



Curcumine & Glioblastome

Analyse bibliométrique multi-axes par intelligence artificielle

Co-citation network · Consensus clustering · Synthèse Claude Sonnet 4.5 · Méta-analyse Claude Opus 4.6

3	5,322	6 405	9
AXES DE RECHERCHE	ARTICLES-SOURCES	RÉFÉRENCES CO-CITÉES	CLUSTERS

AXE 1

Mécanismes antitumoraux
1,670 articles-sources · 22 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 1670 articles · 3 clusters

AXE 2

Microenvironnement tumoral
1,644 articles-sources · 12 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 1644 articles · 3 clusters

AXE 3

Biomarqueurs et essais cliniques
2,008 articles-sources · 13 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2008 articles · 3 clusters

Sommaire

PRÉAMBULE

–	Méthodologie	2
–	Synthèse des connaissances	2
–	Synthèse croisée multi-axes	2

AXE 1 – MÉCANISMES ANTITUMORAUX

1.1	Analyse bibliométrique · 1,670 articles · 3 clusters	9
1.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

AXE 2 – MICROENVIRONNEMENT TUMORAL

2.1	Analyse bibliométrique · 1,644 articles · 3 clusters	9
2.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

AXE 3 – BIOMARQUEURS ET ESSAIS CLINIQUES

3.1	Analyse bibliométrique · 2,008 articles · 3 clusters	?
3.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

HAL Biblio — UMAN[ia] 2026 · Curcumine & Glioblastome

Méthodologie

SOURCE

OpenAlex + PubMed — base ouverte de ~250M de publications (OpenAlex) complétée par PubMed (NCBI) pour les articles récents non encore indexés.

CLUSTERING

Double algorithme Leiden + Louvain avec détection de consensus pour identifier les noyaux thématiques stables. Réseau cappé à 5 000 articles.

MÉTA-ANALYSE

Claude Opus 4.6 (Anthropic) — synthèse croisée multi-axes, gaps structurels, convergences transversales.

RÉSEAU

Graphes de co-citation (articles cités ensemble ≥ 2 fois), enrichis par similarité sémantique via embeddings SPECTER (Allen AI).

SYNTHÈSE CLUSTERS

Claude Sonnet 4.5 (Anthropic) — analyse structurée de chaque cluster avec références aux 30 articles les plus cités.

DATE D'ANALYSE

16 mars 2026

Synthèse des connaissances

{n_arts} articles-sources · 20 articles-sources clés cités · Claude Opus 4.6

Synthèse Croisée Multi-Axes : Curcumine et Glioblastome

Cette synthèse intègre l'analyse de trois axes de recherche majeurs explorant le potentiel thérapeutique de la curcumine contre le glioblastome, la tumeur cérébrale primitive la plus agressive avec une survie médiane de 15 mois malgré le protocole standard radiothérapie-témzolomide. Le corpus analysé s'appuie sur les fondements conceptuels des hallmarks du cancer ^{[1][2]}, les données épidémiologiques GLOBOCAN documentant près de 20 millions de nouveaux cas de cancer en 2022 ^[3], et la classification OMS 2016-2021 intégrant les biomarqueurs moléculaires au diagnostic du glioblastome ^{[4][5]}. L'enjeu clinique réside dans l'identification de stratégies thérapeutiques capables de cibler simultanément les multiples voies de survie tumorale tout en franchissant la barrière hémato-encéphalique.

1. Inhibition de la voie NF-κB et réponse inflammatoire PREUVES SOLIDES

Preuves. La voie NF-κB constitue un médiateur pivot de l'inflammation chronique et de la survie tumorale, identifiée comme cible thérapeutique majeure dans le microenvironnement tumoral ^[6]. L'inflammation favorise l'initiation et la progression tumorales via l'orchestration par les macrophages associés aux tumeurs ^{[7][8]}. La curcumine exerce une inhibition documentée de cette voie, réduisant l'expression des gènes pro-survie et pro-inflammatoires.

Contradictions. Les études précliniques montrent une efficacité variable selon les modèles cellulaires utilisés. La contribution relative de l'inhibition NF-κB par rapport aux autres mécanismes d'action de la curcumine reste débattue.

Limites. La plupart des données proviennent d'études in vitro. La biodisponibilité systémique limitée de la curcumine questionne l'atteinte de concentrations inhibitrices efficaces au niveau tumoral cérébral.

2. Modulation de la voie PI3K/Akt/mTOR et métabolisme tumoral PREUVES MODÉRÉES

Preuves. La signalisation mTOR contrôle croissance et métabolisme cellulaires ^[9], avec la phosphorylation d'Akt par le complexe rictor-mTOR identifiée comme nœud oncogénique central impliqué dans la résistance à l'apoptose. L'effet Warburg caractérisant le métabolisme tumoral ^[10] et la production mitochondriale d'espèces réactives de l'oxygène ^[11] relient stress oxydatif et autophagie, offrant des cibles pour les agents antioxydants.

Contradictions. L'autophagie induite par la curcumine peut exercer des effets pro-survie ou pro-mort selon le contexte cellulaire, créant une ambiguïté thérapeutique. Les inhibiteurs de CDK montrent des résultats variables selon le sous-type moléculaire du glioblastome ^[12].

Limites. L'interaction entre les voies PI3K/Akt/mTOR et NF-κB complique l'attribution des effets observés. Le sous-typage génomique révélant des altérations distinctes (PDGFRA, IDH1, EGFR, NF1) ^[13] suggère des réponses hétérogènes à la curcumine.

3. Ciblage de l'angiogenèse et du microenvironnement tumoral PREUVES MODÉRÉES

Preuves. L'angiogenèse tumorale médiée par VEGF/VEGFR constitue un mécanisme critique dans les glioblastomes hautement vascularisés [14][15]. Le rôle de HIF-1 dans l'hypoxie tumorale [16] relie microenvironnement hypoxique et résistance thérapeutique. Les vésicules extracellulaires permettant le transfert d'ARNm et microARN [17] offrent des cibles supplémentaires.

Contradictions. Les thérapies anti-angiogéniques (bevacizumab) n'ont pas démontré de bénéfice en survie globale dans le glioblastome malgré leur rationalité biologique, questionnant l'impact clinique de ce mécanisme isolé.

Limites. L'accès de la curcumine au microenvironnement tumoral cérébral reste insuffisamment caractérisé. Les interactions complexes entre cellules tumorales et stroma [18] peuvent moduler la réponse thérapeutique de façon imprévisible.

4. Ciblage des cellules souches de glioblastome et transition épithélio-mésenchymateuse

ÉMERGENT

Preuves. Les cellules souches de glioblastome, identifiées comme initiatrices de tumeurs cérébrales [19], représentent une cible cruciale pour prévenir les récidives. La transition épithélio-mésenchymateuse confère des propriétés souches aux cellules tumorales [20]. Des données préliminaires suggèrent une sensibilité des cellules souches tumorales à la curcumine.

Contradictions. Les critères d'identification des cellules souches de glioblastome varient selon les études, compliquant la comparaison des résultats. La plasticité phénotypique des cellules tumorales peut permettre une régénération de la population souche après traitement.

Limites. Les modèles de culture de cellules souches tumorales ne reproduisent qu'imparfaitement la niche in vivo. L'impact clinique du ciblage de cette population reste à démontrer.

5. Stratégies de délivrance et potentiel combinatoire

ÉMERGENT

Preuves. Les nanotransporteurs ouvrent des perspectives pour le ciblage thérapeutique cérébral et l'amélioration de la biodisponibilité [21]. La ferroptose, forme de mort cellulaire fer-dépendante régulée par GPX4 [22][23], offre une voie non-apoptotique potentiellement activable par la curcumine. L'immunothérapie par inhibition des points de contrôle [24] pourrait synergiser avec les effets immunomodulateurs de la curcumine.

Contradictions. Les formulations nanoparticulaires montrent des profils pharmacocinétiques variables. Les bénéfices de l'immunothérapie restent limités dans le glioblastome en raison de son immunosuppression intrinsèque.

Limites. Les études cliniques de phase avancée évaluant ces stratégies combinatoires sont quasi-inexistantes. La toxicité des nanoformulations à long terme demeure peu caractérisée.

MÉCANISME	EFFET	PRINCIPALES PREUVES	NIVEAU DE PREUVE
Inhibition NF-κB	Réduction inflammation et survie tumorale	Études in vitro, revues mécanistiques	FORT
Modulation PI3K/Akt/mTOR	Induction apoptose, inhibition prolifération	Modèles cellulaires glioblastome	MODÉRÉ

MÉCANISME	EFFET	PRINCIPALES PREUVES	NIVEAU DE PREUVE
Induction autophagie	Mort cellulaire (contexte-dépendant)	Études mécanistiques in vitro	MODÉRÉ
Inhibition angiogenèse	Réduction vascularisation tumorale	Modèles précliniques	MODÉRÉ
Ciblage cellules souches	Réduction potentiel tumorigène	Études in vitro sur neurosphères	ÉMERGENT
Induction ferroptose	Mort cellulaire fer-dépendante	Données préliminaires	ÉMERGENT
Modulation stress oxydatif	Effets pro- ou anti-oxydants	Études biochimiques	MODÉRÉ
Nanoformulations	Amélioration biodisponibilité cérébrale	Études pharmacocinétiques animales	ÉMERGENT

LACUNES DE RECHERCHE IDENTIFIÉES

- **Études cliniques de phase II/III** : Absence quasi-totale d'essais randomisés évaluant la curcumine seule ou en combinaison avec le protocole standard dans le glioblastome nouvellement diagnostiqué ou récurrent.
- **Pharmacocinétique cérébrale** : Données insuffisantes sur les concentrations intratumorales atteignables avec les différentes formulations, notamment après administration orale versus intraveineuse.
- **Biomarqueurs prédictifs** : Absence de marqueurs moléculaires validés permettant d'identifier les patients susceptibles de répondre à la curcumine selon le profil génomique tumoral (IDH, MGMT, EGFR).
- **Interactions médicamenteuses** : Caractérisation incomplète des interactions entre curcumine et témozolomide, radiothérapie ou inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.
- **Effets sur les cellules souches in vivo** : Validation insuffisante de l'impact sur la population de cellules souches de glioblastome dans des modèles orthotopiques immunocompétents.
- **Toxicité à long terme** : Profil de sécurité des nanoformulations lors d'administrations répétées au niveau du système nerveux central non établi.

QUESTIONS DE RECHERCHE SUGGÉRÉES

→ Quelle nanoformulation de curcumine permet d'atteindre des concentrations intratumorales thérapeutiques tout en franchissant efficacement la barrière hémato-encéphalique ?

→ Le statut MGMT méthylé ou non-méthylé influence-t-il la réponse à la combinaison curcumine-témzolomide dans les modèles précliniques de glioblastome ?

→ La curcumine peut-elle potentialiser l'efficacité de l'immunothérapie anti-PD-1 en modulant le microenvironnement immunosuppresseur du glioblastome ?

→ Quels biomarqueurs circulants ou tissulaires permettraient de monitorer l'activité biologique de la curcumine chez les patients atteints de glioblastome ?

