité de déméthylation par la curcumine car aucune hypométhylation globale significative de l'ADN n'a été observée dans la leucémie et le cancer colorectal suite aux traitements à la curcumine ([Medina-Franco et al., 2010](#) ; [Link et al., 2013](#)). Plus tard, ces résultats contradictoires ont été confirmés par [Hassan et al. \(2015\)](#) basée sur l'analyse de la méthylation globale de l'ADN par pyrosequençage de l'ADN. Ils ont signalé que la curcumine et son analogue structurel, la diméthoxycurcumine (DMC) n'ont révélé aucune activité d'hypométhylation significative, même à des concentrations très élevées. Étonnamment, ils ont observé l'induction de l'expression de gènes méthylés par le promoteur par le DMC sans inverser la méthylation de l'ADN. Des études antérieures ont également soutenu ces résultats car l'induction de l'expression dans les gènes respectifs a été observée dans les promoteurs méthylés ([Pruitt et al., 2006](#) ; [Raynal et al., 2012](#)).

La FDA a approuvé deux agents hypométhylants, à savoir la 5-azacytidine et la décitabine, pour le traitement du syndrome myélodysplasique (SMD). Ces deux éléments ont le potentiel de rendre les cellules cancéreuses plus sensibles aux agents chimiothérapeutiques. Il serait intéressant de découvrir comment l'hypométhylation variable induite par la curcumine peut déclencher une chimio-sensibilisation dans les cancers. Il est important de noter qu'un essai initial utilisant le docétaxel après un traitement à la curcumine chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique a assuré des guérisons temporaires chez cinq patientes tandis que la maladie est restée constante chez trois patientes sur huit ([Bayet-Robert et al., 2010](#)). De telles réponses imprévues peuvent être dues à la libération de ces deux agents de manière séquentielle. La libération séquentielle de ces deux agents hypométhylants a maximisé l'activité épigénétique de la curcumine pour le traitement du cancer. De plus, l'utilisation de la curcumine dans divers modèles de cancer a prouvé qu'elle pouvait être utilisée comme chimiosensibilisateur pour le traitement du cancer.

### miRNA Expression

Les miARN sont décrits comme de minuscules ARN régulateurs non codants composés de 17 à 25 nucléotides ([Croce, 2009](#)). Ils réduisent le taux de traduction et/ou augmentent la destruction des ARNm lorsqu'ils sont exprimés de manière anormale. Ils jouent également un rôle important dans la différenciation cellulaire, le cycle cellulaire, l'apoptose, les métastases, l'angiogenèse, l'invasion et le développement des tumeurs ([Negri et al., 2007](#)). De plus, 50 gènes de miARN ont été reconnus chez l'homme et il est supposé qu'environ 500 gènes de miARN humains n'ont pas encore été découverts. Le rôle fonctionnel réel de nombreux miARN est encore inconnu chez les mammifères ([Bentwich et al., 2005](#)). Cependant, on considère que chez l'homme environ 30% du génome pourrait être régulé par des miARN ([Bartel, 2004](#)).

L'instabilité de l'expression du miARN, le traitement des précurseurs du miARN, les changements dans la séquence du miARN et son ARNm cible peuvent avoir des influences négatives sur les activités cellulaires et sont considérés comme liés au cancer ([Davis et Ross, 2008](#)). La formation de cellules souches cancéreuses ainsi que le phénotype de transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) typiquement résistant aux médicaments des lignées cellulaires cancéreuses est contrôlée par quelques miARN ([Li et al., 2010](#)). De plus, les gènes responsables principalement des voies de signalisation, notamment Akt, NF- $\kappa$ B et MAPK, sont régulés par la curcumine ([Mukhopadhyay et al., 2001](#) ; [Sarkar et Li, 2004](#)). De même, les miARN sont également capables de réguler ces voies de signalisation cellulaire. Par conséquent, la modulation fonctionnelle des miARN est considérée comme une approche thérapeutique rationnelle pour le traitement de différents types de cancers.

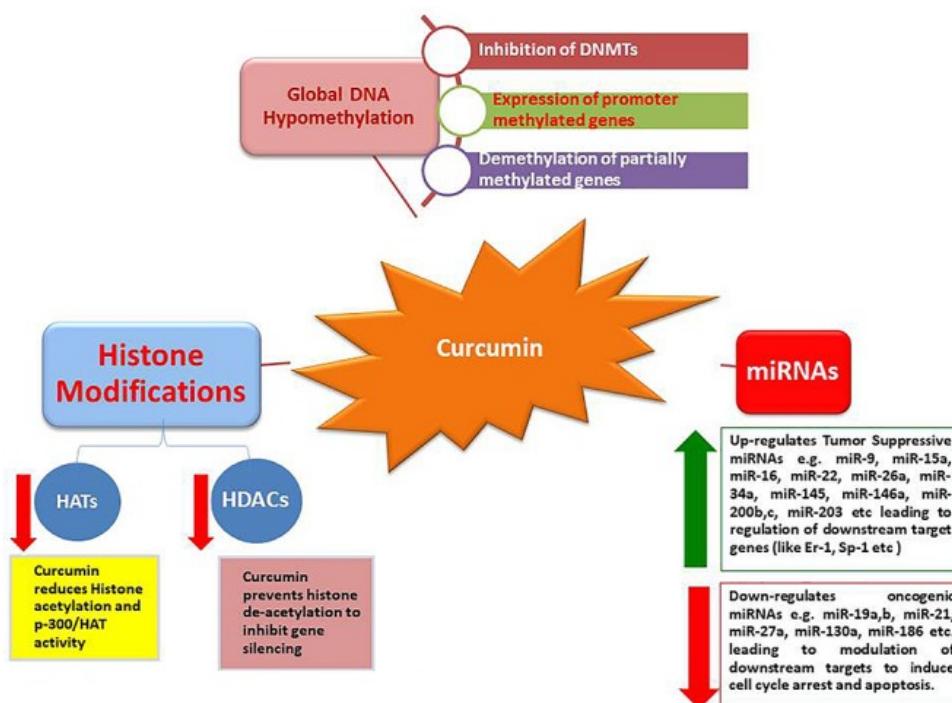
Il a été rapporté que la curcumine module l'expression du miARN dans les cellules cancéreuses du pancréas humain. Sur la base d'une incubation de la curcumine pendant une période de 72 h, une régulation à la hausse considérable a été observée dans 11 miARN tandis que 18 miARN étaient régulés à la baisse, dont le miARN-22 était le plus régulé à la hausse tandis que le miARN-199a était le plus régulé à la baisse. La régulation à la hausse induite par la curcumine du miARN-22 a inhibé l'expression des gènes cibles, y compris le récepteur des œstrogènes 1 et Sp1 ([Sun et al., 2008](#)). Ces résultats suggèrent que la régulation de miARN particuliers par la curcumine peut supprimer la croissance des cellules cancéreuses pancréatiques. De plus, la mort cellulaire programmée parmi les cellules adénocarcinomes pulmonaires humaines multirésistantes A549/DDP peut être provoquée par la curcumine par une voie de signalisation basée sur les miARN. La curcumine a principalement montré la régulation négative de l'expression du miARN-186 dans ces cellules ([Zhang et al., 2010](#)).

La manipulation épigénétique des miARN par la curcumine a été observée dans les cellules cancéreuses du pancréas dans une étude avec l'identification d'environ 50 gènes candidats ciblés par les miARN-22 ([Sun et al., 2008](#)). De plus, la curcumine a également montré qu'elle induisait une sensibilité à la gemcitabine dans les cellules cancéreuses du pancréas en modifiant l'expression de miR-21 et miR-200 ([Ali et al., 2010](#)). Le miARN-200 a le potentiel de supprimer l'EMT, l'étape d'introduction de la métastase, par la régulation du réseau cellulaire épithélioïde en ciblant directement les inhibiteurs transcriptionnels de la E-cadhéline, ZEB1 et ZEB2 ([Korpala et al., 2008](#)). Ainsi, ce serait une approche thérapeutique importante pour cibler des miARN particuliers pour le traitement du cancer. Cela pourrait être fait en éradiquant les cellules de type EMT tolérantes aux médicaments ou les cellules souches cancéreuses.

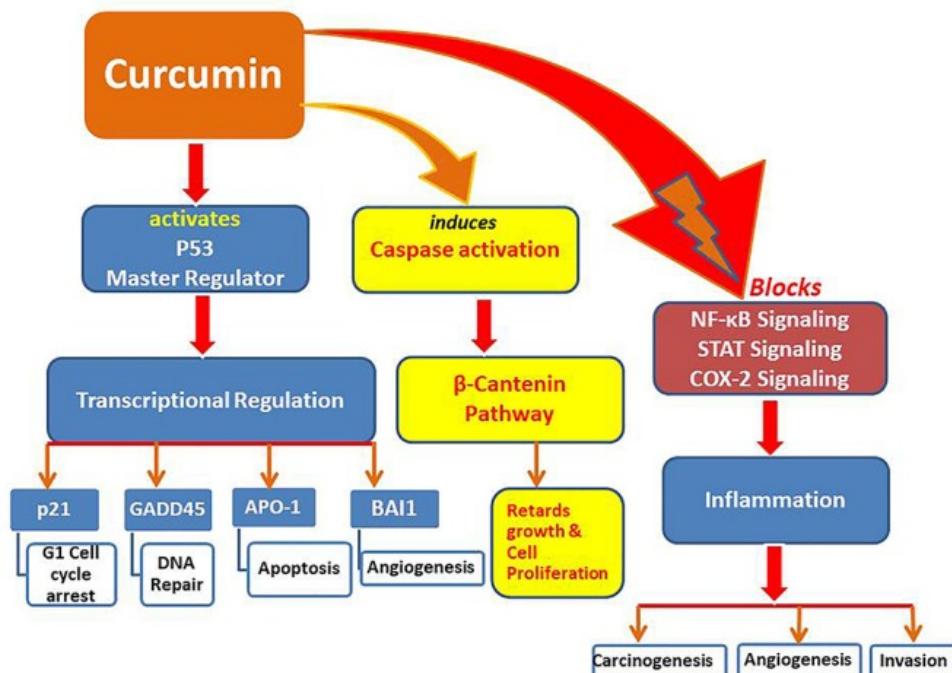
En revanche, le miARN-21 est surexprimé dans diverses tumeurs et facilite l'invasion, les métastases et le cancer. Par conséquent, il est considéré comme un oncomiR. De plus, une concentration accrue de miARN-21 a été observée chez les patients atteints de cancer colorectal résistant à la chimiothérapie ([Yu et al., 2013](#)). Le traitement à la curcumine réduit l'activité du promoteur miARN-21. Il diminue également l'expression du miARN-21 dans les tumeurs primaires en supprimant la liaison de l'AP-1 au promoteur tout en initiant l'expression des inhibiteurs tumoraux tels que Pdcd4 qui est une cible du miARN-21 ([Mudduluru et al., 2011](#)).

Le traitement à la curcumine a révélé une régulation à la hausse de l'expression du miARN-203 mais une régulation à la baisse de ses gènes cibles (Akt2 et Src), conduisant finalement à une prolifération réduite mais à une apoptose accrue dans les cellules cancéreuses de la vessie ([Saini et al., 2011](#)). Ces effets ont été médiés par l'hypo-méthylation de la région promotrice du miARN-203 induite par la curcumine. De même, la curcumine a régulé à la hausse l'expression des miARN-15a et miARN-16 tout en supprimant la protéine anti-apoptotique (Bcl-2) dans les cellules cancéreuses du sein ([Yang et al., 2010](#)). La régulation à la hausse des miARN suppresseurs de tumeurs (*let-7a,b,c,d*, *miR-26a*, *miR-101*, *miR-146a* et *miR-200b, c*) a également été médiée par la curcumine dans les carcinomes pancréatiques ([Bao et al., 2012](#)). Une expression plus élevée de miARN-130a a été associée à une chimio-résistance chez les patients atteints de cancer du côlon, entraînant de mauvais résultats cliniques ([Kara et al., 2015](#)). Récemment, il a été rapporté que la curcumine induisait une régulation négative de miR-130a, conduisant à l'activation de Wnt/ $\beta$ -caténine dans le cancer du côlon ([Dou et al., 2017](#)). De même, la régulation à la baisse de miR-27a (oncogène) mais la régulation à la hausse de miR-34a ont été induites par la curcumine accompagnée d'une modulation des cibles en aval, conduisant à l'arrêt du cycle cellulaire et à l'apoptose dans les cellules cancéreuses colorectales ([Toden et al., 2015](#)).