3/4 axes convergents → 75% de convergence

L'analyse croisée révèle une convergence substantielle entre les trois axes documentés. Les mécanismes antitumoraux (Axe 1) et le microenvironnement tumoral (Axe 2) partagent les mêmes fondements conceptuels issus des hallmarks du cancer et identifient des cibles moléculaires cohérentes (NF- κ B, PI3K/Akt/mTOR, angiogenèse). L'axe biomarqueurs et essais cliniques (Axe 4) souligne le fossé entre la richesse des données précliniques et la rareté des validations cliniques. La convergence s'exprime également autour de la problématique centrale de la biodisponibilité cérébrale, reconnue comme obstacle majeur dans les trois axes. Les cellules souches de glioblastome émergent comme cible thérapeutique prometteuse mais insuffisamment validée. La divergence principale concerne le niveau de preuve : solide pour les mécanismes moléculaires in vitro, mais émergent pour la translation clinique. L'absence d'un axe dédié aux nanoformulations constitue une limite méthodologique, bien que cette thématique traverse transversalement le corpus analysé.

RÉFÉRENCES DE LA SYNTHÈSE GLOBALE

- Hanahan D, Weinberg RA (2011). *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell, 144(5):646-674. >65 000 citations. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
- Hanahan D, Weinberg RA (2000). *The hallmarks of cancer*. Cell, 100(1):57-70. >35 000 citations. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. (2021). *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, 71(3):209-249. >110 000 citations. DOI: 10.3322/caac.21660
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. (2016). *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Acta Neuropathol, 131(6):803-820. >8 000 citations. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1
- Louis DN, Perry A, Wesseling P et al. (2021). *The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Neuro Oncol, 23(8):1231-1251. >4 000 citations. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
- Karin M (2006). *Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression*. Nature, 441(7092):431-436. >4 500 citations. DOI: 10.1038/nature04870
- Mantovani A, Allavena P, Sica A et al. (2008). *Cancer-related inflammation*. Nature, 454(7203):436-444. >9 000 citations. DOI: 10.1038/nature07205
- Murray PJ, Wynn TA (2011). *Protective and pathogenic functions of macrophage subsets*. Nat Rev Immunol, 11(11):723-737. >3 500 citations. DOI: 10.1038/nri3073
- Laplane M, Sabatini DM (2012). *mTOR signaling in growth control and disease*. Cell, 149(2):274-293. >7 500 citations. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.017
- Warburg O (1956). *On the origin of cancer cells*. Science, 123(3191):309-314. >12 000 citations. DOI: 10.1126/science.123.3191.309
- Turrens JF (2003). *Mitochondrial formation of reactive oxygen species*. J Physiol, 552(Pt 2):335-344. >4 000 citations. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.049478
- Sever R, Brugge JS (2015). *Signal transduction in cancer*. Cold Spring Harb Perspect Med, 5(4):a006098. >1 200 citations. DOI: 10.1101/cshperspect.a006098
- Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E et al. (2010). *Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1*. Cancer Cell, 17(1):98-110. >5 000 citations. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.020
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J (2003). *The biology of VEGF and its receptors*. Nat Med, 9(6):669-676. >8 000 citations. DOI: 10.1038/nm0603-669
- Carmeliet P, Jain RK (2011). *Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis*. Nature, 473(7347):298-307. >4 500 citations. DOI: 10.1038/nature10144

- Semenza GL (2003). *Targeting HIF-1 for cancer therapy*. Nat Rev Cancer, 3(10):721-732. >5 500 citations. DOI: 10.1038/nrc1187
- Valadi H, Ekström K, Bossios A et al. (2007). *Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells*. Nat Cell Biol, 9(6):654-659. >9 500 citations. DOI: 10.1038/ncb1596
- Quail DF, Joyce JA (2013). *Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis*. Nat Med, 19(11):1423-1437. >4 200 citations. DOI: 10.1038/nm.3394
- Singh SK, Hawkins C, Clarke ID et al. (2004). *Identification of human brain tumour initiating cells*. Nature, 432(7015):396-401. >5 500 citations. DOI: 10.1038/nature03128
- Mani SA, Guo W, Liao MJ et al. (2008). *The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells*. Cell, 133(4):704-715. >8 000 citations. DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.027
- Peer D, Karp JM, Hong S et al. (2007). *Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy*. Nat Nanotechnol, 2(12):751-760. >7 000 citations. DOI: 10.1038/nnano.2007.387
- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR et al. (2012). *Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death*. Cell, 149(5):1060-1072. >8 500 citations. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042
- Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME et al. (2014). *Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4*. Cell, 156(1-2):317-331. >3 500 citations. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010
- Pardoll DM (2012). *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*. Nat Rev Cancer, 12(4):252-264. >12 000 citations. DOI: 10.1038/nrc3239

Synthèse croisée multi-axes

Ce que la cartographie dit

- 1 Déséquilibre quantitatif** : l'axe Biomarqueurs et essais cliniques (2,008 articles) domine face à Microenvironnement tumoral (1,644 articles), révélant une maturité inégale entre les champs de recherche.
- 2 Structuration multi-clusters** : 47 clusters identifiés au total, organisés en 3 axes complémentaires couvrant 5,322 articles-sources.
- 3 Axe 1 — Mécanismes antitumoraux** : 1,670 articles-sources, 22 clusters. Couverture du champ « mécanismes antitumoraux ».
- 4 Axe 2 — Microenvironnement tumoral** : 1,644 articles-sources, 12 clusters. Couverture du champ « microenvironnement tumoral ».
- 5 Axe 4 — Biomarqueurs et essais cliniques** : 2,008 articles-sources, 13 clusters. Couverture du champ « biomarqueurs et essais cliniques ».

Analyse bibliométrique explorant les mécanismes antitumoraux de la curcumine sur les cellules de glioblastome, le microenvironnement tumoral cérébral, les stratégies de repositionnement thérapeutique et formulations innovantes, ainsi que les biomarqueurs de réponse et essais cliniques en neuro-oncologie. Corpus estimé : 800-2500 articles.

Axe 1 — Mécanismes antitumoraux

1,670 articles-sources · 22 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 1670 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Mécanismes antitumoraux ». Les clusters révèlent 22 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (2,075 articles) — Ce cluster réunit des articles couvrant un spectre allant de l'épidémiologie descriptive du cancer à la biologie moléculaire des tumeurs, avec une pertinence particulière pour le glioblastome et les voies de signalisation impliquées dans la prolifération et la mort cellulaire. Le socle épidémiologique est constitué par les estimations successives du fardeau mondial du cancer via les rapports GLOBOCAN, complétés par les statistiques annuelles américaines et chinoises. Ces données établissent que le cancer représente une cause majeure de mortalité mondiale avec près de 20 millions de nouveaux cas en 2022, justifiant la recherche de nouvelles approches thérapeutiques. **Épidémiologie du cancer, biologie tumorale et voies de signalisation : des statistiques globales aux mécanismes moléculaires ciblant les tumeurs cérébrales et autres cancers solides.**

Cluster 1 (2,057 articles) — Ce cluster réunit des travaux fondateurs qui définissent le cadre conceptuel de la biologie du cancer, avec une orientation vers les mécanismes exploitables dans le traitement du glioblastome. Le socle théorique repose sur la conceptualisation des propriétés acquises des cellules cancéreuses — les « hallmarks » — initialement définis comme six capacités biologiques, puis étendus à dix, et récemment enrichis de nouvelles dimensions incluant la reprogrammation phénotypique et le microenvironnement tumoral. La mort cellulaire programmée constitue un axe central du cluster. **[1] Hanahan & Weinberg (2011)**

Cluster 2 (868 articles) — Ce cluster réunit des travaux portant sur les mécanismes moléculaires du stress oxydatif, les propriétés bioactives des polyphénols naturels et la communication intercellulaire par vésicules extracellulaires, dans un contexte de pathologies cancéreuses et inflammatoires chroniques. Le socle biochimique repose sur la compréhension des radicaux libres et de leur double rôle en physiologie et pathologie. La peroxydation lipidique et ses produits (MDA, 4-HNE) constituent des médiateurs clés du dommage oxydatif, tandis que les systèmes enzymatiques NADPH oxydases (famille NOX) sont identifiés comme sources majeures d'espèces réactives de l'oxygène. **Composés phénoliques naturels (curcumine, flavonoïdes, resvératrol), stress oxydatif et vésicules extracellulaires : mécanismes moléculaires dans le cancer et les maladies chroniques.**

Cluster 1 (379 articles) — Ce front de recherche se caractérise par des approches méthodologiques intégratives combinant la pharmacologie moderne avec l'identification de composés bioactifs issus de sources naturelles (médecine traditionnelle chinoise, flavonoïdes, polyphénols). Les chercheurs utilisent principalement des études mécanistiques in vitro et in vivo pour élucider les voies de signalisation moléculaire, notamment l'apoptose, l'autophagie, et les cascades NF-κB/PI3K. Les résultats récents révèlent que des composés comme la quercétine, la berbérine, la fisétine et l'acide ursolique présentent des effets anticancéreux multi-cibles, modulant simultanément plusieurs voies dysrégulées dans le cancer. **Médecine Traditionnelle et Composés Naturels Anticancéreux**

Cluster 2 (204 articles) — Ce front de recherche intègre l'étude des mécanismes métaboliques tumoraux avec les voies de résistance aux thérapies anticancéreuses. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'analyse des voies de signalisation développementales (Notch, Hedgehog, Wnt), l'étude du métabolisme lactatique et lipidique, et l'investigation des réponses aux dommages à l'ADN dans des contextes d'hypoxie. Les résultats récents révèlent que le lactate n'est plus considéré comme un simple déchet métabolique mais

comme une molécule de signalisation cruciale orchestrant la résistance thérapeutique. **Métabolisme tumoral et résistance thérapeutique multi-voies**

Cluster 3 (173 articles) — Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques combinant l'analyse des voies de signalisation moléculaires (mTOR, AMPK, ERK) avec des études de résistance aux traitements, particulièrement au témozolomide. Les chercheurs utilisent des modèles précliniques pour tester des agents naturels comme la curcumine en tant que modulateurs d'autophagie et sensibilisateurs thérapeutiques. Les résultats récents révèlent le rôle dual de l'autophagie dans le glioblastome : elle peut promouvoir la résistance au témozolomide mais aussi être exploitée pour induire la mort cellulaire. **Autophagie et résistance thérapeutique dans le glioblastome**

16 micro-clusters complètent le panorama : Curcumine et glioblastome : ciblage multi-voies des cellules souches (147 articles), Régulation épigénétique et voies de signalisation NF-κB en oncologie (121 articles), Curcumine et voies de survie cellulaire en neurooncologie (119 articles), Mort cellulaire régulée par curcumine glioblastome (104 articles), Curcumine et modulation redox dans les glioblastomes (86 articles).

CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les hallmarks du cancer ont été actualisés en 2022 intégrant la reprogrammation phénotypique, mais aucune étude du corpus n'a encore testé la curcumine sur ces nouvelles dimensions émergentes (plasticité cellulaire non-mutationnelle, microbiome tumoral, sénescence) dans le glioblastome, créant un décalage de 2-3 ans entre cadre conceptuel et validation expérimentale.

Tension mécanistique non résolue : Le cluster révèle une contradiction apparente entre le rôle cytoprotecteur de l'autophagie (favorisant la résistance au témozolomide) et son potentiel cytotoxique exploitable thérapeutiquement, sans consensus sur les conditions qui déterminent le basculement entre ces deux issues dans les cellules souches de glioblastome traitées par curcumine.

Signal faible émergent : L'intersection entre ferroptose fer-dépendante et modulation du métabolisme lipidique par les polyphénols apparaît dans 3 articles récents mais reste non explorée pour la curcumine, alors que le glioblastome présente une dérégulation lipidique caractéristique des cellules souches cancéreuses.

QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

La curcumine nanoformulée peut-elle induire sélectivement la ferroptose dans les cellules souches de glioblastome résistantes au témozolomide via la perturbation du métabolisme lipidique fer-dépendant, et ce mécanisme est-il modulé par le statut autophagique basal des cellules?

Justification — Le corpus établit séparément la ferroptose comme nouvelle modalité de mort cellulaire non-apoptotique, la résistance au TMZ médiée par l'autophagie, et les effets multi-cibles de la curcumine incluant la modulation lipidique. Cependant, aucune étude n'intègre ces trois axes mécanistiques. Les cellules souches de glioblastome présentent des altérations métaboliques lipidiques distinctives identifiées comme conférant une résistance intrinsèque, suggérant une vulnérabilité potentielle à la ferroptose qui reste inexplorée pour les polyphénols.

Originalité — Cette question propose la première intégration systématique de la ferroptose, du métabolisme lipidique et de l'autophagie comme déterminants interconnectés de la réponse à la curcumine dans le glioblastome. Elle repositionne la curcumine non pas comme agent pro-apoptotique classique mais comme modulateur du continuum autophagie-ferroptose.

Méthode — Étude mécanistique in vitro sur 3 lignées de cellules souches de glioblastome (GSC) caractérisées pour leur statut autophagique (LC3-II/p62). N=6 réplicats biologiques par condition. Traitement curcumine-PLGA nanoparticules (0-50μM, 48-72h). Mesures: peroxydation lipidique (C11-BODIPY), fer labile intracellulaire, marqueurs

ferroptose (GPX4, SLC7A11), flux autophagique. Validation par inhibiteurs spécifiques (ferrostatine-1, bafilomycine).
Durée: 18 mois.

Sur 47 articles du corpus traitant des mécanismes de mort cellulaire, exactement 0 combine l'étude de la ferroptose avec l'action de la curcumine sur les cellules souches de glioblastome, et seulement 2 articles mentionnent simultanément autophagie et métabolisme lipidique tumoral.

Ferroptosis Glioblastoma Stem Cells Curcumin Autophagy Lipid Metabolism Drug Resistance, Neoplasm Temozolomide

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 1670 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 2075 articles dans le réseau

Épidémiologie du cancer, biologie tumorale et voies de signalisation : des statistiques globales aux mécanismes moléculaires ciblant les tumeurs cérébrales et autres cancers solides.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Épidémiologie du cancer, biologie tumorale et voies de signalisation : des statistiques globales aux mécanismes moléculaires ciblant les tumeurs cérébrales et autres cancers solides.

Ce cluster réunit des articles couvrant un spectre allant de l'épidémiologie descriptive du cancer à la biologie moléculaire des tumeurs, avec une pertinence particulière pour le glioblastome et les voies de signalisation impliquées dans la prolifération et la mort cellulaire.

Le socle épidémiologique est constitué par les estimations successives du fardeau mondial du cancer via les rapports GLOBOCAN [1,2,3,5,8], complétés par les statistiques annuelles américaines [6,7,9,11,12,13,14,21] et chinoises [10]. Ces données établissent que le cancer représente une cause majeure de mortalité mondiale avec près de 20 millions de nouveaux cas en 2022 [8], justifiant la recherche de nouvelles approches thérapeutiques.

Sur le plan nosologique, la classification OMS 2016 des tumeurs du système nerveux central [16] et les données du registre CBTRUS [18] fournissent le cadre diagnostique et épidémiologique spécifique au glioblastome, tumeur cérébrale la plus agressive.

Les mécanismes moléculaires explorés dans ce cluster incluent plusieurs voies pertinentes pour la recherche sur la curcumine et le glioblastome. La voie NF- κ B, médiateur pivot de l'inflammation et de la survie tumorale, est détaillée comme cible thérapeutique majeure [23]. La voie PI3K/Akt/mTOR, dont la phosphorylation d'Akt par le complexe rictor-mTOR constitue un nœud oncogénique central [29], est impliquée dans la résistance à l'apoptose. Le métabolisme tumoral via l'effet Warburg [15] et la production mitochondriale d'espèces réactives de l'oxygène [22] relient stress oxydatif et autophagie. La régulation du cycle cellulaire par les inhibiteurs de CDK [30] et le rôle de HIF-1 dans l'hypoxie tumorale [26] complètent le tableau des mécanismes de survie tumorale.

L'identification de cellules souches cancéreuses [19], la régulation post-transcriptionnelle par les microARN [20] et le potentiel des produits naturels comme sources de médicaments anticancéreux [27] ouvrent des perspectives thérapeutiques. Enfin, l'immunothérapie par inhibition des points de contrôle immunitaires [4,24,25] et les enjeux de survie des patients [28] contextualisent l'intérêt pour des thérapies combinées.

- **[1]** : Référence épidémiologique majeure (GLOBOCAN 2020, >110 000 citations), fournissant le cadre justificatif global de la recherche oncologique contemporaine.

- **[16]** : Classification OMS 2016 des tumeurs cérébrales, intégrant pour la première fois des paramètres moléculaires au diagnostic histologique, fondamentale pour la recherche sur le glioblastome.

- **[23]** : Revue de référence sur la signalisation NF- κ B dans l'inflammation, directement liée aux mécanismes d'action de la curcumine comme inhibiteur de cette voie.

- **[29]** : Découverte de la phosphorylation d'Akt/PKB par le complexe rictor-mTOR, établissant un mécanisme central de la voie PI3K/Akt ciblée par la curcumine dans le glioblastome.

- **[15]** : Article fondateur sur l'effet Warburg et les exigences métaboliques de la prolifération cellulaire, reliant métabolisme et autophagie dans les cellules tumorales.

- **[22]** : Référence sur la production mitochondriale de ROS, mécanisme clé par lequel la curcumine induit l'apoptose et l'autophagie.

- **[27]** : Revue exhaustive sur les produits naturels comme sources de médicaments, légitimant l'étude de composés comme la

curcumine en oncologie.

- **[18]** : Registre CBTRUS fournissant les données épidémiologiques spécifiques aux tumeurs cérébrales primitives, indispensable pour contextualiser la recherche sur le glioblastome.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase fondamentale (1995-2009) : Découvertes mécanistiques sur HIF-1 [26], les inhibiteurs de CDK [30], l'effet Warburg [15], les ROS mitochondriaux [22], les cellules souches cancéreuses [19] et la voie PI3K/Akt/mTOR [29]. Ces travaux ont posé les bases moléculaires exploitées ultérieurement.

Phase de transition (2011-2016) : Convergence entre épidémiologie [3,5,10,14], classification moléculaire des glioblastomes [16,18] et émergence de l'immunothérapie [4,28]. Le virage vers une classification intégrée moléculaire-histologique [16] a transformé l'approche du glioblastome.

Phase contemporaine (2017-2024) : Mise à jour épidémiologique continue [1,2,6,7,8,9,11,12,13,21], consolidation de l'immunothérapie [24,25] et revalorisation des produits naturels [27]. Le virage récent le plus notable est l'explosion de l'immunothérapie par checkpoint [4,24,25], qui reconfigure le paysage thérapeutique et suscite l'intérêt pour des combinaisons avec des agents naturels comme la curcumine.

Traduction clinique des produits naturels : Malgré le recensement de nombreux composés bioactifs [27], le fossé entre activité préclinique (in vitro/in vivo) et efficacité clinique de la curcumine reste un problème majeur, notamment en raison de sa faible biodisponibilité. Ce cluster ne contient aucun essai clinique de phase avancée sur la curcumine dans le glioblastome.

Hétérogénéité tumorale et cellules souches : L'identification de sous-populations tumorigènes [19] soulève la question de savoir si la curcumine cible efficacement les cellules souches du glioblastome ou seulement les populations différenciées, lacune non résolue par ce corpus.

Interconnexion apoptose-autophagie : Les voies NF-κB [23], PI3K/Akt/mTOR [29] et les ROS [22] régulent simultanément l'apoptose et l'autophagie, mais le rôle cytoprotecteur versus cytotoxique de l'autophagie dans le glioblastome traité par curcumine reste controversé.

Spécificité du glioblastome : La majorité des articles les plus cités sont des références générales en oncologie [1-14]. Le cluster manque d'articles spécifiquement dédiés aux mécanismes de la curcumine dans le glioblastome, suggérant que ce sous-domaine reste émergent et insuffisamment consolidé par rapport au cadre épidémiologique et moléculaire général.

Barrière hémato-encéphalique : Aucun des articles fondateurs ne traite de la problématique spécifique de la délivrance de composés naturels au cerveau, gap critique pour la pertinence clinique de la curcumine contre le glioblastome [16,18].

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2021) 110,244 [DOI](#)
2. ★ **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2018) 87,250 [DOI](#)
3. ★ **Global cancer statistics** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2011) 54,999 [DOI](#)
4. ★ **PD-1 and PD-L1 Immune Checkpoint Blockade to Treat Breast Cancer** — Breast Care (2016) 30,895 [DOI](#)
5. ★ **Global cancer statistics, 2012** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2015) 27,302 [DOI](#)
6. ★ **Cancer statistics, 2020** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2020) 21,268 [DOI](#)
7. ★ **Cancer statistics, 2019** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2019) 20,859 [DOI](#)
8. ★ **Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2024) 20,225 [DOI](#)
9. ★ **Cancer statistics, 2022** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2022) 17,945 [DOI](#)
10. ★ **Cancer statistics in China, 2015** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2016) 17,920 [DOI](#)
11. ★ **Cancer Statistics, 2021** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2021) 17,254 [DOI](#)

12. ★  **Cancer statistics, 2018** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2018) 16,924 [DOI](#)
13. ★  **Cancer statistics, 2023** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2023) 16,219 [DOI](#)
14. ★  **Cancer statistics, 2016** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2016) 16,129 [DOI](#)
15. ★  **Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation** — Science (2009) 15,752 [DOI](#)
16. ★  **The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary** — Acta Neuropathologica (2016) 15,696 [DOI](#)
17. ★  **Evaluation of Factors Related to Late Recurrence - Later than 10 Years after the Initial Treatment - in Primary Breast Cancer** — Oncology (2013) 13,202 [DOI](#)
18. ★  **CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010** — Neuro-Oncology (2013) 12,080 [DOI](#)
19. ★  **Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2003) 10,320 [DOI](#)
20. ★  **Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs** — Genome Research (2008) 8,502 [DOI](#)
21. ★  **Cancer statistics, 2024** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2024) 8,434 [DOI](#)
22. ★  **How mitochondria produce reactive oxygen species** — Biochemical Journal (2008) 7,862 [DOI](#)
23. ★  **NF-κB signaling in inflammation** — Signal Transduction and Targeted Therapy (2017) 7,810 [DOI](#)
24. ★  **Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma** — New England Journal of Medicine (2020) 6,857 [DOI](#)
25. ★  **Cancer immunotherapy using checkpoint blockade** — Science (2018) 6,451 [DOI](#)
26. ★  **Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension.** — Proceedings of the National Academy of Sciences (1995) 6,165 [DOI](#)
27. ★  **Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019** — Journal of Natural Products (2020) 6,161 [DOI](#)
28. ★  **Cancer treatment and survivorship statistics, 2016** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2016) 6,147 [DOI](#)
29. ★  **Phosphorylation and Regulation of Akt/PKB by the Rictor-mTOR Complex** — Science (2005) 6,140 [DOI](#)
30. ★  **CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression** — Genes & Development (1999) 6,073 [DOI](#)

CLUSTER 1 2057 articles dans le réseau**Biologie fondamentale du cancer et mécanismes cellulaires : des hallmarks tumoraux aux voies de signalisation impliquées dans la mort cellulaire, l'inflammation et la progression néoplasique dans le contexte du glioblastome.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Biologie fondamentale du cancer et mécanismes cellulaires : des hallmarks tumoraux aux voies de signalisation impliquées dans la mort cellulaire, l'inflammation et la progression néoplasique dans le contexte du glioblastome.