Ces résultats fournissent des preuves solides que des composés bioactifs tels que la curcumine pourraient être utilisés comme remède efficace contre les cancers, en particulier lorsque les thérapies traditionnelles sont combinées à des composés chimio-préventifs naturels qui sont généralement sans danger pour l'homme ([Li et al., 2010](#)). Les effets synergiques des changements épigénétiques (déméthylation et acétylation/désacétylation des histones) induits par la curcumine en font la molécule anticancéreuse la plus prometteuse qui peut également réguler à la hausse les miARN suppresseurs de tumeurs tout en régulant à la baisse les miARN oncogènes, conduisant à arrêter la progression du cancer ([Figures 1, 2](#)).

[FIGURE 1](#)

Modulations épigénétiques induites par la curcumine.

[FIGURE 2](#)

Voies modulées par la curcumine pour induire la suppression tumorale et l'apoptose.

## Curcumine et liaison de l'ADN

Les fondements moléculaires des divers modes d'action thérapeutiques de la curcumine ne sont pas bien connus, probablement parce que jusqu'à présent, la plupart des travaux de recherche se sont principalement concentrés sur les puissantes cibles macromoléculaires de la curcumine, c'est-à-dire les protéines. Tandis que, moins d'attention a été accordée à son potentiel de se lier directement à l'ADN et/ou de réguler directement les processus épigénétiques en tant qu'agent de liaison à l'ADN. En 2004, des techniques de spectroscopie d'absorption et de dichroïsme circulaire ont été utilisées pour démontrer une communication directe entre la curcumine et les duplex synthétiques et naturels de l'ADN. L'analyse des estimations de modélisation moléculaire et des données spectrales a déduit la capacité de liaison à l'ADN de la curcumine. La curcumine est également une sonde moléculaire capable d'étudier les polymorphismes conformationnels naturellement significatifs induits par les cations et le pH dans l'ADN/ARN ([Zsila et al., 2004](#)). Par conséquent, il pourrait être reconnu comme un nouveau facteur de liaison au sillon mineur phénolique doté d'une puissante capacité anticancéreuse et d'un potentiel thérapeutique. De même, en utilisant les techniques d'analyse UV et l'infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), il a été constaté que la curcumine a la capacité de se lier avec les sillons mineurs et majeurs du duplex d'ADN, avec le groupe phosphate du squelette et également avec la base d'ARN ([Nafisi et al., 2009](#)). L'interface entre ces biopolymères et la curcumine n'a montré aucun changement de conformation. Cependant, [Nafisi et al. \(2009\)](#) ont rapporté que la thymine O<sub>2</sub> attache la curcumine au petit sillon de l'ADN tandis que la guanine et l'adénine N<sub>7</sub> facilitent la liaison de la curcumine non seulement au sillon principal mais également au groupe phosphate du squelette. De plus, l'uracile O<sub>2</sub> provoque la liaison à l'ARN tandis que les atomes de guanine et d'adénine N<sub>7</sub> facilitent la liaison au groupe phosphate du squelette. Fait intéressant, la liaison de la curcumine à l'ADN était plus forte que sa liaison à l'ARN.

La pentamidine est essentiellement un antibiotique diarylamidine utilisé pour traiter la leishmaniose, la pneumonie et la trypanosomose ([Fairlamb, 2003](#)). Il fonctionne en interagissant avec le génome des pathogènes par liaison sélective avec le petit sillon de l'ADN, tout comme la curcumine, et perturbe les activités régulières des topo-isomérasées pathogènes ([Neidle, 2001](#); [Bischoff et Hoffmann, 2002](#)). La curcumine a également été recommandée pour le traitement de la trypanosomose ([Araujo et Leon, 2001](#); [Saleheen et al., 2002](#)).

### Influence de la curcumine sur les facteurs de transcription

Les facteurs de transcription sont des protéines qui peuvent se lier sélectivement à des régions amplificatrices ou promotrices (éventuellement au niveau des queues d'histone) pour réguler l'expression de nombreux gènes. Un certain nombre de facteurs transcriptionnels ont été découverts et caractérisés avec des domaines de liaison et d'activation d'ADN fonctionnellement divers dans de nombreux organismes. De nombreux facteurs transcriptionnels possèdent un potentiel thérapeutique en raison de leur implication dans des voies régulatrices clés ([Shishodia et al., 2007](#)). Par exemple, des facteurs de transcription comme NF-κB, le transducteur de signal et l'activateur de transcription (STAT) et la protéine activatrice-1 (AP-1) régulent l'expression des gènes qui contrôlent la prolifération cellulaire, la survie, les métastases, l'invasion, la transformation, la mort cellulaire programmée, l'adhésion et l'angiogenèse ([Aggarwal, 2004](#); [Aggarwal et al., 2009](#); [Gupta et al., 2010](#)).

Les facteurs de transcription qui jouent un rôle important dans la cancérogenèse comprennent l'élément de réponse électrophile (EpRE), la -caténine, la réponse de croissance précoce-1 (Egr-1), le récepteur aux androgènes (AR), le récepteur-c activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR-c), et le facteur 2 lié à NF-E2 (Nrf2). Il a été démontré que la curcumine inhibe l'activation de NF-κB, entraînant la suppression de l'expression de la cycline D1, de la cyclooxygénase-2 et de la métalloprotéinase matricielle-9 induite par la fumée de cigarette en médiant la voie de la kinase IκBa dans le carcinome pulmonaire humain ([Shishodia et al., 2003](#)). Il a été suggéré que la modulation de NF-κB (régulation négative) par la curcumine était réduite par l'inhibition de la kinase IκB (IKK). La curcumine a également le potentiel de réprimer le NF-κB actif dans le lymphome à cellules du manteau en supprimant l'activité d'IKK ([Shishodia et al., 2005](#)). Par conséquent, les niveaux de matrice métalloprotéinase-9, cyclooxygénase-2 et cycline D1 ont été régulés à la baisse. De plus, la curcumine a provoqué l'inhibition de la voie NF-κB induite par le paclitaxel dans les cellules cancéreuses du sein ainsi que la suppression des cellules cancéreuses chez la souris nue ([Aggarwal et al., 2005](#)).

Les protéines activatrices jouent un rôle clé dans le processus de tumorigénèse en raison de leur capacité à transformer les cellules cancéreuses ([Karin et al., 1997](#)). L'inhibition de facteurs tumorigènes pouvant activer AP-1 et JNK a été observée en réponse à un traitement à la curcumine ([Huang et al., 1991](#); [Chen et Tan, 1998](#)). L'inhibition d'AP-1 induite par la curcumine était le résultat de son interface directe avec le motif de liaison à l'ADN AP-1 ([Bierhaus et al., 1997](#)). L'activation de STAT 3 et de NF-κB a été inhibée par la curcumine, entraînant une régulation négative des gènes impliqués dans l'apoptose et la prolifération cellulaire ([Mackenzie et al., 2008](#)). La curcumine a également montré l'inhibition de STAT 3 phosphorylation, conduisant à l'induction de l'apoptose dans le myélome cellulaire ([Bharti et al., 2003](#), [2004](#)).

Il est bien établi que la curcumine est un inhibiteur du protéasome qui augmente la p53 et induit l'apoptose par activation des caspases ([Bech-Otschir et al., 2001](#); [Jana et al., 2004](#)). De nombreuses études ont décrit les effets de la curcumine sur le protéasome, mais le mécanisme exact de l'inhibition du protéasome n'a pas été clairement validé. Récemment, [Banerjee et al. \(2018\)](#) ont montré que la curcumine est un inhibiteur très efficace de la kinase 2 régulée par la tyrosine à double spécificité (DYRK2). Ils ont rapporté que la curcumine perturbe l'activité du protéasome 26S en inhibant DYRK2 dans différentes cellules cancéreuses, conduisant à l'inhibition de la prolifération cellulaire chez la souris. Cette découverte ouvre un nouvel horizon pour l'utilisation de la curcumine comme approche potentielle de prévention et de traitement des cancers liés au protéasome (par exemple, le cancer du sein triple négatif et le myélome). L'interaction de la curcumine avec une variété de molécules cellulaires est due à sa structure chimique adaptable. De telles interactions conduisent à des effets biologiques diversifiés, notamment la régulation du cycle cellulaire, la suppression de la croissance, l'induction de distinctions développementales, le piégeage des espèces réactives de l'oxygène (ROS), la chimio-prévention et la régulation à la hausse des facteurs pro-apoptotiques ([Surh, 1999](#); [Chauhan, 2002](#); [Miquel et al., 2002](#); [Saleheen et al., 2002](#); [Taher et al., 2003](#); [Itokawa et al., 2008](#)).

### Autres effets potentiels de la curcumine

De nombreuses études ont rapporté de multiples effets potentiels induits par la curcumine qui découlent essentiellement de l'interaction de la curcumine avec l'ADN, l'ARN et les protéines. Les effets les plus importants peuvent être classés en activité antioxydante, cicatrisation, modulation de l'angiogenèse et cytokines inflammatoires.

### Effets antioxydants de la curcumine

Le stress oxydatif joue un rôle important dans de nombreuses maladies telles que l'ischémie cérébrale, l'ischémie myocardique, le choc et l'hémorragie, l'hypoxie, le cancer et les lésions des cellules neuronales. La curcumine possède des activités antioxydantes plus puissantes que les antioxydants reconnus (par exemple, les vitamines E et C), ce qui en fait un agent thérapeutique puissant dans de nombreuses maladies inflammatoires ([Toda et al., 1985](#)). La curcumine est un piègeur idéal d'un large éventail d'espèces réactives de l'oxygène ([Reddy et Lokesha, 1994](#); [Unnikrishnan et Rao, 1995](#); [Sreejayan et Rao, 1997](#)). De plus, la curcumine avait la capacité de supprimer la peroxydation lipidique dans divers modèles animaux ([Sreejayan et Rao, 1994](#)). La curcumine a induit l'inhibition de la peroxydation lipidique, conduisant à la protection des cellules rénales (LLC-PK1) contre les lésions oxydatives ([Cohly et al., 1998](#)). Il a également médié les modifications biochimiques induites par l'ischémie dans le cœur dans un modèle félin ([Dikshit et al., 1995](#)).

Le traitement des cellules endothéliales vasculaires avec de la curcumine a augmenté l'expression de l'hème oxygénase, conduisant à l'atténuation des dommages oxydatifs ([Motterlini et al., 2000](#)). La curcumine a également prouvé son efficacité dans la protection du myocarde du rat contre les lésions ischémiques myocardiques induites par l'isoprénaline ([Nirmala et Puvanakrishnan, 1996](#); [Manikandan et al., 2004](#)). Ces effets bénéfiques de la curcumine étaient principalement associés à sa capacité à piéger les ROS et à l'inhibition des enzymes lysosomales ([Nirmala et al., 1999](#)). Le traitement à la curcumine a également montré des effets bénéfiques sur les lésions rénales en limitant l'expression de Fas-L et Fas ([Jones et al., 2000](#)).