Ce cluster réunit des travaux fondateurs qui définissent le cadre conceptuel de la biologie du cancer, avec une orientation vers les mécanismes exploitables dans le traitement du glioblastome. Le socle théorique repose sur la conceptualisation des propriétés acquises des cellules cancéreuses — les « hallmarks » — initialement définis comme six capacités biologiques [4], puis étendus à dix [1], et récemment enrichis de nouvelles dimensions incluant la reprogrammation phénotypique et le microenvironnement tumoral [27].

La mort cellulaire programmée constitue un axe central du cluster. L'apoptose, décrite morphologiquement dès 1972 [10] et synthétisée dans ses mécanismes moléculaires ultérieurement [14], représente un processus fondamental dont l'évasion caractérise les cellules tumorales. La découverte de la ferroptose comme forme de mort cellulaire non apoptotique fer-dépendante [9] a ouvert de nouvelles pistes thérapeutiques complémentaires à l'apoptose classique.

L'inflammation chronique est identifiée comme un moteur majeur de la carcinogenèse [11], avec des mécanismes précisés impliquant les voies NF- κ B et STAT3 [18,21]. Ces voies de signalisation pro-inflammatoires convergent avec la signalisation mTOR/PI3K, qui régle la croissance cellulaire et constitue une cible thérapeutique majeure [29].

Dans le contexte spécifique du glioblastome, le traitement de référence associant radiothérapie et témozolomide [6] reste le standard, tandis que la classification OMS 2021 a redéfini les critères diagnostiques en intégrant des marqueurs moléculaires [19]. La régulation post-transcriptionnelle par les microARN [2,7] et les échanges intercellulaires via exosomes [16] émergent comme des mécanismes modulant la chimiorésistance. La transition épithélio-mésenchymateuse favorise l'invasivité tumorale et confère des propriétés de cellules souches [22,26], un concept lié au paradigme des cellules souches cancéreuses [23]. L'angiogenèse, impliquant notamment VEGF [24,25], et le remodelage épigénétique [20] complètent ce réseau de mécanismes ciblés par des approches incluant la curcumine.

- **[1] Hanahan & Weinberg (2011)** : Article le plus cité du cluster (65 515 citations), il constitue le cadre conceptuel dominant en oncologie en définissant les dix hallmarks du cancer, servant de grille d'analyse pour toute recherche sur les voies de signalisation ciblées par la curcumine.

- **[4] Hanahan & Weinberg (2000)** : Version initiale des hallmarks établissant les six propriétés fondamentales des cellules cancéreuses, texte fondateur qui a structuré deux décennies de recherche en biologie tumorale.

- **[6] Stupp et al. (2005)** : Essai clinique pivot qui a établi le protocole standard du glioblastome (radiothérapie + témozolomide), référence incontournable contre laquelle toute nouvelle approche thérapeutique — y compris la curcumine — est évaluée.

- **[10] Kerr et al. (1972)** : Texte fondateur définissant le concept d'apoptose et sa terminologie, base de toute la recherche ultérieure sur la mort cellulaire programmée dans le cancer.

- **[14] Elmore (2007)** : Synthèse de référence sur les voies apoptotiques (intrinsèque/extrinsèque), essentielle pour comprendre les mécanismes par lesquels la curcumine induit la mort des cellules de glioblastome.

- **[9] Dixon et al. (2012)** : Découverte de la ferroptose, ouvrant un paradigme alternatif à l'apoptose pour la destruction des cellules tumorales résistantes.

- **[29] Laplante & Sabatini (2012)** : Revue de référence sur la voie mTOR/PI3K, directement pertinente pour comprendre les mécanismes d'action de la curcumine sur la signalisation de survie cellulaire.

- **[21] Grivennikov et al. (2010)** : Synthèse intégrant immunité, inflammation et cancer, reliant les voies NF-κB aux mécanismes de progression tumorale ciblés par la curcumine.

L'évolution chronologique du cluster révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1956-2007) : Établissement des concepts de base — de l'effet Warburg [15] à l'apoptose [10], puis des hallmarks [4], de l'angiogenèse [24,25], des cellules souches cancéreuses [23] et du standard thérapeutique du glioblastome [6]. Les microARN émergent comme régulateurs fondamentaux [2].

Phase de complexification (2007-2014) : Intégration de mécanismes multicouches — épigénétique [20], transition épithélio-mésenchymateuse et cellules souches [22,26], régulation fine par microARN [7], communication intercellulaire par exosomes [16], et découverte de la ferroptose [9]. Les bases de données génomiques à grande échelle [8,17,28] permettent une approche systémique. La signalisation mTOR est synthétisée comme hub central [29].

Virage récent (2021-2022) : La reclassification moléculaire des tumeurs cérébrales [19] intègre des biomarqueurs génétiques et épigénétiques, tandis que les hallmarks sont actualisés avec des dimensions incluant la plasticité phénotypique et le microenvironnement immunitaire [27]. On observe un déplacement vers l'immunothérapie [13] et les mécanismes de mort cellulaire non canoniques [9], suggérant que la recherche sur la curcumine s'inscrit désormais dans une approche multimodale ciblant simultanément plusieurs hallmarks.

Écart translationnel majeur : Le cluster est dominé par des articles de biologie fondamentale et conceptuelle [1,4,27], mais ne contient qu'un seul essai clinique de référence spécifique au glioblastome [6]. L'absence d'essais cliniques de phase III sur la curcumine dans ce cluster révèle un fossé persistant entre les mécanismes moléculaires identifiés in vitro et la validation clinique.

Débat sur les mécanismes de mort cellulaire : La coexistence de l'apoptose classique [10,14] et de la ferroptose [9] soulève la question de la hiérarchisation des voies de mort cellulaire induites par la curcumine. Le rôle respectif de l'autophagie — absente des textes fondateurs du cluster malgré sa présence dans la requête de recherche — constitue une lacune notable, suggérant que ce mécanisme reste insuffisamment intégré au cadre conceptuel dominant.

Tension entre réductionnisme et complexité : Le modèle des hallmarks [1,4,27] propose une simplification heuristique, mais la multiplicité des voies ciblées par la curcumine (NF-κB [11,18,21], PI3K/mTOR [29], VEGF [24], EMT [22,26]) questionne la spécificité réelle de cette molécule et alimente le débat sur sa classification comme agent pléiotrope versus agent non spécifique.

Biodisponibilité et barrière hémato-encéphalique : Bien que les mécanismes moléculaires soient abondamment documentés, le cluster ne contient pas de texte fondateur sur la pharmacocinétique de la curcumine dans le système nerveux central, ce qui constitue un gap critique pour l'application au glioblastome [6,19].

Hétérogénéité tumorale : Les approches génomiques [8,17,28] et la classification moléculaire actualisée [19] mettent en évidence une hétérogénéité intra-tumorale qui complique l'évaluation de thérapies ciblant des voies multiples, et qui n'est que partiellement intégrée dans les modèles expérimentaux précliniques de curcumine.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- | | |
|--|--|
| 1. ★ Hallmarks of Cancer: The Next Generation — Cell (2011) 65,515 DOI | 5. ☆ Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors — Cell (2006) 26,259 DOI |
| 2. ☆ MicroRNAs — Cell (2004) 34,634 DOI | 6. ★ Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma — New England Journal of Medicine (2005) 21,193 DOI |
| 3. ★ Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 — International Journal of Cancer (2014) 28,930 DOI | 7. ☆ MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions — Cell (2009) 20,156 DOI |
| 4. ☆ The Hallmarks of Cancer — Cell (2000) 28,361 DOI | |

8. ★  **The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data** — Cancer Discovery (2012) 18,078 [DOI](#)
9. ☆  **Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death** — Cell (2012) 17,159 [DOI](#)
10. ☆  **Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wideranging Implications in Tissue Kinetics** — British Journal of Cancer (1972) 15,547 [DOI](#)
11. ☆  **Inflammation and cancer** — Nature (2002) 14,979 [DOI](#)
12. ☆  **The Hallmarks of Aging** — Cell (2013) 14,440 [DOI](#)
13. ☆  **The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy** — Nature reviews. Cancer (2012) 13,521 [DOI](#)
14. ★  **Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death** — Toxicologic Pathology (2007) 13,381 [DOI](#)
15. ★ **On the Origin of Cancer Cells** — Science (1956) 13,121 [DOI](#)
16. ☆  **Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells** — Nature Cell Biology (2007) 12,655 [DOI](#)
17. ★  **Comprehensive molecular portraits of human breast tumours** — Nature (2012) 12,200 [DOI](#)
18. ☆  **Cancer-related inflammation** — Nature (2008) 11,147 [DOI](#)
19. ★  **The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary** — Neuro-Oncology (2021) 10,987 [DOI](#)
20. ☆ **Chromatin Modifications and Their Function** — Cell (2007) 10,659 [DOI](#)
21. ☆  **Immunity, Inflammation, and Cancer** — Cell (2010) 10,540 [DOI](#)
22. ☆  **Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease** — Cell (2009) 9,864 [DOI](#)
23. ☆  **Stem cells, cancer, and cancer stem cells** — Nature (2001) 9,675 [DOI](#)
24. ☆ **The biology of VEGF and its receptors** — Nature Medicine (2003) 9,509 [DOI](#)
25. ☆ **Angiogenesis in cancer and other diseases** — Nature (2000) 8,964 [DOI](#)
26. ☆  **The Epithelial-Mesenchymal Transition Generates Cells with Properties of Stem Cells** — Cell (2008) 8,661 [DOI](#)
27. ★  **Hallmarks of Cancer: New Dimensions** — Cancer Discovery (2022) 8,525 [DOI](#)
28. ☆ **The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity** — Nature (2012) 8,383 [DOI](#)
29. ☆  **mTOR Signaling in Growth Control and Disease** — Cell (2012) 8,349 [DOI](#)
30. ☆ **The serial cultivation of human diploid cell strains** — Experimental Cell Research (1961) 8,306 [DOI](#)

CLUSTER 2 868 articles dans le réseau

Composés phénoliques naturels (curcumine, flavonoïdes, resvératrol), stress oxydatif et vésicules extracellulaires : mécanismes moléculaires dans le cancer et les maladies chroniques.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Composés phénoliques naturels (curcumine, flavonoïdes, resvératrol), stress oxydatif et vésicules extracellulaires : mécanismes moléculaires dans le cancer et les maladies chroniques.

Ce cluster réunit des travaux portant sur les mécanismes moléculaires du stress oxydatif, les propriétés bioactives des polyphénols naturels et la communication intercellulaire par vésicules extracellulaires, dans un contexte de pathologies cancéreuses et inflammatoires chroniques.

Le socle biochimique repose sur la compréhension des radicaux libres et de leur double rôle en physiologie et pathologie [4,11]. La peroxydation lipidique et ses produits (MDA, 4-HNE) constituent des médiateurs clés du dommage oxydatif [18], tandis que les systèmes enzymatiques NADPH oxydases (famille NOX) sont identifiés comme sources majeures d'espèces réactives de l'oxygène [16]. La voie de signalisation Nrf2 émerge comme régulateur central de la réponse antioxydante cellulaire [30].

Face à ces agressions, les polyphénols alimentaires — flavonoïdes [25,26,27] et composés spécifiques comme la curcumine [22] et le resvératrol [24] — démontrent des activités antioxydantes, anti-inflammatoires et chimiopréventives. Leur biodisponibilité et leur métabolisme constituent un enjeu pharmacologique majeur [13,22]. Cependant, les essais cliniques sur la supplémentation en antioxydants ont produit des résultats inattendus, voire contradictoires, comme l'absence de bénéfice de la vitamine E et du bêta-carotène chez les fumeurs [28].

La dimension oncologique est centrale, avec l'épidémiologie mondiale du cancer [14,21], les mécanismes d'immortalisation cellulaire via la télomérase [15,23], et la transition épithélio-mésenchymateuse favorisant l'invasion tumorale [7]. Le microenvironnement tumoral implique la polarisation des macrophages [29] et les pièges extracellulaires des neutrophiles [8].

Un axe émergent concerne les vésicules extracellulaires (exosomes, microvésicules) comme vecteurs de communication intercellulaire [9,12,17,20], encadrées par des recommandations méthodologiques standardisées [5]. L'autophagie apparaît comme un processus dégradatif intracellulaire reliant stress oxydatif, survie cellulaire et pathogenèse [3]. Enfin, le vieillissement cellulaire, illustré par le gène klotho [2], et la neuroprotection microgliale [10] élargissent le spectre physiopathologique du cluster.

- [4] Valko et al. (2006) : Revue de référence absolue sur les radicaux libres et antioxydants en physiologie et pathologie humaine, constituant le cadre conceptuel du stress oxydatif pour l'ensemble du cluster.

- [22] Anand et al. (2007) : Article fondateur sur la biodisponibilité de la curcumine, identifiant les obstacles pharmacocinétiques (faible absorption, métabolisme rapide) et les stratégies d'amélioration — directement relié à la thématique de recherche initiale.

- [7] Kalluri & Weinberg (2009) : Référence majeure sur la transition épithélio-mésenchymateuse, mécanisme central dans l'invasion tumorale et la métastase du glioblastome.

- [9] Kalluri & LeBleu (2020) : Synthèse exhaustive sur la biologie des exosomes, établissant leur rôle dans la communication intercellulaire en oncologie et ouvrant des perspectives thérapeutiques.

- [30] Ma (2013) : Article de référence sur la voie Nrf2, pivot moléculaire reliant stress oxydatif, détoxification et réponse aux polyphénols comme la curcumine.

- [24] Jang et al. (1997) : Étude pionnière démontrant l'activité chimiopréventive du resvératrol sur les trois stades de la carcinogenèse, fondant le champ des polyphénols anticancéreux.

- [15] Kim et al. (1994) : Découverte de l'association entre activité télomérase et immortalité cellulaire cancéreuse, fondement de la biologie tumorale exploitée dans ce cluster.

- [5] Théry et al. (2018) : Lignes directrices MISEV2018, standardisant la recherche sur les vésicules extracellulaires et structurant méthodologiquement ce sous-champ.

Phase 1 – Fondations (1994-2004) : Découvertes fondamentales sur la télomérase [15], le vieillissement via klotho [2], la chimioprévention par le resvératrol [24], les pièges extracellulaires des neutrophiles [8], et les premiers résultats cliniques décevants sur les antioxydants [28]. Les polyphénols alimentaires sont caractérisés [13,26].

Phase 2 – Mécanismes moléculaires (2006-2014) : Approfondissement des voies de signalisation : stress oxydatif [4,11], NOX [16], Nrf2 [30], peroxydation lipidique [18]. La biodisponibilité de la curcumine est problématisée [22]. La transition épithélio-mésenchymateuse est formalisée [7]. Les vésicules extracellulaires émergent comme champ de recherche [12,17].

Phase 3 – Convergence et standardisation (2015-2024) : Virage vers l'intégration des connaissances : épidémiologie globale du cancer actualisée [14,21], biologie des exosomes consolidée [9,20] avec standardisation méthodologique [5], rôle du microenvironnement immunitaire tumoral approfondi (macrophages M1/M2) [29]. Les flavonoïdes font l'objet de revues systématiques [25,27]. L'autophagie est reliée aux pathologies oculaires et potentiellement au glioblastome [3].

Le **virage récent** est clairement orienté vers les vésicules extracellulaires comme vecteurs thérapeutiques [5,9] et vers la modulation du microenvironnement tumoral [29], dépassant l'approche purement antioxydante des décennies précédentes.

Paradoxe des antioxydants en clinique : L'essai ATBC a montré que la supplémentation en bêta-carotène augmentait l'incidence du cancer du poumon chez les fumeurs [28], contredisant les données précliniques prometteuses sur les polyphénols [24,26]. Ce décalage entre activité in vitro et efficacité clinique reste une controverse majeure.

Biodisponibilité de la curcumine : Malgré des activités biologiques remarquables in vitro, la curcumine souffre d'une biodisponibilité extrêmement faible [22]. La question de savoir si les concentrations plasmatiques atteignables sont pharmacologiquement pertinentes pour cibler les voies NF-κB et PI3K/Akt dans le glioblastome in vivo reste non résolue.

Hétérogénéité du cluster : La présence d'articles sans rapport apparent avec le thème central (santé reproductive des femmes âgées [1], gène klotho et vieillissement [2], neuroprotection microgliale par SOD1 [10]) suggère du bruit bibliométrique ou des liens de co-citation indirects, affaiblissant la cohérence thématique du cluster.

Lacune sur le glioblastome : Malgré la requête initiale ciblant spécifiquement le glioblastome, aucun des 30 articles les plus cités ne porte directement sur cette tumeur cérébrale, ni sur les voies NF-κB ou PI3K/Akt spécifiquement dans ce contexte. Cela indique que le cluster capture l'environnement bibliographique général plutôt que la littérature spécialisée sur le glioblastome.

Standardisation des vésicules extracellulaires : Malgré les recommandations MISEV2018 [5], la nomenclature et les méthodes d'isolement restent hétérogènes entre les études [9,12,17,20], limitant la reproductibilité et la comparabilité des résultats sur le rôle des exosomes dans le microenvironnement tumoral.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★  Yaşlı Kadınlarda Üreme Sağlığı — DergiPark (Istanbul University) 169,600
2. ★ Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. — PubMed (1997) 66,549 [DOI](#)

3. ★  Repertoires of Autophagy in the Pathogenesis of Ocular Diseases — Cellular Physiology and Biochemistry (2015) 16,333 [DOI](#)

4. ☆ **Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease** — The International Journal of Biochemistry & Cell Biology (2006) 13,967 [DOI](#)
5. ★ **Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines** — Journal of Extracellular Vesicles (2018) 10,773 [DOI](#)
6. ★ **International Journal of Molecular Sciences** — International Journal of Molecular Sciences (2024) 10,235 [DOI](#)
7. ★ **The basics of epithelial-mesenchymal transition** — Journal of Clinical Investigation (2009) 9,989 [DOI](#)
8. ★ **Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria** — Science (2004) 9,832 [DOI](#)
9. ★ **The biology function and biomedical applications of exosomes** — Science (2020) 9,796 [DOI](#)
10. ★ **Copper-Zinc Superoxide Dismutase (SOD1) Is Released by Microglial Cells and Confers Neuroprotection against 6-OHDA Neurotoxicity** — Neurosignals (2012) 9,015 [DOI](#)
11. ★ **Free Radicals in Biology and Medicine** — Oxford University Press eBooks (2015) 8,772 [DOI](#)
12. ★ **Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends** — The Journal of Cell Biology (2013) 7,913 [DOI](#)
13. ☆ **Polyphenols: food sources and bioavailability** — American Journal of Clinical Nutrition (2004) 7,870 [DOI](#)
14. ★ **Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods** — International Journal of Cancer (2018) 7,656 [DOI](#)
15. ★ **Specific Association of Human Telomerase Activity with Immortal Cells and Cancer** — Science (1994) 7,127 [DOI](#)
16. ★ **The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology** — Physiological Reviews (2007) 6,767 [DOI](#)
17. ★ **Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles** — Annual Review of Cell and Developmental Biology (2014) 6,059 [DOI](#)
18. ★ **Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal** — Oxidative Medicine and Cellular Longevity (2014) 5,926 [DOI](#)
19. ★ **Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014** — Journal of Natural Products (2016) 5,780 [DOI](#)
20. ★ **Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions** — Journal of Extracellular Vesicles (2015) 5,761 [DOI](#)
21. ★ **Cancer statistics for the year 2020: An overview** — International Journal of Cancer (2021) 5,440 [DOI](#)
22. ★ **Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises** — Molecular Pharmaceutics (2007) 5,275 [DOI](#)
23. ★ **Extension of Life-Span by Introduction of Telomerase into Normal Human Cells** — Science (1998) 4,938 [DOI](#)
24. ★ **Cancer Chemopreventive Activity of Resveratrol, a Natural Product Derived from Grapes** — Science (1997) 4,906 [DOI](#)
25. ★ **Flavonoids: an overview** — Journal of Nutritional Science (2016) 4,850 [DOI](#)
26. ★ **Flavonoids as Antioxidants** — Journal of Natural Products (2000) 4,738 [DOI](#)
27. ★ **Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview** — The Scientific World JOURNAL (2013) 4,715 [DOI](#)
28. ★ **The Effect of Vitamin E and Beta Carotene on the Incidence of Lung Cancer and Other Cancers in Male Smokers** — New England Journal of Medicine (1994) 4,712 [DOI](#)
29. ★ **Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease** — Journal of Cellular Physiology (2018) 4,692 [DOI](#)
30. ★ **Role of Nrf2 in Oxidative Stress and Toxicity** — The Annual Review of Pharmacology and Toxicology (2013) 4,613 [DOI](#)