La curcumine médiait la redistribution subcellulaire en modulant les voies de la protéine kinase dans les coeurs hypoxiques de lapin et présentait la translocation de Hsp70i de la fraction particulaire à la fraction cytosolique ([Rafiee et al., 2003](#)). La supplémentation en curcumine dans l'alimentation a montré des effets souhaitables dans les troubles neurodégénératifs comme la maladie d'Alzheimer ([Calabrese et al., 2003](#) ; [Yang et al., 2005](#)). La neuroprotection par la curcumine a été médierée en empêchant la peroxydation lipidique, en diminuant la formation de peroxynitrite mais en augmentant les enzymes antioxydantes endogènes dans un modèle d'ischémie cérébrale de rats ([Thiyagarajan et Sharma, 2004](#)). En conclusion, il a été révélé que la curcumine est utile pour soulager de nombreuses affections dues au stress oxydatif. Ces propriétés défensives de la curcumine sont principalement dues à son potentiel antioxydant et devraient donc être exploitées pour produire de nouvelles options thérapeutiques pour lutter contre les maladies mortelles.

### **Améliorer la cicatrisation des plaies par la curcumine**

La réparation des tissus et la cicatrisation des plaies sont des mécanismes complexes qui incluent des processus tels que la douleur, la granulation et le remodelage des tissus. Une séquence compliquée des processus est initiée après la blessure, y compris l'interface entre diverses cytokines, les protéines de la matrice extracellulaire (ECM), les facteurs de croissance et leurs régulateurs. Les connaissances antérieures sur le potentiel de la curcumine dans la cicatrisation des blessures ont conduit à l'évaluation de l'effet de la curcumine dans l'amélioration de la cicatrisation des plaies. Les biopsies de plaies traitées par la curcumine ont indiqué de multiples cellules infiltrantes comme les fibroblastes, les neutrophiles et les macrophages par rapport aux blessures non traitées. La contraction de la plaie a été accélérée en raison de la migration accrue des myofibroblastes, des fibroblastes et des macrophages dans les plaies traitées par la curcumine ([Sidhu et al., 1998](#)). La relocalisation de différentes cellules constitue une source efficace de facteurs de croissance nécessaires au maintien de nombreux processus naturels de cicatrisation des plaies. L'expression de la fibronectine (FN) et du collagène est stimulée par le facteur de croissance transformant bêta 1 (TGF- $\beta$ 1) avec l'augmentation du développement *in vivo* du tissu de granulation pendant la cicatrisation ([Quaglino et al., 1990](#)). Le traitement à la curcumine a amélioré l'expression du collagène et de la FN ([Sidhu et al., 1998](#)).

De plus, la curcumine a amélioré la création de tissu de granulation, y compris une réépithérialisation rapide, une plus grande teneur en cellules et une néo-vascularisation de la plaie altérée par l'hydrocortisone ainsi que le diabète ([Sidhu et al., 1999](#)) en contrôlant l'expression de TGF- $\beta$ 1, ses récepteurs et l'oxyde nitrique synthase au cours de la cicatrisation ([Mani et al., 2002](#)). La modulation de l'activité NF- $\kappa$ B par la curcumine exerce des effets avantageux en augmentant la régénération des muscles peu de temps après un traumatisme ([Thaloor et al., 1999](#)). De nombreux rapports suggèrent un rôle antioxydant de la curcumine dans la cicatrisation des plaies en indiquant sa capacité à prévenir les dommages résultant du peroxyde d'hydrogène dans les fibroblastes et les kératinocytes chez l'homme ([Phan et al., 2001](#)). De même, le traitement de la matrice de collagène avec de la curcumine a montré une réparation rapide des plaies, une meilleure prolifération cellulaire et une recherche efficace de radicaux libres par rapport aux rats traités au collagène et témoins ([Gopinath et al., 2004](#)). Le prétraitement à la curcumine a amélioré la formation de nucléotides, de collagène, d'hexosamine et de nitrite. L'examen histologique des biopsies de blessures a révélé un meilleur dépôt de collagène et une augmentation des niveaux vasculaires et fibroblastiques, indiquant le rôle potentiel de la curcumine dans l'amélioration du retard radio-induit dans la cicatrisation des plaies ([Jagetia et Rajanikant, 2005](#)).

Le potentiel antioxydant de la curcumine en fait également un agent anti-ulcéreux prometteur en raison de sa capacité défensive contre la peroxydation lipidique, l'épuisement du glutathion et l'oxydation des protéines. La curcumine a non seulement accéléré la réparation des plaies, mais a également protégé contre l'ulcère gastrique en améliorant l'activité de la MMP-2 et en réduisant l'activité de la MMP-9 ([Swarnakar et al., 2005](#)). Ces résultats ont évidemment recommandé l'efficacité de la curcumine dans la cicatrisation des plaies, amélioré le contrôle de la formation du tissu de granulation ainsi que la stimulation des facteurs de croissance. Il est évident que la curcumine complète la cicatrisation des plaies à différents niveaux. Récemment, la nano-curcumine a montré une mobilisation des fibroblastes au site de la plaie en activant la voie de signalisation Wnt en partie médierée par la protéine-1 liée à Dickkopf. De plus, il présentait également une inhibition persistante de la réponse inflammatoire en diminuant la protéine chimiotactique des monocytes-1 ([Dai et al., 2017](#)).

### **Modulation de l'angiogenèse par la curcumine**

L'angiogenèse est d'une importance vitale dans de nombreuses activités physiologiques, y compris le processus de reproduction, le développement de l'embryon, la réparation osseuse et la cicatrisation des plaies. Au contraire, l'angiogenèse irrégulière s'est avérée pathologique et liée à la croissance de tumeurs, à la rétinopathie du diabète, aux hémangiomes et à la polyarthrite rhumatoïde. Le rôle de l'angiogenèse en ce qui concerne la croissance des tumeurs primaires ainsi que leur métastase aux organes distants est bien établi ([Folkman, 1995](#)). Des études ont révélé la puissante capacité anti-angiogénique de la curcumine ([Thaloor et al., 1998](#)). De plus, la curcumine a également montré qu'elle inhibe la néo-vascularisation cornéenne dans la cornée de souris ([Arbiser et al., 1998](#)). Une telle efficacité thérapeutique dans la cornée a également été suggérée après l'apport de curcuminoïdes alimentaires chez la souris ([Mohan et al., 2000](#)). Des rapports ont montré que certains analogues de la curcumine peuvent présenter des capacités angiostatiques ([Ahn et al., 2002](#) ; [Shim et al., 2002](#)). Des conséquences similaires des analogues de la curcumine ont également été documentées pour les gènes de MMP-9 et VEGF ([Hahm et al., 2004](#)). Il est bien reconnu que les gènes MMP et les suppresseurs particuliers apparentés ont un rôle clé dans la régulation de la réorganisation de la matrice et l'initiation de l'angiogenèse ([Schnaper et al., 1993](#)). La modulation des MMP (responsables de la réduction des activités angiogéniques) a été démontrée par la curcumine et ses analogues ([Thaloor et al., 1998](#); [Kim et al., 2002](#); [Hahm et al., 2004](#)).

### **Médiation des cytokines inflammatoires**

La curcumine a montré la répression des médiateurs pro-néoplasiques et pro-inflammatoires en aval, y compris une expression réduite de l'IL-8 et de l'IL-6 en réaction au contact acide dans les lignées cellulaires épithéliales œsophagiennes humaines ([Rafiee et al., 2009](#)). Il a également diminué l'expression impulsive de l'IL-8 et de l'IL-6 dans quatre lignées cellulaires variées de carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Ces résultats ont révélé une inhibition induite par la curcumine des voies de signalisation intermédiaires telles que NF- $\kappa$ B. De plus, la curcumine supprime également la production d'interleukine 8 et 6 dans les cellules cancéreuses du cou et de la tête en inhibant la Ik kinase chez l'homme ([Cohen et al., 2009](#)).

Le prétraitement par la curcumine a restauré les cytokines hépatiques, y compris IL-1 $\alpha$  et , IL-2, IL-6 et IL-10 à des intensités normales après les blessures. De plus, NF- $\kappa$ B et AP-1 ont été activés différemment à 2 et 24 h après l'hémorragie. Les lésions hépatiques ont été réduites par l'aspartate transaminase sérique chez les animaux prétraités par la curcumine qui souffraient d'hémorragie sévère. De telles conséquences ont montré que la défense fournie par la curcumine contre les dommages de réanimation/hémorragie peut être due à l'inactivation de facteurs transcriptionnels responsables de la régulation des cytokines ([Gaddipati et al., 2003](#)). Dans différentes conditions expérimentales, la curcumine est reconnue comme un facteur anti-inflammatoire capable ([Pari et al., 2008](#)). La curcumine médie l'expression de cytokines inflammatoires induites par les ultraviolets ou le TNF- $\alpha$  dans les cellules humaines ([Jiang et al., 2009](#) ; [Reuter et al., 2009](#) ; [Wang et al., 2009](#)). Toutes ces modulations moléculaires induites par la curcumine aux bienfaits vitaux pour la santé pourraient être exploitées dans des thérapeutiques alternatives pour gérer des maladies graves chez l'homme ([Figure 2](#)).

### **Conclusion**

Les preuves fournies par des expériences diversifiées menées ces dernières années soutiennent l'argument selon lequel les composés phytochimiques alimentaires comme la curcumine ont des atouts importants en tant que modulateurs épigénétiques. Les altérations épigénétiques peuvent être modulées par des interférences nutritionnelles, pharmacologiques et environnementales. Cette caractéristique a stimulé les perspectives de développement d'approches thérapeutiques axées sur différents facteurs épigénétiques, notamment la THA, les DNMT, les miARN et les HDAC, en

ajoutant des polyphénols alimentaires comme la curcumine. La curcumine est une molécule polyvalente ayant une structure adaptable avec diverses fonctions biologiques. La curcumine est un puissant inhibiteur du protéasome qui augmente le niveau de p53 et induit l'apoptose par l'activation de la caspase mitochondriale. La curcumine perturbe également l'activité du protéasome 26S en inhibant DYRK2 dans différentes cellules cancéreuses, entraînant l'inhibition de la prolifération cellulaire. Cependant, des travaux de recherche supplémentaires sont nécessaires pour explorer tout le potentiel épigénétique de la curcumine pour prévenir et guérir des maladies mortelles comme les cancers.

## Contributions d'auteur

FH a conçu l'idée et en a rédigé les grandes lignes. MAA, AJ et AN ont rassemblé la littérature et rédigé les différentes sections du manuscrit. FH, MSR et MSK ont édité et révisé le manuscrit. FH et CY ont apporté les dernières modifications, édité le manuscrit et finalisé le tableau et les figures.

## Déclaration de conflit d'intérêts

Les auteurs déclarent que la recherche a été menée en l'absence de toute relation commerciale ou financière pouvant être interprétée comme un conflit d'intérêt potentiel.

## Notes de bas de page

**Le financement.** Ce travail a été soutenu par des subventions de la National Natural Science Foundation of China (31460613 et 31560649) et du National Key Research and Development Program of China (2016YFD0500507 et 2018YFD0501600).