Axe 2 — Microenvironnement tumoral

1,644 articles-sources · 12 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 1644 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Microenvironnement tumoral ». Les clusters révèlent 12 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (2,043 articles) — Ce cluster réunit des travaux fondateurs qui définissent le cadre conceptuel de la biologie du cancer et ses applications aux glioblastomes. Le socle théorique repose sur la définition des propriétés fondamentales des cellules cancéreuses — les « hallmarks » — incluant la prolifération soutenue, l'évasion immunitaire et l'angiogenèse . Ces capacités s'inscrivent dans un reprogrammage métabolique dont les bases remontent à l'effet Warburg , désormais relié à la signalisation mTOR qui contrôle croissance et métabolisme cellulaires . **Mécanismes biologiques fondamentaux du cancer et du microenvironnement tumoral : des hallmarks aux cibles thérapeutiques dans les tumeurs cérébrales**

Cluster 1 (1,673 articles) — Ce cluster rassemble des articles qui forment le socle référentiel de la recherche oncologique contemporaine, articulé autour de trois axes majeurs. Le premier axe concerne la surveillance épidémiologique mondiale du cancer, avec les estimations successives du programme GLOBOCAN documentant l'incidence et la mortalité pour 36 cancers dans 185 pays , complétées par les rapports annuels de l'American Cancer Society sur la population américaine . Ces données constituent le cadre statistique indispensable justifiant la recherche sur les gliomes et autres tumeurs solides. **Épidémiologie globale du cancer, classification et traitement des glioblastomes, et émergence de l'immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire dans les tumeurs solides.**

Cluster 2 (1,284 articles) — Ce cluster réunit des articles couvrant plusieurs axes convergents autour de la communication intercellulaire, des mécanismes de survie/mort cellulaire et des stratégies thérapeutiques innovantes, avec une application transversale en oncologie et en neurosciences. Un premier axe majeur concerne les vésicules extracellulaires (VE) et les exosomes, depuis leur biogenèse et caractérisation jusqu'à leurs fonctions physiologiques et pathologiques . Les directives MISEV2018 ont standardisé la recherche dans ce domaine, tandis que les travaux fondateurs de Théry et Raposo ont établi les protocoles d'isolement et la classification des VE . **Vésicules extracellulaires, nanoparticules et mécanismes moléculaires de communication intercellulaire : applications en neuropathologie, cancer et systèmes de délivrance thérapeutique.**

Cluster 1 (738 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'application de la curcumine dans le traitement des gliomes, particulièrement via des approches nanotechnologiques pour franchir la barrière hémato-encéphalique. Les approches méthodologiques dominantes incluent le développement de nanocarriers ciblés pour améliorer la biodisponibilité de la curcumine, l'étude des modèles tumoraux in vitro sophistiqués, et l'analyse des voies de signalisation comme STAT3 dans le microenvironnement tumoral. Les résultats récents révèlent que la curcumine module efficacement l'angiogenèse via l'inhibition des métalloprotéases matricielles et cible les cellules souches de glioblastome résistantes. **Curcumine et microenvironnement tumoral cérébral**

Cluster 2 (393 articles) — Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques innovantes combinant la nanotechnologie et la pharmacologie pour surmonter les barrières thérapeutiques du glioblastome. Les stratégies dominantes incluent le développement de systèmes de nanoparticules (liposomes, polymères conjugués, nanoparticules d'oxyde de fer), l'ingénierie de la délivrance trans-barrière hémato-encéphalique, et le ciblage spécifique des cellules souches de glioblastome via des ligands comme le

cetuximab. Les résultats récents révèlent des mécanismes sophistiqués de résistance au témozolomide impliquant l'autophagie, l'identification du rôle des interleukines dans la physiopathologie du microenvironnement tumoral, et l'utilisation de composés naturels (curcumine, resvératrol) comme agents thérapeutiques neuroprotecteurs. **Nanodelivery Strategies for Glioblastoma Therapeutic Barriers**

Cluster 3 (287 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'ingénierie et l'optimisation des vésicules extracellulaires (VE), particulièrement les exosomes, comme vecteurs thérapeutiques contre le cancer. Les approches méthodologiques dominantes incluent la modification de surface des exosomes, le chargement contrôlé de cargaisons thérapeutiques (ARN, protéines, médicaments), et le développement de stratégies de ciblage spécifique des tumeurs. Les résultats récents révèlent que les exosomes ingénierés surpassent les vecteurs synthétiques par leur biocompatibilité naturelle et leur capacité à franchir les barrières biologiques.

Vésicules Extracellulaires Ingénierées pour Thérapie Anticancéreuse

6 micro-clusters complètent le panorama : Métabolisme du Fer et Mort Cellulaire Programmée Anticancer (58 articles), Aquaporines comme cibles thérapeutiques anticancéreuses émergentes (6 articles), Formulations Polymériques pour Délivrance Thérapeutique Nanométrique (4 articles), Régulation microRNA-RECK dans l'oncogenèse et l'inflammation (4 articles), uPAR comme Cible Thérapeutique Sélective Anticancéreuse (3 articles).

CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les guidelines MISEV2018 ont standardisé la caractérisation des vésicules extracellulaires mais les études sur exosomes chargés en curcumine utilisent majoritairement des protocoles pré-2018 non conformes, créant un déficit de reproductibilité et de comparabilité des données pharmacocinétiques dans le microenvironnement du glioblastome.

Tension mécanistique non résolue : Le cluster documente simultanément les fibroblastes associés au carcinome (CAFs) comme promoteurs tumoraux et les exosomes comme vecteurs thérapeutiques, mais l'impact des exosomes chargés en curcumine sur la reprogrammation des CAFs du microenvironnement cérébral reste indéterminé, avec un risque de co-optation vésiculaire par le stroma tumoral.

Signal faible émergent : Trois publications récentes suggèrent que le métabolisme lactatique tumoral modifie la biodistribution des nanocarriers, mais cette interaction lactate-nanodelivery n'est pas intégrée dans les stratégies de formulation de curcumine pour le glioblastome hypoxique.

QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Comment le gradient lactatique du microenvironnement hypoxique du glioblastome influence-t-il la capture cellulaire et l'efficacité thérapeutique des exosomes ingénierés chargés en curcumine, et peut-on exploiter ce métabolisme pour un ciblage préférentiel des niches de cellules souches tumorales?

Justification — Le corpus établit le lactate comme molécule de signalisation orchestrant la résistance thérapeutique et l'hypoxie comme régulateur de l'échappement immunitaire. Parallèlement, les exosomes ingénierés émergent comme vecteurs prometteurs franchissant la barrière hémato-encéphalique. L'absence totale d'études intégrant métabolisme lactatique et pharmacocinétique des nanovésicules représente un angle mort critique pour l'optimisation des thérapies ciblant le microenvironnement tumoral cérébral.

Originalité — Cette question introduit le concept de 'lactate-responsive delivery' dans la nanomédecine des tumeurs cérébrales. Elle propose d'exploiter une caractéristique métabolique intrinsèque du glioblastome comme stratégie de ciblage plutôt que de la contourner, inversant le paradigme thérapeutique actuel.

Méthode — Étude préclinique combinant modèles in vitro 3D (sphéroïdes de glioblastome sous normoxie/hypoxie avec

gradients lactate contrôlés) et modèle orthotopique murin. N=8 souris/groupe, 4 groupes. Exosomes-curcumine marqués (DiR) avec/sans pré-conditionnement lactate. Mesures: biodistribution (imagerie IVIS), pénétration tumorale (microscopie confocale), efficacité (survie, volume tumoral IRM). Durée: 24 mois.

Sur 23 articles du corpus traitant du métabolisme lactatique tumoral et 18 articles sur les systèmes de nanodelivery, exactement 0 article examine l'interaction entre acidose lactique et capture cellulaire des vésicules extracellulaires thérapeutiques.

Extracellular Vesicles Lactic Acid Tumor Microenvironment Glioblastoma Drug Delivery Systems Hypoxia, Tumor Curcumin

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 1644 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 2043 articles dans le réseau**Mécanismes biologiques fondamentaux du cancer et du microenvironnement tumoral : des hallmarks aux cibles thérapeutiques dans les tumeurs cérébrales**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes biologiques fondamentaux du cancer et du microenvironnement tumoral : des hallmarks aux cibles thérapeutiques dans les tumeurs cérébrales

Ce cluster réunit des travaux fondateurs qui définissent le cadre conceptuel de la biologie du cancer et ses applications aux glioblastomes. Le socle théorique repose sur la définition des propriétés fondamentales des cellules cancéreuses — les « hallmarks » — incluant la prolifération soutenue, l'évasion immunitaire et l'angiogenèse [1,4]. Ces capacités s'inscrivent dans un reprogrammage métabolique dont les bases remontent à l'effet Warburg [11], désormais relié à la signalisation mTOR qui contrôle croissance et métabolisme cellulaires [22].

L'angiogenèse tumorale, médiée principalement par la voie VEGF/VEGFR [17], constitue un mécanisme critique de progression tumorale, notamment dans les glioblastomes hautement vascularisés [18]. Le microenvironnement tumoral (TME) joue un rôle central : l'inflammation chronique favorise l'initiation et la progression tumorales [8,13,14], orchestrée par des macrophages au spectre d'activation complexe [19] et régulée par les interactions entre cellules tumorales et stroma [25]. Les vésicules extracellulaires et exosomes permettent un transfert intercellulaire d'ARNm et de microARN [12,23], ces derniers constituant des régulateurs post-transcriptionnels majeurs [2].

La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) confère aux cellules tumorales des propriétés de cellules souches [15,20,24], un phénomène particulièrement pertinent pour les cellules souches de glioblastome identifiées comme initiatrices de tumeurs cérébrales [28]. Le sous-typage génomique du glioblastome a révélé des altérations distinctes dans PDGFRA, IDH1, EGFR et NF1 [27], guidant les stratégies thérapeutiques au-delà du protocole standard radiothérapie-témzolomide [26]. L'immunothérapie par blocage des points de contrôle immunitaires représente une avancée majeure [10].

Les mécanismes de mort cellulaire se sont diversifiés avec la découverte de la ferroptose, forme de mort fer-dépendante non apoptotique [7], régulée par GPX4 [29] et connectant métabolisme, biologie redox et pathologie [30]. Les nanotransporteurs ouvrent des perspectives pour le ciblage thérapeutique cérébral [21], tandis que les cellules souches mésenchymateuses [6] et pluripotentes induites [5] offrent des outils de médecine régénérative et de modélisation tumorale.

- [1] Hanahan & Weinberg (2011) : Actualisation définitive des hallmarks du cancer intégrant le microenvironnement, le métabolisme et l'évasion immunitaire — cadre conceptuel dominant de toute la biologie tumorale contemporaine.

- [4] Hanahan & Weinberg (2000) : Article fondateur original établissant les six propriétés acquises des cellules cancéreuses, socle sur lequel toute la recherche du cluster se construit.

- [28] Singh et al. (2004) : Première identification de cellules initiatrices de tumeurs cérébrales humaines, démontrant l'existence de cellules souches de glioblastome et fondant le paradigme hiérarchique tumoral cérébral.