## Les références

1. Abusnina A., Keravis T., Yougbaré I., Bronner C., Lugnier C. (2011). L'effet anti-prolifératif de la curcumine sur les cellules de mélanome est médié par l'inhibition de la PDE1A qui régule l'intégrateur épigénétique UHRF1. *Mol. Nutr. Res.* 55 1677-1689. 10.1002/mnfr.201100307 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Aggarwal BB (2004). Facteur nucléaire-kappa B : l'ennemi intérieur. *Cellule cancéreuse* 6 203-208. [PubMed] [Google Scholar]
3. Aggarwal BB, Shishodia S., Takada Y., Banerjee S., Newman RA, Bueso-Ramos CE (2005). La curcumine supprime la voie du facteur nucléaire kappa B induite par le paclitaxel dans les cellules cancéreuses du sein et inhibe les métastases pulmonaires du cancer du sein humain chez la souris nude. *Clin. Cancer Rés.* 117490-7498. 10.1158/1078-0432.ccr-05-1192 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Aggarwal BB, Sung B. (2009). Base pharmacologique du rôle de la curcumine dans les maladies chroniques : une épice séculaire avec des cibles modernes. *Tendances Pharmacol. Sci.* 30 85-94. 10.1016/j.tips.2008.11.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Aggarwal BB, Van Kuiken ME, Iyer LH, Harikumar KB, Sung B. (2009). Cibles moléculaires des nutraceutiques dérivés des épices alimentaires : rôle potentiel dans la suppression de l'inflammation et de la tumorigénèse. *Exp. Biol. Méd.* 234 825-849. 10.3181/0902-MR-78 [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Ahn JW, Yoo JS, Rho JR, Shin J., Kwon HJ (2002). L'hydrazinocurcumine, un nouveau dérivé synthétique de la curcumine, est un puissant inhibiteur de la prolifération des cellules endothéliales. *Bio. Médi. Chem.* 10 2987-2992. 10.1016/s0968-0896(02)00129-3 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Ali S., Ahmad A., Banerjee S., Padhye S., Dominiak K., Schaffert JM (2010). La sensibilité à la gemcitabine peut être induite dans les cellules cancéreuses du pancréas par modulation de l'expression de miR-200 et miR-21 par la curcumine ou son analogue CDF. *Cancer Rés.* 70 3606-3617. 10.1158/0008-5472.CAN-09-4598 [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] Rétracté
8. Araujo CC, Léon LL (2001). Activités biologiques de *Curcuma longa* L. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 96 723-728. 10.1590/s0074-02762001000500026 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Arbiser JL, Klauber N., Rohan MT, Leeuwen R., Huang RV, Fisher C., et al. (1998). La curcumine est un inhibiteur *in vivo* de l'angiogénèse. *Mol. Méd.* 4 376-383. 10.1007/bf03401744 [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Azad GK, Singh V., Golla U., Tomar RS (2013). L'épuisement du fer cellulaire par la curcumine entraîne une altération de l'acétylation des histones et une dégradation de Sm1Ip chez *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS One* 8 : e59003 . 10.1371/journal.pone.0059003 [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Balasubramanyam K., Varier RA, Altaf M., Swaminathan V., Siddappa NB, Ranga U. (2004). La curcumine, un nouvel inhibiteur de l'acétyltransférase spécifique à la protéine p300/CREBbinding, réprime l'acétylation des protéines histone/non histone et la transcription de la chromatine dépendante de l'histone acétyltransférase. *J. Biol. Chem.* 279 51163-51171. 10.1074/jbc.m409024200 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Banerjee S., Jib C., Mayfield JE, Goelc A., Xiaob J., Dixona JE, et al. (2018). La curcumine, un médicament ancien, entrave l'activité du protéasome 26S par inhibition directe de la kinase régulée par la tyrosine à double spécificité. *Proc. Nat. Acad. Sci. États-Unis* 115 8155-8160. 10.1073/pnas.1806797115 [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Bao B., Ali S., Banerjee S., Wang Z., Logna F., Azmi AS, et al. (2012). L'analogue de curcumine CDF inhibe la croissance tumorale pancréatique en activant les microARN suppresseurs et en atténuant l'expression d'EZH2. *Cancer Rés.* 72 335-345. 10.1158/0008-5472.CAN-11-2182 [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Barlev NA, Liu L., Chehab NH, Mansfield K., Harris KG, Halazonetis TD, et al. (2001). L'acétylation de p53 active la transcription par le recrutement de coactivateurs/histone acétyltransférases. *J. Mol. cellule* 81243-1254. 10.1016/s1097-2765(01)00414-2 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Barnes PJ (2009). Rôle de HDAC2 dans la physiopathologie de la BPCO. *Annu. Rev. Physiol.* 71 451-464. 10.1146/annurev.physiol.010908.163257 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Bartel DP (2004). MicroARN : génomique, biogenèse, mécanisme et fonction. *Cellule* 116 281-297. [PubMed] [Google Scholar]
17. Bayet-Robert M., Kwiatkowski F., Leheurteur M., Gachon F., Planchat E., Abrial C. (2010). Essai d'escalade de dose de phase I de docétaxel plus curcumine chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé et métastatique. *Cancer Biol. Lâ.* 9 8-14. 10.4161/cbt.9.1.10392 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Bech-Otschir D., Kraft R., Huang X., Henklein P., Kapelari B., Pollmann C., et al. (2001). La phosphorylation spécifique du signalosome COP9 cible la dégradation de p53 par le système ubiquitine. *EMBO J.* 20 1630-1639. 10.1093/emboj/20.7.1630 [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Bentwich I., Avniel A., Karov Y., Aharonov R., Gilad S., Barad O. (2005). Identification de centaines de microARN humains conservés et non conservés. *Nat. Genet.* 37 766-770. 10.1038/ng1590 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Bharti AC, Donato N., Aggarwal BB (2003). La curcumine (diferuloylméthane) inhibe la phosphorylation de STAT3 constitutive et inducible par l'IL-6 dans les cellules de myélome multiple humain. *J. Immunol.* 171 3863-3871. 10.4049/jimmunol.171.7.3863 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Bharti AC, Shishodia S., Reuben JM, Weber D., Alexanian R., Raj-Vadhan S. (2004). Le facteur nucléaire kappa B et STAT3 sont constitutivement actifs dans les cellules ? CD138 dérivées de patients atteints de myélome multiple, et la suppression de ces facteurs de transcription conduit à l'apoptose. *Sang* 103 3175-3184. 10.1182/blood-2003-06-2151 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

22. Bierhaus A., Zhang Y., Quehenberger P., Luther T., Haase M., Muller M. (1997). Le pigment alimentaire curcumine réduit l'expression du gène du facteur tissulaire endothéial en inhibant la liaison de l'AP-1 à l'ADN et l'activation de NF-kappa B. *Thromb. Haemost.* 77 772-782. 10.1055/s-0038-1656049 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Bischoff G., Hoffmann S. (2002). Liaison à l'ADN des médicaments utilisés dans les thérapies médicinales. *Cour. Méd. Chem.* 9 312-348. [PubMed] [Google Scholar]
24. Bora-Tatar G., Dayangac-Erden D., Demir AS, Dalkara S., Yelekci K., Erdem-Yurter H. (2009). Modifications moléculaires des dérivés d'acides carboxyliques en tant qu'inhibiteurs puissants de l'histone désacétylase : études d'activité et d'amarrage. *Bioorg. Méd. Chem.* 17 5219-5228. 10.1016/j.bmc.2009.05.042 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Calabrese V., Butterfield DA, Stella AM (2003). Antioxydants nutritionnels et voie de tolérance au stress de l'hème oxygénase : nouvelles cibles pour la neuroprotection dans la maladie d'Alzheimer. *Italie. J. Biochem.* 52 177-181. [PubMed] [Google Scholar]
26. Ceccacci E., Minucci S. (2016). Inhibition des histones désacétylases dans le traitement du cancer : leçons de la leucémie. *Fr. J. Cancer* 114 605-611. 10.1038/bjc.2016.36 [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Chauhan DP (2002). Potentiel chimiothérapeutique de la curcumine pour le cancer colorectal. *Cour. Pharmacie. Des.* 8 1695-1706. 10.2174/1381612023394016 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Chen CQ, Chen Y., Li XG, Liu HL, Wu Q. (2004). Effets de la curcumine sur la prolifération des cellules NB4 et l'acétylation des histones H3 et p53. *Menton. J. Cancer Res.* 16 256-259. 10.1007/s11670-004-0038-2 [CrossRef] [Google Scholar]
29. Chen CQ, Yu K., Yan QX, Xing CY, Chen Y., Yan Z., et al. (2013). La curcumine pure augmente l'expression de SOCS1 et SOCS3 dans les néoplasmes myéloprolifératifs en supprimant les histones désacétylases de classe I. *Carcinogenèse* 24 1442-1449. 10.1093/carcin/bgt070 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Chen L., Fischle C., Verdin E., Greene WC (2001). Durée de l'action nucléaire de NF-kappa B régulée par acétylation réversible. *Sciences* 293 1653-1657. 10.1126/science.1062374 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Chen Y., Shu W., Chen W., Wu Q., Liu H., Cui G. (2007). La curcumine, à la fois histone désacétylase et inhibiteur spécifique de p300/CBP, réprime l'activité du facteur nucléaire kappa B et Notch 1 dans les cellules Raji. *Clinique de base. Pharmacol. Toxicol.* 101 427-433. 10.1111/j.1742-7843.2007.00142.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Chen YR, Tan TH (1998). Inhibition de la voie de signalisation de la kinase N-terminale c-Jun (JNK) par la curcumine. *Oncogène* 17 173-178. 10.1038/sj.onc.1201941 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, et al. (2001). Essai clinique de phase I de la curcumine, un agent chimiopréventif, chez des patients présentant des lésions à haut risque ou précancéreuses. *Anticancer Rés.* 21 2895-2900. [PubMed] [Google Scholar]
34. Cohen AN, Veena MS, Srivatsan ES, Wang MB (2009). Suppression de la production d'interleukine 6 et 8 dans les cellules cancéreuses de la tête et du cou avec la curcumine via l'inhibition de l'Ikappa bêta kinase. *Cambre. Otolaryngol. Chirurgie de la tête et du cou.* 135 190-197. 10.1001/archotol.135.2.190 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Cohly HH, Taylor A., Angel MF, Salahudeen AK (1998). Effet du curcuma, de la curcumine et de la curcumine sur les lésions des cellules épithéliales rénales induites par H2O2 (LLCPK1). *Radii gratuit. Biol. Méd.* 24 49-54. 10.1016/s0891-5849(97)00140-8 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Croce CM (2009). Causes et conséquences de la dérégulation des microARN dans le cancer. *Nat. le révérend Genet.* 10 704-714. 10.1038/nrg2634 [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Cui L., Miao J., Cui L. (2007). Effet cytotoxique de la curcumine sur le parasite du paludisme *Plasmodium falciparum* : inhibition de l'acétylation des histones et génération d'espèces réactives de l'oxygène. *Antimicro. Agents Chimio* 51 488-494. 10.1128/AAC.01238-06 [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Dai X., Liu J., Zheng H., Wichmann J., Hopfner U., Sudhop S., et al. (2017). La curcumine nanoformulée accélère la cicatrisation aiguë des plaies grâce à la mobilisation des fibroblastes médiaée par Dkk-1 et à l'anti-inflammation médiaée par MCP-1. *NPG Asie Mater.* 9 e368 10.1038/am.2017.31 [CrossRef] [Google Scholar]
39. Das L., Vinayak M. (2015). Effet à long terme de la curcumine dans la restauration du suppresseur de tumeur p53 et des enzymes antioxydantes de phase II via l'activation de la signalisation Nrf2 et la modulation de l'inflammation dans la prévention du cancer. *PLoS One* 10 : e0124000 . 10.1371/journal.pone.0124000 [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Das PM, Singal R. (2004). Méthylation de l'ADN et cancer. *J. Clin. Oncol.* 22 4632-4642. [PubMed] [Google Scholar]
41. Davis CD, Ross SA (2007). Les composants alimentaires ont un impact sur les modifications des histones et le risque de cancer. *Nutr. Rév.* 65 88-94. 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00285.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Davis CD, Ross SA (2008). Preuve de la régulation alimentaire de l'expression des microARN dans les cellules cancéreuses. *Nutr. Rév.* 2008 477-482. 10.1111/j.1753-4887.2008.00080.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. Devipriya B., Kumaradhas P. (2013). Flexibilité moléculaire et moments électrostatiques de la curcumine et de ses dérivés dans le site actif de p300 : une étude théorique de densité de charge. *Chem. Biol. Interag.* 204 153-165. 10.1016/j.cbi.2013.05.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Dikshit M., Rastogi L., Shukla R., Srimal RC (1995). Prévention des modifications biochimiques induites par l'ischémie par la curcumine et la quinidine dans le cœur du chat. *Indien J. Med. Rés.* 101 31-35. [PubMed] [Google Scholar]
45. Dou H., Shen R., Tao J., Huang L., Shi H., Chen H., et al. (2017). La curcumine supprime la prolifération du cancer du côlon en inhibant les voies Wnt/β-caténine via miR-130a. *Devant. Pharmacol.* 8 : 877 . 10.3389/fphar.2017.00877 [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Du L., Xie Z., Wu LC, Chiu M., Lin J., Chan KK, et al. (2012). Réactivation de RASSF1A dans les cellules cancéreuses du sein par la curcumine. *Nutr. Cancer* 64 1228-1235. 10.1080/01635581.2012.717682 [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Duncan EM, Muratore-Schroeder TL, Cook RG, Garcia BA, Shabanowitz J., Hunt DF, et al. (2008). La cathepsine L traite protéolytiquement l'Histone H3 au cours de la différenciation des cellules souches embryonnaires de souris. *Cellule* 135 284-294. 10.1016/j.cell.2008.09.055 [Article gratuit PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Ehrlich M. (2009). Hypométhylation de l'ADN dans les cellules cancéreuses. *Epigenomics* 1 239-259. 10.2217/epi.09.33 [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Esteller M. (2007). Épigénomique du cancer : méthylomes de l'ADN et cartes de modification des histones. *Nat. le révérend Genet.* 8 286-298. 10.1038/nrg2005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. Fairlamb AH (2003). Chimiothérapie de la trypanosomose humaine africaine : perspectives actuelles et futures. *Tendances Parasitol.* 19 488-494. 10.1016/j.pt.2003.09.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Folkman J. (1995). L'angiogenèse dans le cancer, les maladies vasculaires, rhumatoïdes et autres. *Nat. Méd.* 1 27-31. [PubMed] [Google Scholar]
52. Fu H., Wang C., Yang D., Wei Z., Xu J., Hu Z., et al. (2018). La curcumine régule la prolifération, l'autophagie et l'apoptose dans les cellules cancéreuses gastriques en affectant la signalisation PI3K et P53. *J. Cell Physiol.* 233 4634-4642. 10.1002/jcp.26190 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
53. Fu S., Kurzrock R. (2010). Développement de la curcumine comme agent épigénétique. *Cancer* 116 4670-4676. 10.1002/cncr.25414 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Gaddipati JP, Sundar SV, Calemine J., Seth P., Sidhu GS, Maheshwari RK (2003). Régulation différentielle des cytokines et des facteurs de transcription dans le foie par la curcumine après hémorragie/réanimation. *Choc* 19 150-156. 10.1097/00024382-200302000-00011 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