- [27] Verhaak et al. (2010) : Classification génomique intégrée du glioblastome en sous-types moléculaires cliniquement pertinents, transformant l'approche diagnostique et thérapeutique.

- [26] Stupp et al. (2009) : Analyse à 5 ans de l'essai EORTC-NCIC établissant le standard thérapeutique radiothérapie-témzolomide pour le glioblastome, référence incontournable en neuro-oncologie.

- [7] Dixon et al. (2012) : Découverte de la ferroptose comme nouveau mécanisme de mort cellulaire, ouvrant un champ thérapeutique entier pour les tumeurs résistantes à l'apoptose.

- [8] Coussens & Werb (2002) : Démonstration pionnière du lien causal inflammation-cancer, fondement des recherches sur le

microenvironnement inflammatoire tumoral.

- [17] Ferrara et al. (2003) : Caractérisation complète de la biologie VEGF/récepteurs, base scientifique des thérapies anti-angiogéniques comme le bevacizumab utilisé dans le glioblastome.

L'évolution chronologique révèle trois vagues distinctes :

Période fondatrice (2000-2004) : Établissement des cadres conceptuels avec les hallmarks du cancer [4], le lien inflammation-cancer [8], la biologie de l'angiogenèse [17,18], la hiérarchie des cellules souches cancéreuses [16] et l'identification des cellules souches de glioblastome [28].

Période de mécanismes (2006-2012) : Approfondissement des voies moléculaires — EMT et propriétés souches [15,20], microenvironnement inflammatoire [13,14,19], exosomes comme médiateurs intercellulaires [12], signalisation mTOR [22]. Émergence de nouveaux paradigmes avec la ferroptose [7] et l'immunothérapie par checkpoints [10]. Actualisation des hallmarks intégrant ces avancées [1].

Virage récent (2013-2018) : Triple inflexion vers (i) la régulation fine du microenvironnement [25], (ii) la ferroptose comme cible thérapeutique avec GPX4 [29,30], et (iii) les vésicules extracellulaires comme vecteurs de communication tumorale [23]. Ce virage traduit un passage d'une vision cellule-centrée à une vision écosystémique de la tumeur, avec un intérêt croissant pour les mécanismes de mort cellulaire non apoptotiques et les nanovecteurs thérapeutiques [21].

Hétérogénéité tumorale et classification : La classification moléculaire du glioblastome [27] a révélé une hétérogénéité intra-tumorale majeure remettant en question la pertinence des sous-types pour guider le traitement, alors que le bénéfice du standard thérapeutique reste limité à long terme [26].

Cellules souches cancéreuses vs plasticité : La tension entre le modèle hiérarchique des cellules initiatrices de tumeurs [28,16] et la plasticité induite par l'EMT [20,24] reste non résolue — l'EMT générant des cellules aux propriétés souches brouille la distinction entre cellules souches intrinsèques et phénotypes acquis [15,20].

Ferroptose : promesse thérapeutique vs traduction clinique : Malgré la caractérisation détaillée de la ferroptose [7,29,30], le gap entre la biologie moléculaire et l'application clinique dans le glioblastome reste considérable, notamment concernant la traversée de la barrière hémato-encéphalique et la spécificité tumorale.

Immunothérapie dans le glioblastome : Bien que le blocage des checkpoints immunitaires représente une révolution en oncologie [10], son efficacité dans les glioblastomes reste décevante, en raison du microenvironnement immunosuppresseur cérébral et de la barrière hémato-encéphalique — un gap important entre les concepts généraux d'immuno-oncologie [10,14] et la réalité neuro-oncologique.

Nanomédecine et traduction clinique : Les nanotransporteurs [21] sont présentés comme solution au ciblage cérébral, mais l'écart entre les résultats précliniques et les essais cliniques demeure un problème structurel, insuffisamment abordé dans ce corpus. De même, le rôle des exosomes [12,23] comme vecteurs thérapeutiques ou biomarqueurs dans le glioblastome nécessite une validation clinique rigoureuse.

Absence notable : Le cluster, bien que centré sur la recherche « curcumin glioma », ne contient aucun article spécifiquement dédié à la curcumine parmi les 30 plus cités, suggérant que ce champ repose sur des fondements biologiques généraux sans corpus fondateur propre de haute citation, révélant une fragmentation entre la biologie fondamentale et la recherche translationnelle sur les composés naturels.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★  **Hallmarks of Cancer: The Next Generation** — Cell (2011) 65,515 [DOI](#)
2. ☆  **MicroRNAs** — Cell (2004) 34,634 [DOI](#)
3. ★  **Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012** — International Journal of Cancer (2014) 28,930 [DOI](#)
4. ☆  **The Hallmarks of Cancer** — Cell (2000) 28,361 [DOI](#)

5. ☆  **Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors** — Cell (2006) 26,259 [DOI](#)
6. ☆ **Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement** — Cytotherapy (2006) 17,480 [DOI](#)
7. ☆  **Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death** — Cell (2012) 17,159 [DOI](#)
8. ☆  **Inflammation and cancer** — Nature (2002) 14,979 [DOI](#)
9. ☆  **The Hallmarks of Aging** — Cell (2013) 14,440 [DOI](#)
10. ☆  **The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy** — Nature reviews. Cancer (2012) 13,521 [DOI](#)
11. ★ **On the Origin of Cancer Cells** — Science (1956) 13,121 [DOI](#)
12. ☆  **Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells** — Nature Cell Biology (2007) 12,655 [DOI](#)
13. ☆  **Cancer-related inflammation** — Nature (2008) 11,147 [DOI](#)
14. ☆  **Immunity, Inflammation, and Cancer** — Cell (2010) 10,540 [DOI](#)
15. ☆  **Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease** — Cell (2009) 9,864 [DOI](#)
16. ☆  **Stem cells, cancer, and cancer stem cells** — Nature (2001) 9,675 [DOI](#)
17. ☆ **The biology of VEGF and its receptors** — Nature Medicine (2003) 9,509 [DOI](#)
18. ☆ **Angiogenesis in cancer and other diseases** — Nature (2000) 8,964 [DOI](#)
19. ☆  **Exploring the full spectrum of macrophage activation** — Nature reviews. Immunology (2008) 8,948 [DOI](#)
20. ☆  **The Epithelial-Mesenchymal Transition Generates Cells with Properties of Stem Cells** — Cell (2008) 8,661 [DOI](#)
21. ☆ **Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy** — Nature Nanotechnology (2007) 8,466 [DOI](#)
22. ☆  **mTOR Signaling in Growth Control and Disease** — Cell (2012) 8,349 [DOI](#)
23. ☆  **Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles** — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2018) 8,069 [DOI](#)
24. ☆  **Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition** — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2014) 8,032 [DOI](#)
25. ☆  **Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis** — Nature Medicine (2013) 7,941 [DOI](#)
26. ☆ **Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial** — The Lancet Oncology (2009) 7,687 [DOI](#)
27. ☆  **Integrated Genomic Analysis Identifies Clinically Relevant Subtypes of Glioblastoma Characterized by Abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1** — Cancer Cell (2010) 7,634 [DOI](#)
28. ☆ **Identification of human brain tumour initiating cells** — Nature (2004) 7,347 [DOI](#)
29. ☆  **Regulation of Ferroptotic Cancer Cell Death by GPX4** — Cell (2014) 7,162 [DOI](#)
30. ☆  **Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease** — Cell (2017) 7,092 [DOI](#)

CLUSTER 1 1673 articles dans le réseau**Épidémiologie globale du cancer, classification et traitement des glioblastomes, et émergence de l'immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire dans les tumeurs solides.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Épidémiologie globale du cancer, classification et traitement des glioblastomes, et émergence de l'immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire dans les tumeurs solides.

Ce cluster rassemble des articles qui forment le socle référentiel de la recherche oncologique contemporaine, articulé autour de trois axes majeurs. Le premier axe concerne la **surveillance épidémiologique mondiale du cancer**, avec les estimations successives du programme GLOBOCAN documentant l'incidence et la mortalité pour 36 cancers dans 185 pays [1,2,7,28], complétées par les rapports annuels de l'American Cancer Society sur la population américaine [4,6,8,9,10,24]. Ces données constituent le cadre statistique indispensable justifiant la recherche sur les gliomes et autres tumeurs solides.

Le deuxième axe porte sur la **neuro-oncologie, en particulier le glioblastome**. Les classifications successives de l'OMS (2007, 2016, 2021) ont progressivement intégré les paramètres moléculaires pour définir les tumeurs du système nerveux central [12,16,21]. La caractérisation génomique du glioblastome par le TCGA a identifié les voies moléculaires clés de cette maladie [27], tandis que le registre CBTRUS a fourni les données épidémiologiques spécifiques aux tumeurs cérébrales [18]. Sur le plan thérapeutique, l'association radiothérapie-témzolomide a établi le standard de traitement [5], avec le statut de méthylation du promoteur MGMT comme biomarqueur prédictif majeur [29].

Le troisième axe concerne l'**immunothérapie et les thérapies ciblées** dans les tumeurs solides. Le blocage des points de contrôle PD-1/PD-L1 et CTLA-4 a révolutionné le traitement du mélanome [15,17,25] et s'étend au cancer du sein [3], au carcinome hépatocellulaire [30] et potentiellement aux gliomes. Les thérapies ciblant HER2 ont constitué un paradigme fondateur en oncologie de précision [19,20]. La biologie tumorale sous-jacente est éclairée par la compréhension de l'effet Warburg [11], du rôle de l'angiogenèse tumorale [23], des cellules souches cancéreuses [22] et des microARN circulants comme biomarqueurs [26]. L'outil cBioPortal facilite l'intégration de ces données génomiques [13].

- **[5]** Stupp et al. (2005) : Essai clinique pivot établissant le protocole radiothérapie + témozolomide comme standard de traitement du glioblastome nouvellement diagnostiqué, référence incontournable de toute recherche sur les gliomes.

- **[12]** Louis et al. (2016) : Classification OMS 2016 des tumeurs du SNC, première à intégrer systématiquement les paramètres moléculaires aux critères histologiques, transformant le diagnostic neuro-oncologique.

- **[23]** Folkman (1971) : Article fondateur du concept d'angiogenèse tumorale, posant les bases théoriques de toutes les stratégies anti-angiogéniques ultérieures, y compris dans les glioblastomes.

- **[27]** McLendon et al. (2008) : Caractérisation génomique complète du glioblastome par le TCGA, identifiant les gènes drivers et les voies de signalisation fondamentales (RTK/RAS/PI3K, p53, Rb).

- **[29]** Hegi et al. (2005) : Démonstration du rôle prédictif de la méthylation du promoteur MGMT dans la réponse au témozolomide, premier biomarqueur pharmacogénomique validé en neuro-oncologie.

- **[15]** Hodi et al. (2010) : Premier essai démontrant un bénéfice en survie globale d'un inhibiteur de point de contrôle (ipilimumab) dans le mélanome métastatique, inaugurant l'ère de l'immuno-oncologie moderne.

- **[22]** Al-Hajj et al. (2003) : Identification prospective des cellules souches cancéreuses dans le cancer du sein, concept désormais central dans la compréhension de la résistance thérapeutique des glioblastomes.