55. Gao S., Duan X., Wang X., Dong D., Liu D., Li X. (2013). La curcumine atténue les lésions hépatiques induites par l'arsenic et le stress oxydatif chez les souris expérimentales par l'activation de la voie Nrf2, la promotion de la méthylation de l'arsenic et l'excrétion urinaire. *Chimie alimentaire. Toxicol.* 59 739-747. 10.1016/j.fct.2013.07.032 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
56. Gao W., Chan JY, Wong TS (2014). La curcumine exerce des effets inhibiteurs sur le carcinome nasopharyngé indifférencié en inhibant l'expression de miR-125a-5p. *Clin. Sci.* 127 571-579. 10.1042/CS20140010 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
57. Gibbons RJ (2005). Enzymes de modification des histones et de remodelage de la chromatine dans les syndromes cancéreux et dysplasiques. *Hum. Mol. Genet.* 14 R85-R92. [ PubMed ] [ Google Scholar ]
58. Glozak MA, Sengupta N., Zhang X., Seto E. (2005). Acétylation et désacétylation de protéines non histones. *Gène* 363 15-23. 10.1016/j.gene.2005.09.010 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
59. Gong C., Yang Z., Zhang L., Wang Y., Gong W., Liu Y. (2018). La quercétine supprime la réparation des cassures double brin de l'ADN et améliore la radiosensibilité des cellules cancéreuses ovariennes humaines via la voie de stress du réticulum endoplasmique dépendante de p53. *Onco cible là-bas.* 11 17-27. 10.2147/ott.s147316 [ article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
60. González-Reyes S., Guzman-Beltran C., Medina-Campos ON, Pedraza-Chaverri J. (2013). Le prétraitement à la curcumine induit Nrf2 et une réponse antioxydante et prévient la toxicité induite par l'hémine dans les cultures primaires de neurones cérébelleux granulaires de rats. *Oxyde. Méd. Cellule. Longev.* 2013 801418 . 10.1155/2013/801418 [ Article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
61. Gopinath D., Ahmed MR, Gomathi K., Chitra K., Sehgal PK, Jayakumar R. (2004). Processus de cicatrisation des plaies cutanées avec des films de collagène incorporés à la curcumine. *Biomatériaux* 251911-1917. 10.1016/s0142-9612(03)00625-2 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
62. Gu W., Roeder RG (1997). Activation de la liaison à l'ADN spécifique de la séquence p53 par acétylation du domaine C-terminal de p53. *Cellule* 90 595-606. 10.1016/s0092-8674(00)80521-8 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
63. Gupta SC, Sundaram C., Reuter S., Aggarwal BB (2010). Inhiber l'activation de NF-kappaB par de petites molécules comme stratégie thérapeutique. *Biochim. Biophys. Acta* 1799 775-787. 10.1016/j.bbagr.2010.05.04 [ article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
64. Hahn ER, Gho YS, Park S., Park C., Kim KW, Yang CH (2004). Les analogues synthétiques de la curcumine inhibent la transcription de la protéine activatrice-1 et l'angiogenèse induite par la tumeur. *Biochimie. Biophys. Rés. Comm.* 321 337-344. 10.1016/j.bbrc.2004.06.119 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
65. Hassan HE, Carlson S., Abdallah I., Buttolph T., Glass KC, Fandy TE (2015). La curcumine et la diméthoxycurcumine ont induit des changements épigénétiques dans les cellules leucémiques. *Pharmacie. Rés.* 32 863-875. 10.1007/s11095-014-1502-4 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
66. Hatcher H., Planalp R., Cho J., Torti FM, Torti SV (2008). Curcumine : de la médecine ancienne aux essais cliniques actuels. *Mol cellulaire. Science de la vie.* 65 1631-1652. 10.1007/s00018-008-7452-4 [ Article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
67. He HJ, Wang GY, Gao Y., Ling WH, Yu ZW, Jin TR (2012). La curcumine atténue le défaut de signalisation Nrf2, le stress oxydatif dans les muscles et l'intolérance au glucose chez les souris nourries avec un régime riche en graisses. *Monde J. Diabète* 3 94-104. 10.4239/wjd.v3.i5.94 [ article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
68. Herman JG, Baylin SB (2003). Silencieux génétiques dans le cancer en association avec l'hyperméthylation du promoteur. *N. Engl. J. Méd.* 349 2042-2054. 10.1056/nejmra023075 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
69. Hu J., Wang Y., Chen Y. (2009). L'acétylation des histones induite par la curcumine dans les cellules hématologiques malignes. *J. Huazhong. Univ. Sci. Technologique. Méd. Sci.* 29 25-28. 10.1007/s11596-009-0105-5 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
70. Huang MT, Lysz T., Ferraro T., Abidi TF, Laskin JD, Conney AH (1991). Effets inhibiteurs de la curcumine sur les activités lipooxygénase et cyclooxygénase in vitro dans l'épiderme de souris. *Cancer Rés.* 51 813-819. [ PubMed ] [ Google Scholar ]
71. Huminiecki L., Horbańczuka J., Atanasovab AG (2017). Les études génomiques fonctionnelles de la curcumine. *Sémin. Cancer Biol.* 46 107-118. 10.1016/j.semcancer.2017.04.002 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
72. Ito A., Kawaguchi Y., Lai CH, Kovacs JJ, Higashimoto Y., Appella E., et al. (2002). La désacétylation médiée par MDM2-HDAC1 de p53 est nécessaire pour sa dégradation. *EMBO J.* 21 6236-6245. 10.1093/emboj/cdf616 [ Article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
73. Itokawa H., Shi Q., Akiyama T., Morris-Natschke SL, Lee KH (2008). Progrès récents dans l'étude des curcuminoïdes. *Menton. Méd.* 3 : 11 . 10.1186/1749-8546-3-11 [ Article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
74. Jagetia GC, Rajanikant GK (2005). Le traitement à la curcumine améliore la réparation et la régénération des plaies chez les souris exposées à une irradiation gamma hémicorporelle. *Plas. Reconstruire. Sur.* 115515-528. 10.1097/01.pr.0000148372.75342.d9 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
75. Jana NR, Dikshit P., Goswami A., Nukina N. (2004). L'inhibition de la fonction protéasomale par la curcumine induit l'apoptose par voie mitochondriale. *J. Biol. Chem.* 279 11680-11685. 10.1074/jbc.m310369200 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
76. Jha AK, Nikbakht M., Parashar G., Shrivastava A., Capalash N., Kaur J. (2010). Inversion de l'hyperméthylation et réactivation du gène RAR $\beta$  par des composés naturels dans les lignées cellulaires du cancer du col de l'utérus. *Folia Biol.* 56 195-200. [ PubMed ] [ Google Scholar ]
77. Jiang A., Wang X., Shan X., Li Y., Wang P., Jiang P., et al. (2015). La curcumine réactive le gène suppresseur de tumeur RAR $\beta$  silencieux en réduisant la méthylation de l'ADN. *Phytother. Rés.* 29 1237-1245. 10.1002/ptr.5373 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
78. Jiang T., Huang Z., Lin Y., Zhang Z., Fang D., Zhang DD (2010). Le rôle protecteur de Nrf2 dans la néphropathie diabétique induite par la streptozotocine. *Diabète Métab. Rés.* 59 850-860. 10.2337/db09-1342 [ Article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
79. Jiang ZY, Zou L., Shi SS, Lu YR, Dong J., Yang CH, et al. (2009). Effets de la curcumine sur le TNF-alpha et le TGF-beta1 dans le sérum et le tissu pulmonaire de la fibrose induite par SiO(2) chez la souris. *Xi Bao Yu Fen ZiMian Yi XueZaZhi* 25 399-401. [ PubMed ] [ Google Scholar ]
80. Jin H., Lian N., Zhang F., Chen L., Chen Q., Lu C., et al. (2016). L'activation de la signalisation PPARy/P53 est nécessaire pour que la curcumine induise la sénescence des cellules étoilées hépatiques. *Mort cellulaire Dis.* 7 : e2189 . 10.1038/cddis.2016.92 [ Article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
81. Jones EA, Shahed A., Shoskes DA (2000). Modulation des gènes apoptotiques et inflammatoires par les bioflavonoïdes et l'inhibition de l'angiotensine II dans l'obstruction urétérale. *Urologie* 56 346-351. 10.1016/s0090-4295(00)00608-7 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
82. Kang SK, Cha SH, Jeon HG (2006). L'hypo-acétylation des histones induite par la curcumine améliore la mort cellulaire du gliome dépendante de la caspase-3 et la neurogenèse des cellules progénitrices neurales. *Dév.* 15 165-174. 10.1089/scd.2006.15.165 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
83. Kara M., Yumrutas O., Ozcan O., Celik OI, Bozgeyik E., Bozgeyik I., et al. (2015). Expressions différentielles des gènes associés au cancer et de leurs miARN régulateurs dans le carcinome colorectal. *Gène* 567 81-86. 10.1016/j.gene.2015.04.065 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
84. Karin M., Liu Z., Zandi E. (1997). Fonction et régulation AP-1. *Cour. Avis. Cell Biol.* 9 240-246. 10.1016/s0955-0674(97)80068-3 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
85. Khor TO, Huang Y., Wu TW, Shu L., Lee J., Kong AN (2011). Pharmacodynamique de la curcumine en tant qu'agent d'hypométhylation de l'ADN dans la restauration de l'expression de Nrf2 via la déméthylation du promoteur CpGs. *Biochimie. Pharmacol.* 82 1073-1078. 10.1016/j.bcp.2011.07.065 [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
86. Kim JH, Shim JS, Lee SK, Kim KW, Rha SY, Chung HC, et al. (2002). Analyse basée sur des puces à ADN de l'activité anti-angiogénique de la diméthoxycurcumine sur les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine : implication cruciale de la régulation négative de la métalloprotéinase matricielle. *Japon. J. Cancer Res.* 93 1378-1385. 10.1111/j.1349-7006.2002.tb01247.x [ Article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

87. Kim S., An SS (2016). Rôle des isoformes et des agrégations de p53 dans le cancer. *Médecine* 95 : e3993 . 10.1097/MD.0000000000003993 [ Article [PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
88. Korpal M., Lee ES, Hu G., Kang Y. (2008). La famille miR-200 inhibe la transition épithéliale-mésenchymateuse et la migration des cellules cancéreuses par ciblage direct des répresseurs transcriptionnels E-cadhéline ZEB1andZEB2. *J. Biol. Chem.* 283 14910-14914. 10.1074/jbc.C800074200 [ Article [PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
89. Kronski E., Fiori ME, Barbieri O., Astigiano S., Mirisola V., Killian PH (2014). miR1 81b est induit par le polyphénol curcumine chimiopréventif et inhibe les métastases du cancer du sein via une régulation négative des cytokines inflammatoires CXCL1 et -2. *Mol. Oncol.* 8 581-595. 10.1016/j.molonc.2014.01.005 [ Article [PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
90. Kruse JP, Gu W. (2009). Modes de régulation p53. *Cellule* 137 609-622. 10.1016/j.cell.2009.04.050 [ Article [PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
91. Kuck D., Singh N., Lyko F., Medina-Franco JL (2010). Inhibiteurs nouveaux et sélectifs de l'ADN méthyltransférase : criblage virtuel basé sur l'amarrage et évaluation expérimentale. *Bioorg. Méd. Chem.* 18822-829. 10.1016/j.bmc.2009.11.050 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
92. Labuschagne CF, Zani F., Vousden KH (2018). Contrôle du métabolisme par p53 - cancer et au-delà. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer* 1870 32-42. 10.1016/j.bbcan.2018.06.001 [ Article [PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
93. CD Lao, Ruffin MT, Normolle D., Heath DD, Murray SI, Bailey JM (2006). Augmentation de dose d'une formulation de curcuminoïde. *Compl. BMC Alternatif. Méd.* 6 : 10 . 10.1186/1472-6882-6-10 [ Article [PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
94. Lee SJ, Krauthausen C., Maduskuie V., Fawcett PT, Olson JM, Rajasekaran SA (2011). Inhibition HDAC induite par la curcumine et atténuation de la croissance du mérolloblastome in vitro et in vivo. *BMC Cancer* 11 : 144 . 10.1186/1471-2407-11-144 [ Article [PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
95. Li W., Wang Y., Song Y., Xu L., Zhao J., Fang B. (2015). Une étude préliminaire de l'effet de la curcumine sur l'expression de la protéine p53 dans une lignée cellulaire de myélome multiple humain. *Oncol. Lett.* 91719-1724. 10.3892/ol.2015.2946 [ Article [PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
96. Li X., Xie W., Xie C., Huang C., Zhu J., Liang Z. (2014). La curcumine module l'axe miR-19/PTEN/AKT/p53 pour supprimer la prolifération des cellules cancéreuses du sein MCF-7 induite par le bisphénol A. *Phytother. Rés.* 28 1553-1560. 10.1002/ptr.5167 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
97. Li Y., Kong D., Wang Z., Sarkar FH (2010). Régulation des microARN par des agents naturels : un domaine émergent dans la recherche en chimioprévention et chimiothérapie. *Pharmacie. Rés.* 27 1027-1041. 10.1007/s11095-010-0105-y [ Article [PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
98. Li Y., Seto E. (2016). HDAC et inhibiteurs de HDAC dans le développement et le traitement du cancer. *Harb de printemps froid. Apercevoir. Méd.* 6 : a026831 . 10.1101/csphperspect.a026831 [ Article [PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
99. Link A., Balaguer F., Shen Y., Lozano JJ, Leung HC, Boland CR, et al. (2013). La curcumine module la méthylation de l'ADN dans les cellules cancéreuses colorectales. *PLoS One* 8 : e57709 . 10.1371/journal.pone.0057709 [ Article [PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
100. Liotas A., Yeger H. (2004). La curcumine et le resvératrol induisent l'apoptose et la translocation nucléaire et l'activation de p53 dans le neuroblastome humain. *Anticancer Rés.* 24 987-998. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
101. Liu HL, Chen Y., Cui GH, Zhou F. (2005). La curcumine, un puissant réactif anti-tumoral, est un nouvel inhibiteur de l'histone désacétylase régulant la prolifération de la lignée cellulaire B-NHL Raji. *Acta Pharmacol. Péché.* 26 603-609. 10.1111/j.1745-7254.2005.00081.x [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
102. Liu M., Grigoryev DN, Crow MT, Haas M., Yamamoto M., Reddy SP (2009). Le facteur de transcription Nrf2 est protecteur lors des lésions rénales aiguës ischémiques et néphrotoxiques chez la souris. *Rein Int.* 76 277-285. 10.1038/ki.2009.157 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
103. Liu YL, Yang HP, Gong L., Tang CL, Wang HJ (2011). Effets d'hypométhylation de la curcumine, de la déméthoxycurcumine et de la bisdéméthoxycurcumine sur le promoteur WIF-1 dans les lignées cellulaires du cancer du poumon non à petites cellules. *Mol. Méd. Rép.* 4 675-679. 10.3892/mmr.2011.473 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
104. Liu Z., Xie Z., Jones W. (2009). La curcumine est un puissant agent d'hypométhylation de l'ADN. *Bioorg. Méd. Chem. Lett.* 19 706-709. 10.1016/j.bmcl.2008.12.041 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
105. Mackenzie GG, Queisser N., Wolfson ML, Fraga CG, Adamo AM, Oteiza PI (2008). La curcumine induit l'arrêt cellulaire et l'apoptose en association avec l'inhibition des voies NF kappa B et STAT3 constitutivement actives dans les cellules de lymphome de Hodgkin. *Int. J. Cancer* 123 56-65. 10.1002/ijc.23477 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
106. Mani H., Sidhu GS, Kumari R., Gaddipati JP, Seth P., Maheshwari RK (2002). La curcumine régule de manière différentielle le TGF-β1, ses récepteurs et l'oxyde nitrique synthase lors d'une cicatrisation altérée. *Bio. Fait.* 16 29-43. 10.1002/biof.5520160104 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
107. Manikandan P., Sumitra M., Aishwarya S., Manohar BM, Lokanadam B., Puvanakrishnan R. (2004). La curcumine module l'extinction des radicaux libres dans l'ischémie myocardique chez le rat. *Int. J. Biochem. Cellule Bio.* 36 1967-1980. 10.1016/j.biocel.2004.01.030 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
108. Marcus MG, Jung YJ, Lee S., Chung EJ, Lee MJ, Trepel J. (2006). La curcumine est un inhibiteur de l'histone acétylatransférase p300. *Méd. Chem.* 2 169-174. 10.2174/157340606776056133 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
109. Medina-Franco JL, Lopez-Vallejo F., Kuck D., Lyko F. (2010). Produits naturels comme inhibiteurs de l'ADN méthyltransférase : une approche de découverte assistée par ordinateur. *Mol. Plongeurs.* 15 293-304. 10.1007/s11030-010-9262-5 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
110. Meja KK, Rajendrasozhan S., Adenuga D., Biswas SK, Sundar IK, Spooner G. (2008). La curcumine restaure la fonction corticostéroïde dans les monocytes exposés aux oxydants en maintenant HDAC2. *Un m. J. Respir. Mol cellulaire. Biol.* 39 312-323. 10.1165/rcmb.2008-0012OC [ Article [PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
111. Miquel J., Bernd A., Sempere JM, Diaz-Alperi J., Ramirez A. (2002). Les antioxydants du curcuma : effets pharmacologiques et perspectives d'utilisation clinique future. Une critique. *Cambre. Gérontol. Geriatr.* 3437-46. 10.1016/s0167-4943(01)00194-7 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
112. Mohan R., Sivak J., Ashton P., Russo LA, Pham BQ, Kasahara N., et al. (2000). Les curcuminoïdes inhibent la réponse angiogénique stimulée par le facteur de croissance des fibroblastes-2, y compris l'expression de la métalloprotéinase matricielle gélatinase B. *J. Biol. Chem.* 275 10405-10412. 10.1074/jbc.275.14.10405 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
113. Morimoto T., Sunagawa Y., Kawamura T., Takaya T., Wada H., Nagasawa A. (2008). La curcumine, un composé alimentaire, inhibe l'activité de l'histone acétylatransférase p300 et prévient l'insuffisance cardiaque chez le rat. *J. Clin. Investir.* 118 868-878. 10.1172/JCI33160 [ Article [PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
114. Motterlini R., Foresti R., Bassi R., Green CJ (2000). La curcumine, un agent antioxydant et anti-inflammatoire, induit l'hème oxygénase-1 et protège les cellules endothéliales contre le stress oxydatif. *Rad gratuit. Biol. Méd.* 28 1303-1312. 10.1016/s0891-5849(00)00294-x [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
115. Mudduluru G., George-William JN, Muppala S., Asangani AI, Regalla K., Nelson LD (2011). La curcumine régule l'expression de miR-21 et inhibe l'invasion et les métastases dans le cancer colorectal. *Biosci. Rép.* 31 185-197. 10.1042/BSR20100065 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

116. Mukhopadhyay A., Bueso-Ramos C., Chatterjee D., Pantazis P., Aggarwal BB (2001). La curcumine régule à la baisse les mécanismes de survie cellulaire dans les lignées cellulaires humaines du cancer de la prostate. *Oncogene* 20 7597-7609. 10.1038/sj.onc.1204997 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
117. Nafisi S., Adelzadeh M., Norouzi Z., Sarbolouki MN (2009). La curcumine se lie à l'ADN et à l'ARN. *ADN Cell Biol.* 28 201-208. 10.1089/dna.2008.0840 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
118. Negrini M., Ferracin M., Sabbioni S., Croce CM (2007). Les microARN dans le cancer humain : de la recherche à la thérapie. *J. Cell Sci.* 120 1833-1840. 10.1242/jcs.03450 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
119. Neidle S. (2001). Reconnaissance du petit sillon de l'ADN par de petites molécules. *Nat. Prod. Rép.* 18291-309. 10.1039/a705982e [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
120. Nirmala C., Anand S., Puwanakrishnan R. (1999). Le traitement à la curcumine module le métabolisme du collagène dans la nécrose myocardique induite par l'isoprotérénol chez le rat. *Mol. Cellule. Biochimie.* 19731-37. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
121. Nirmala C., Puwanakrishnan R. (1996). Effet de la curcumine sur certaines hydrolases lysosomales dans l'infarctus du myocarde induit par l'isoprotérénol chez le rat. *Biochimie. Pharmacie.* 51 47-51. 10.1016/0006-2952(95)02118-3 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
122. Ogiwara H., Ui A., Shiotani B., Zou L., Yasui A., Kohno T. (2013). La curcumine supprime plusieurs voies de réponse aux dommages de l'ADN et a une puissance en tant que sensibilisateur à l'inhibiteur de PARP. *Carcinogénèse* 34 2486-2497. 10.1093/carcin/bgt240 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
123. Pan W., Yang H., Cao C., Song X., Wallin B., Kivlin R., et al. (2008). L'AMPK médie la mort cellulaire induite par la curcumine dans les cellules cancéreuses de l'ovaire CaOV3. *Oncol. Rép.* 20 1553-1559. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
124. Parashar G., Parashar NC., Capalash N. (2012). La curcumine provoque une hypométhylation du promoteur et une expression accrue du gène FANCF dans la lignée cellulaire SiHa. *Mol. Cell Biochem.* 365 29 . 10.1007/s11010-012-1240-z [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
125. Pari L., Tewas D., Eckel J. (2008). Rôle de la curcumine dans la santé et la maladie. *Cambre. Physiol. Biochimie.* 114 127-149. 10.1080/13813450802033958 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
126. Phan TT., Voir P., Lee ST., Chan SY (2001). Effets protecteurs de la curcumine contre les dommages oxydatifs sur les cellules de la peau in vitro : son implication pour la cicatrisation. *J. Trauma* 51 927-931. 10.1097/00005373-200111000-00017 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
127. Pruitt K., Zinn RL., Ohm JE., McGarvey KM., Kang SH., Watkins DN., et al. (2006). L'inhibition de SIRT1 réactive les gènes du cancer réduits au silence sans perte de l'hyperméthylation de l'ADN promoteur. *PLoS Genet.* 2 : e40 . 10.1371/journal.pgen.0020040.eor [ [Article gratuit PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
128. Quaglino D., Nanney LB., Kennedy R., Davidson JM (1990). Le facteur de croissance transformant bêta stimule la cicatrisation des plaies et module l'expression des gènes de la matrice extracellulaire dans la peau de porc. I. Modèle de plaie excisionnelle. *J. Lab. Investir.* 63 307-319. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
129. Rafiee P., Nelson VM., Manley S. (2009). Effet de la curcumine sur l'expression induite par le pH acide de l'IL-6 et de l'IL-8 dans les cellules épithéliales de l'œsophage humain (HET-1A) : rôle de la PKC, des MAPK et de la NF-kappaB. *Un m. J. Physiol.* 296 388-398. 10.1152/ajpgi.90428.2008 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
130. Rafiee P., Shi Y., Pritchard KA., Ogawa H., Eis AL., Komorowski RA., et al. (2003). Redistribution cellulaire de la protéine Hsp70 inducible dans le cœur humain et de lapin en réponse au stress de l'hypoxie chronique : rôle des protéines kinases. *J. Biol. Chem.* 278 43636-43644. 10.1074/jbc.m212993200 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
131. Rahman I., Marwick J., Kirkham P. (2004). Modulation redox du remodelage de la chromatine : impact sur l'acétylation et la désacétylation des histones, NF-kappaB et l'expression des gènes pro-inflammatoires. *Biochimie. Pharmacol.* 68 1255-1267. 10.1016/j.bcp.2004.05.042 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
132. Rao CV (2007). Régulation des COX et LOX par la curcumine. *Av. Exp. Méd. Biol.* 595 213-226. 10.1007/978-0-387-46401-5\_9 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
133. Raynal NJ., Si J., Taby RF., Gharibyan V., Ahmed S., Jelinek J., et al. (2012). La méthylation de l'ADN ne verrouille pas de manière stable l'expression des gènes, mais sert plutôt de marque moléculaire pour la mémoire de silençage des gènes. *Cancer Rés.* 72 1170-1181. 10.1158/0008-5472.CAN-11-3248 [ [Article PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
134. Reddy AC., Lokesh BR (1994). Études sur les effets inhibiteurs de la curcumine et de l'eugénol 1916 sur la formation d'espèces réactives de l'oxygène et l'oxydation du fer ferreux 1917. *Mol. Cellule. Biochimie.* 1371-8. 10.1007/bf00926033 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
135. Reuter S., Charlet J., Juncker T., Teiten MH., Dicato M., Diederich M. (2009). Effet de la curcumine sur les voies de signalisation du facteur nucléaire kappaB dans les cellules de leucémie myéloïde chronique K562 humaines. *Anne. NY Acad. Sci.* 1171 436-447. 10.1111/j.1749-6632.2009.04731.x [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
136. Robles AI., Harris CC (2009). Résultats cliniques et corrélats des mutations de TP53 et du cancer. *Harb de printemps froid. Apercevoir. Biol.* 2 : a001016 . 10.1101/csphperspect.a001016 [ [Article PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
137. Rogers NM., Stephenson MD., Kitching AR., Horowitz JD., Coates PT (2012). Amélioration des lésions d'ischémie-reperfusion rénale par administration liposomale de curcumine aux cellules épithéliales tubulaires rénales et présentatrices d'antigènes. *Fr. J. Pharmacol.* 166 194-209. 10.1111/j.1476-5381.2011.01590.x [ [Article PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
138. Ryu H., Smith K., Camelo SA (2005). Le phénylbutyrate de sodium prolonge la survie et régule l'expression des gènes anti-apoptotiques chez les souris transgéniques de sclérose latérale amyotrophique. *J. Neurochem.* 93 1087-1098. 10.1111/j.1471-4159.2005.03077.x [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
139. Sadoul K., Boyault C., Pabion M., Khochbin S. (2008). Régulation du renouvellement des protéines par les acétyltransférases et les désacétylases. *Biochimie* 90 306-312. 10.1016/j.biochi.2007.06.009 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
140. Saini S., Arora S., Majid S., Shahryari V., Chen Y., Deng G., et al. (2011). La curcumine module la régulation médiée par le microARN-203 de l'axe Src-Akt dans le cancer de la vessie. *Cancer Préc. Rés.* 41698-1709. 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0267 [ [Article PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
141. Saleheen D., Ali SA., Ashfaq K., Siddiqui AA., Agha A., Yasinzaï MM (2002). Activité latente de la curcumine contre la leishmaniose in vitro. *Biol. Pharmacie. Taureau.* 25 386-389. 10.1248/bpb.25.386 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
142. Sarkar FH., Li Y. (2004). Voies de signalisation cellulaire altérées par des agents chimio-préventifs naturels. *Mutat. Rés.* 555 53-64. 10.1016/j.redox.2017.03.025 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
143. Schnaper HW., Grant DS., Stetler-Stevenson WG., Friedman R., D'orazi G., Murphy AN., et al. (1993). La ou les collagénases de type IV et les TIMP modulent la morphogénèse des cellules endothéliales in vitro. *J. Cell. Phy.* 156 235-246. 10.1002/jcp.1041560204 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
144. Scully R. (2010). Un code histone pour la réparation de l'ADN. *Nat. Rév. Mol. Cell Biol.* 11 164-164. 10.1038/nrm2855 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
145. Shankar S., Srivastava RK (2007). Implication des membres de la famille Bcl-2, de la phosphatidylinositol 3'-kinase/AKT et de la p53 mitochondriale dans l'apoptose induite par la curcumine (diferuloylméthane) dans le cancer de la prostate. *Int. J. Oncol.* 30 905-918. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
146. Sharma RA., Euden SA., Platten SL., Cooke DN., Shafayat A., Hewitt HR., et al. (2004). Essai clinique de phase I sur la curcumine orale : biomarqueurs de l'activité systémique et de l'observance. *Clin. Cancer Rés.* 10 6847-6854. 10.1158/1078-0432.CCR-04-0744 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

147. Shen G., Xu C., Hu R., Jain MR, Gopalkrishnan A., Nair S. (2006). Modulation de l'expression génique médierée par le facteur 2 lié au facteur nucléaire E2 dans le foie et l'intestin grêle de souris par la curcumine, agent chimiopréventif du cancer. *Mol. Cancer là-bas.* 5 39-51. 10.1158/1535-7163.mct-05-0293 [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
148. Shim JS, Kim DH, Jung HJ, Kim JH, Lim D., Lee SK, et al. (2002). L'hydrazinocurcumine, un nouveau dérivé synthétique de la curcumine, est un puissant inhibiteur de la prolifération des cellules endothéliales. *Bioorg. Méd. Chem.* 10 2439–2444. 10.1016/S0968-0896(02)00116-5 [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
149. Shin DH, Park HM, Jung KA, Choi HJ, Kim A., Kim DD (2010). Le système NRF2-hème oxygénase-1 module la transition épithéliale-mésenchymateuse induite par la cyclosporine A et la fibrose rénale. *Radic libre. Biol. Méd.* 48 1051-1063. 10.1016/j.freeradbiomed.2010.01.021 [ Article [PMC gratuit](#)] [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
150. Shishodia S., Amin HM, Lai R., Aggarwal BB (2005). La curcumine (diferuloylméthane) inhibe l'activation constitutive de NF-kappaB, induit l'arrêt G1/S, supprime la prolifération et induit l'apoptose dans le lymphome à cellules du manteau. *Biochimie. Pharmacol.* 70 700-713. 10.1016/j.bcp.2005.04.043 [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
151. Shishodia S., Potdar P., Gairola CG, Aggarwal BB (2003). La curcumine (diferuloylméthane) régule à la baisse l'activation de NF-kappaB induite par la fumée de cigarette par l'inhibition de la kinase IkappaBalphalpha dans les cellules épithéliales pulmonaires humaines : corrélation avec la suppression de la COX-2, de la MMP-9 et de la cycline D1. *Carcinogenèse* 24 1269-1279. 10.1093/carcin/bgg078 [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
152. Shishodia S., Singh T., Chaturvedi MM (2007). Modulation des facteurs de transcription par la curcumine. *Av. Exp. Méd. Biol.* 595 127-148. 10.1007/978-0-387-46401-5\_4 [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
153. Shu L., Khor TO, Lee JH, Boyanapalli SS, Huang Y., Wu TY (2011). Déméthylation CpG épigénétique du promoteur et réactivation de l'expression de Neurogl par la curcumine dans les cellules prostatiques LNCaP. *AAPS J.* 13 606-614. 10.1208/s12248-011-9300-y [ Article [PMC gratuit](#)] [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
154. Sidhu GS, Mani H., Gaddipati JP, Singh AK, Seth P., Banaudha KK, et al. (1999). La curcumine améliore la cicatrisation des plaies chez les rats diabétiques induits par la streptozotocine et les souris génétiquement diabétiques. *Régénération de la réparation des plaies.* 7 362-374. 10.1046/j.1524-475x.1999.00362.x [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
155. Sidhu GS, Singh AK, Thaloor D., Banaudha KK, Patnaik GK, Srimal RC, et al. (1998). Amélioration de la cicatrisation des plaies par la curcumine chez les animaux. *Régénération de la réparation des plaies.* 6 167-177. 10.1046/j.1524-475x.1998.60211.x [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
156. Skommer J., Wlodkowic D., Pelkonen J. (2007). Le profilage de l'expression génique au cours de l'apoptose induite par la curcumine révèle une régulation négative de CXCR4. *Exp. Hématol.* 35 84-100. [ [PubMed](#)] [ [Google Scholar](#)]
157. Soetikno V., Sari VR, Veeraveedu PT, Thandavarayan RA, Harima H., Sukumaran V. (2011). La curcumine améliore l'infiltration des macrophages en inhibant l'activation de NF-kappa B et les cytokines pro-inflammatoires dans la néphropathie diabétique induite par la streptozotocine. *Nutr. Métab.* 8 : 35 . 10.1186/1743-7075-8-35 [ Article [PMC gratuit](#)] [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
158. Sreejayan M., député Rao (1997). Le piégeage de l'oxyde nitrique par les curcuminoïdes. *J. Pharm. Pharmac.* 49 105-107. 10.1111/j.2042-7158.1997.tb06761.x [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
159. Sreejayan X., Rao MN (1994). Les curcuminoïdes comme inhibiteurs puissants de la peroxydation lipidique. *J. Pharm. Pharmacol.* 46 1013-1016. 10.1111/j.2042-7158.1994.tb03258.x [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
160. Strahl BD, Allis CD (2000). La langue des modifications covalentes des histones. *Nature* 403 41-45. 10.1038/47412 [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
161. Su P., Yang Y., Wang G., Chen X., Ju Y. (2018). La curcumine atténue la résistance à l'irinotécan via l'induction de l'apoptose des cellules souches cancéreuses dans les cellules cancéreuses du colon chimiorésistantes. *Int. J. Oncol.* 53 1343-1353. 10.3892/ijo.2018.4461 [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
162. Sun M., Estrov Z., Ji Y., Coombes KR, Harris DH, Kurzrock R. (2008). La curcumine (diferuloylméthane) modifie les profils d'expression des microARN dans les cellules cancéreuses du pancréas humain. *Mol. Cancer là-bas.* 7 464-473. 10.1158/1535-7163.MCT-07-2272 [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
163. Surh Y. (1999). Mécanismes moléculaires des effets chimiopréventifs de certaines substances phénoliques diététiques et médicinales. *Mutat. Rés.* 428 305-327. 10.1016/s1383-5742(99)00057-5 [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
164. Surh YJ, Chun KS, Cha HH, Han SS, Keum YS, Park KK (2001). Mécanismes moléculaires sous-jacents aux activités chimiopréventives des composés phytochimiques anti-inflammatoires : régulation négative de la COX-2 et de l'iNOS par la suppression de l'activation de NF-kappa B. *Mutat. Rés.* 480-481 243-268. 10.1016/s0027-5107(01)00183-x [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
165. Swarnakar S., Ganguly K., Kundu P., Banerjee A., Maity P., Sharma AV (2005). La curcumine régule l'expression et l'activité des métalloprotéinases matricielles-9 et -2 pendant la prévention et la guérison de l'ulcère gastrique induit par l'indométagine. *J. Biol. Chem.* 280 9409-9415. 10.1074/jbc.m413398200 [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
166. Taher MM, Lammering G., Hershey C., Valérie K. (2003). La curcumine inhibe l'expression des gènes du virus de l'immunodéficience humaine induite par la lumière ultraviolette. *Mol. Cell Biochem.* 254 289-297. [ [PubMed](#)] [ [Google Scholar](#)]
167. Thaloor D., Miller KJ, Gephart J., Mitchell PO, Pavlath GK (1999). L'administration systémique de l'inhibiteur de NF-κB curcumine stimule la régénération musculaire après une lésion traumatique. *Un m. J. Physiol. Physiol cellulaire.* 277 C320–C329. 10.1152/ajpcell.1999.277.2.C320 [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
168. Thaloor D., Singh AK, Sidhu GS, Prasad PV, Kleinman HK, Maheshwari RK (1998). Inhibition de la différenciation angiogénique des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine par la curcumine. *La croissance cellulaire diffère.* 9 305-312. [ [PubMed](#)] [ [Google Scholar](#)]
169. Thayyullathil F., Chathoth S., Hago A., Patel M., Galadari S. (2008). La génération rapide d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) induite par la curcumine conduit à une apoptose dépendante et indépendante de la caspase dans les cellules L929. *Free Radic Biol Med.* 45 1403-1412. 10.1016/j.freeradbiomed.2008.08.014 [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
170. Thiagarajan M., Sharma SS (2004). Effet neuroprotecteur de la curcumine dans l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne induite par une ischémie cérébrale focale chez le rat. *Science de la vie.* 74 969-985. 10.1016/j.lfs.2003.06.042 [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
171. Toda S., Miyase T., Arichi H., Tanizawa H., Takino Y. (1985). Antioxydants naturels. III. Composants antioxydants isolés du rhizome de *Curcuma longa L.* *Chimi. Pharma. Taureau.* 33 1725-1728. 10.1248/cpb.33.1725 [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
172. Todem S., Okugawa Y., Buhrmann C., Nattamai D., Anguiano E., Baldwin N., et al. (2015). Nouvelles preuves de la chimioprévention induite par la curcumine et l'acide boswellique par la régulation de miR-34a et miR-27a dans le cancer colorectal. *Cancer Préc. Rés.* 8 431–443. 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0354 [ Article [PMC gratuit](#)] [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
173. Trujillo J., Chirinio Y., Molina-Jijón E., Andérica-Romero C., Tapia E., Pedraza-Chaverri J. (2013). Effet rénoprotecteur de la curcumine antioxydante : découvertes récentes. *Redox Biol.* 1 448-456. 10.1016/j.redox.2013.09.003 [ Article [PMC gratuit](#)] [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
174. Unnikrishnan MK, député Rao (1995). La curcumine inhibe l'oxydation de l'hémoglobine induite par le dioxyde d'azote. *Mol. Cellule. Biochimie.* 146 35-37. 10.1007/bf00926878 [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
175. Ventura A., Kirsch DG, McLaughlin ME, Tuveson DA, Grimm J., Lintault L., et al. (2007). La restauration de la fonction de p53 conduit à une régression tumorale *in vivo*. *Nature* 445 661-665. 10.1038/nature05541 [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]
176. Wang SL, Li Y., Wen YF, Chen YF, Na LX, Li ST, et al. (2009). La curcumine, un inhibiteur potentiel de la régulation à la hausse du TNF-alpha et de l'IL-6 induite par le palmitate dans les adipocytes 3T3-L1 via les voies NF-kappa B et JNK. *Biomed. Environ. Sci.* 22 32-39. 10.1016/S0895-3988(09)60019-2 [ [PubMed](#)] [ [CrossRef](#)] [ [Google Scholar](#)]

177. Watson JL, Greenshields A., Hill R., Hilchie A., Lee PW, Giacomantonio CA, et al. (2010). L'apoptose induite par la curcumine dans les cellules de carcinome de l'ovaire est indépendante de p53 et implique l'activation de la protéine kinase mitogène p38 et la régulation négative de l'expression de Bcl-2 et de la survivine et de la signalisation Akt. *Mol. Cancérige.* 49 13-24. [PubMed] [Google Scholar]
178. Winter J., Jung S., Keller S., Gregory RI, Diederichs S. (2009). De nombreuses voies vers la maturité : les voies de biogénèse des microARN et leur régulation. *Nat. Cell Biol.* 11 228-234. 10.1038/ncb0309-228 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
179. Wu J., Li Q., Wang X., Yu S., Li L., Wu X. (2013). La neuroprotection par la curcumine dans les lésions cérébrales ischémiques implique la voie Akt/Nrf2. *PLoS One* 8 : e59843. 10.1371/journal.pone.0059843 [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
180. Xu WS, Parmigiani RB, Marks PA (2007). Inhibiteurs de l'histone désacétylase : mécanismes d'action moléculaires. *Oncogene* 26 5541-5552. 10.1038/sj.onc.1210620 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
181. Yan X., Pan B., Lv T., Liu L., Zhu J., Shen W., et al. (2017). L'inhibition de l'accétylation des histones par la curcumine réduit l'apoptose cardiaque fœtale induite par l'alcool. *J. Biomed. Sci.* 24 : 1 . 10.1186/s12929-016-0310-z [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
182. Yang CH, Yue J., Sims M., Pfeffer LM (2013). L'analogue de curcumine EF24 cible NF-kappaB et miARN-21 et possède une puissante activité anticancéreuse in vitro et in vivo. *PLoS One* 8 : e71130 . 10.1371/journal.pone.0071130 [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
183. Yang F., Lim GP, Begum AN, Ubeda OJ, Simmons MR, Ambegaokar SS, et al. (2005). La curcumine inhibe la formation d'oligomères bêta-amyloïdes et de fibrilles, se lie aux plaques et réduit l'amyloïde *in vivo*. *J. Biol. Chem.* 280 5892-5901. 10.1074/jbc.m404751200 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
184. Yang J., Cao Y., Sun J., Zhang Y. (2010). La curcumine réduit l'expression de Bcl-2 en régulant à la hausse miR-15a et miR-16 dans les cellules MCF-7. *Méd. Oncol.* 27 1114-1118. [PubMed] [Google Scholar]
185. Yoo CB, Jones PA (2006). Thérapie épigénétique du cancer : passé, présent et futur. *Nat. Rev. Drug Discov.* 5 37-50. 10.1038/nrd1930 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
186. Yu J., Peng Y., Wu LC, Xie Z., Deng Y., Hughes T., et al. (2013). La curcumine régule à la baisse l'ADN méthyltransférase 1 et joue un rôle anti-leucémique dans la leucémie myéloïde aiguë. *PLoS One* 8 : e55934. 10.1371/journal.pone.0055934 [article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
187. Yun JM, Jialal I., Devaraj S. (2010). Régulation épigénétique de la production élevée de cytokines pro-inflammatoires induite par le glucose dans les monocytes par la curcumine. *J. Nutr. Biochimie.* 22 450-458. 10.1016/j.jnutbio.2010.03.014 [Article gratuit PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
188. Yun JM, Jialal I., Devaraj S. (2011). Régulation épigénétique de la production élevée de cytokines pro-inflammatoires induite par le glucose dans les monocytes par la curcumine. *J. Nutr. Biochimie.* 22 450-458. 10.1016/j.jnutbio.2010.03.014 [Article gratuit PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
189. Zhang J., Zhang T., Ti X., Shi J., Wu C., Ren X. (2010). La curcumine favorise l'apoptose dans les cellules d'adénocarcinome pulmonaire humain multirésistantes A549/DDP via une voie de signalisation miARN. *Biochimie. Biophys. Rés. Commun.* 399 1–6. 10.1016/j.bbrc.2010.07.013 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
190. Zhao SF, Zhang X., Zhang XJ, Shi XQ, Yu ZJ, Kan QC (2014). L'induction de micro ARN-9 médie la cytotoxicité de la curcumine contre les cellules cancéreuses de l'ovaire SKOV3. *Pac asiatique. J. Cancer Préc.* 15 3363-3368. 10.7314/apjcp.2014.15.8.3363 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
191. Zheng J., Wu C., Lin Z., Guo Y., Shi L., Dong P. (2014). La curcumine régule positivement la phosphatase et l'homologue de la tensine supprimés sur le chromosome 10 grâce au contrôle médié par les microARN de la méthylation de l'ADN, un nouveau mécanisme supprimant la fibrose hépatique. *FEBS J.* 281 88-103. 10.1111/febs.12574 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
192. Zhu X., Li Q., Chang R., Yang D., Song Z., Guo Q., et al. (2014). La curcumine soulage la douleur neuropathique en inhibant l'expression régulée par l'activité de l'histone acétyltransférase p300/CBP du BDNF et de la cox-2 dans un modèle de rat. *PLoS One* 9 : e91303 . 10.1371/journal.pone.0091303 [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
193. Zsila F., Bikadi Z., Simonyi M. (2004). Des études spectroscopiques de dichroïsme circulaire révèlent une liaison dépendante du pH de la curcumine dans le petit sillon des acides nucléiques naturels et synthétiques. *Org. Biomol. Chem.* 2 2902-2910. 10.1039/b409724f [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

---

Les articles de Frontiers in Genetics sont fournis ici avec l'aimable autorisation de **Frontiers Media SA**