- **[1]** Sung et al. (2021) : Estimation GLOBOCAN 2020 la plus citée, fournissant le cadre épidémiologique de référence pour la recherche oncologique globale actuelle.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes. La **phase fondatrice (1971-2007)** a établi les concepts biologiques fondamentaux : angiogenèse tumorale [23], oncogènes HER2 [19], thérapies ciblées [20], cellules souches cancéreuses [22] et la première classification moléculaire des tumeurs cérébrales [16].

La **phase de génomique et de standards thérapeutiques (2005-2013)** a vu l'établissement du protocole Stupp [5], la découverte du biomarqueur MGMT [29], la caractérisation génomique du glioblastome [27], le développement des outils bio-informatiques comme cBioPortal [13] et la compréhension du métabolisme tumoral [11].

La **phase d'immunothérapie et de médecine de précision (2010-2024)** marque un virage récent majeur vers les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, passant de l'ipilimumab en monothérapie [15] aux anti-PD-1 [17], puis aux combinaisons [25], avec extension à de multiples indications : cancer du sein [3], carcinome hépatocellulaire [30]. Parallèlement, les classifications de l'OMS ont évolué vers une intégration moléculaire croissante [12,21]. On observe également une actualisation épidémiologique quasi-annuelle [1,2,4,6,7,8,9,10,24,28], reflétant la nécessité de données actualisées pour guider la recherche.

Le virage le plus notable est la **convergence entre immunothérapie et neuro-oncologie**, suggérant que les inhibiteurs de points de contrôle, initialement développés pour le mélanome, sont désormais explorés dans le microenvironnement tumoral des glioblastomes.

Efficacité limitée de l'immunothérapie dans les glioblastomes : Malgré les succès spectaculaires des anti-PD-1/PD-L1 dans le mélanome [15,17,25] et le carcinome hépatocellulaire [30], l'extrapolation aux gliomes reste problématique. Le microenvironnement immunosuppresseur cérébral et la barrière hémato-encéphalique constituent des obstacles majeurs, insuffisamment représentés dans ce cluster qui cite principalement des essais sur d'autres localisations tumorales.

Hétérogénéité du glioblastome et résistance thérapeutique : La caractérisation génomique [27] et la classification OMS [12,21] révèlent une hétérogénéité intratumorale considérable. Le bénéfice du témozolomide reste limité aux patients MGMT méthylés [29], laissant sans option thérapeutique efficace les patients non méthylés, qui représentent environ la moitié des cas [5,29].

Rôle des cellules souches cancéreuses : Bien que le concept soit établi dans le cancer du sein [22], la transposition aux cellules souches de glioblastome et leur rôle dans la résistance aux traitements et la récurrence restent un domaine activement débattu, avec un manque apparent d'articles spécifiques aux cellules souches de gliome dans les textes les plus cités de ce cluster.

Lacune sur les biomarqueurs circulants en neuro-oncologie : Les microARN circulants montrent un potentiel diagnostique [26], mais leur validation clinique spécifique pour le suivi des glioblastomes reste insuffisante.

Toxicités de l'immunothérapie : Les effets indésirables rénaux [14] et autres toxicités auto-immunes des inhibiteurs de points de contrôle constituent une préoccupation croissante, nécessitant un meilleur équilibre bénéfice-risque, particulièrement dans des indications où l'efficacité n'est pas encore démontrée comme les gliomes.

Disparités épidémiologiques : Les rapports GLOBOCAN [1,2,7] et les statistiques américaines [4,6,8,9,10,24] révèlent des disparités géographiques majeures, mais les essais thérapeutiques de référence proviennent majoritairement de populations occidentales, soulevant des questions de généralisabilité.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2021) 110,244 [DOI](#)
2. ★ **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2018) 87,250 [DOI](#)
3. ★ **PD-1 and PD-L1 Immune Checkpoint Blockade to Treat Breast Cancer** — Breast Care (2016) 30,895 [DOI](#)
4. ★ **Cancer statistics, 2020** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2020) 21,268 [DOI](#)
5. ★ **Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma** — New England Journal of Medicine (2005) 21,193 [DOI](#)
6. ★ **Cancer statistics, 2019** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2019) 20,859 [DOI](#)
7. ★ **Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2024) 20,225 [DOI](#)

8. ★  **Cancer statistics, 2022** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2022) 17,945 [DOI](#)
9. ★  **Cancer Statistics, 2021** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2021) 17,254 [DOI](#)
10. ★  **Cancer statistics, 2023** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2023) 16,219 [DOI](#)
11. ★  **Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation** — Science (2009) 15,752 [DOI](#)
12. ★  **The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary** — Acta Neuropathologica (2016) 15,696 [DOI](#)
13. ★  **Integrative Analysis of Complex Cancer Genomics and Clinical Profiles Using the cBioPortal** — Science Signaling (2013) 15,683 [DOI](#)
14. ★  **Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review** — American Journal of Nephrology (2017) 15,272 [DOI](#)
15. ★  **Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma** — New England Journal of Medicine (2010) 15,006 [DOI](#)
16. ★  **The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System** (2007) 13,880
17. ★  **Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer** — New England Journal of Medicine (2012) 12,500 [DOI](#)
18. ★  **CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010** — Neuro-Oncology (2013) 12,080 [DOI](#)
19. ★  **Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/*neu* Oncogene** — Science (1987) 11,671 [DOI](#)
20. ★  **Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2** — New England Journal of Medicine (2001) 11,426 [DOI](#)
21. ★  **The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary** — Neuro-Oncology (2021) 10,987 [DOI](#)
22. ★  **Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2003) 10,320 [DOI](#)
23. ★  **Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications** — New England Journal of Medicine (1971) 10,084 [DOI](#)
24. ★  **Cancer statistics, 2024** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2024) 8,434 [DOI](#)
25. ★  **Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma** — New England Journal of Medicine (2015) 8,027 [DOI](#)
26. ★  **Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2008) 7,884 [DOI](#)
27. ★  **Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways** — Nature (2008) 7,710 [DOI](#)
28. ★  **Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods** — International Journal of Cancer (2018) 7,656 [DOI](#)
29. ★  ***MGMT* Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma** — New England Journal of Medicine (2005) 7,142 [DOI](#)
30. ★  **Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma** — New England Journal of Medicine (2020) 6,857 [DOI](#)

CLUSTER 2 1284 articles dans le réseau**Vésicules extracellulaires, nanoparticules et mécanismes moléculaires de communication intercellulaire : applications en neuropathologie, cancer et systèmes de délivrance thérapeutique.**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Vésicules extracellulaires, nanoparticules et mécanismes moléculaires de communication intercellulaire : applications en neuropathologie, cancer et systèmes de délivrance thérapeutique.

Ce cluster réunit des articles couvrant plusieurs axes convergents autour de la communication intercellulaire, des mécanismes de survie/mort cellulaire et des stratégies thérapeutiques innovantes, avec une application transversale en oncologie et en neurosciences.

Un premier axe majeur concerne les **vésicules extracellulaires (VE) et les exosomes**, depuis leur biogenèse et caractérisation [6,14,21,24] jusqu'à leurs fonctions physiologiques et pathologiques [10,23]. Les directives MISEV2018 [6] ont standardisé la recherche dans ce domaine, tandis que les travaux fondateurs de Théry et Raposo ont établi les protocoles d'isolement [24] et la classification des VE [14]. Ces vésicules constituent des vecteurs de communication intercellulaire transférant protéines, lipides et ARN [10,23].

Un deuxième axe porte sur les **mécanismes moléculaires fondamentaux** impliqués dans la pathogenèse tumorale et neurodégénérative. La transition épithélio-mésenchymateuse [8], la signalisation NF-κB [15], la voie PI3K [25] et la régulation par HIF-1 en condition hypoxique [19] sont des mécanismes clés du microenvironnement tumoral. Les caractéristiques du cancer ont été récemment actualisées par Hanahan [13], intégrant de nouvelles dimensions. L'apoptose [4] et l'autophagie [2,28] représentent des processus de mort cellulaire programmée essentiels en contexte gliomateux et neurodégénératif.

Un troisième axe concerne les **approches thérapeutiques et nanotechnologiques**. La curcumine, malgré ses propriétés anti-inflammatoires et anti-angiogéniques prometteuses, souffre d'une biodisponibilité limitée [27]. Les nanoparticules offrent des solutions de vectorisation [17,29], tandis que les technologies CRISPR-Cas9 [1,11] et SELEX [7] ouvrent des perspectives d'ingénierie moléculaire. Les pathologies neurodégénératives comme Parkinson [22,30] et les mécanismes de clairance cérébrale via le système glymphatique [26] complètent ce panorama. La neuroprotection microgliale [12] et la polarisation macrophagique [18] soulignent l'importance du microenvironnement immunitaire. Enfin, les produits naturels demeurent une source majeure de médicaments approuvés [20].

- **[6]** — Les directives MISEV2018 constituent le cadre normatif international pour l'étude des vésicules extracellulaires, standardisant nomenclature, isolement et caractérisation, ce qui en fait la référence méthodologique incontournable du domaine.

- **[10]** — Kalluri et LeBleu offrent une synthèse exhaustive de la biologie des exosomes (biogenèse, sécrétion, communication intercellulaire), établissant le socle conceptuel pour les applications biomédicales des VE.

- **[1]** — L'article fondateur de Jinek et al. décrivant le système CRISPR-Cas9 comme endonucléase programmable a révolutionné l'ingénierie génomique, ouvrant des applications thérapeutiques directes contre le glioblastome et d'autres cancers.

- **[27]** — Anand et al. documentent de manière critique les problèmes de biodisponibilité de la curcumine et les stratégies pour les surmonter, ce qui est directement central à la thématique de recherche initiale sur curcumine et gliome.

- **[13]** — La mise à jour 2022 des hallmarks du cancer par Hanahan intègre de nouvelles dimensions (plasticité phénotypique, reprogrammation épigénétique, microbiome), fournissant le cadre conceptuel contemporain de l'oncologie.

- **[19]** — Wang et Semenza identifient HIF-1 comme hétérodimère régulé par la tension en O₂, mécanisme fondamental de l'angiogenèse tumorale et de l'adaptation hypoxique du glioblastome.

- **[26]** — Iliff et al. décrivent le système paravasculaire de clairance cérébrale (glymphatique), mécanisme essentiel pour

comprendre le transport moléculaire à travers la barrière hémato-encéphalique.

- [4] — La revue exhaustive d'Elmore sur l'apoptose constitue une référence fondamentale sur les mécanismes de mort cellulaire programmée, transversale à l'oncologie et à la neurodégénérescence.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1990-2007) : Établissement des mécanismes moléculaires fondamentaux — SELEX pour les aptamères [7], découverte de HIF-1 [19], voie PI3K [25], pièges extracellulaires des neutrophiles [9], protocoles d'isolement des exosomes [24], apoptose [4], et premières caractérisations de la biodisponibilité de la curcumine [27]. Les travaux sur l'internalisation des nanoparticules d'or [29] posent les bases de la nano-vectorisation.

Phase de structuration (2009-2016) : Convergence vers la communication intercellulaire via les VE [14,21,23], la transition épithélio-mésenchymateuse [8], la polarisation macrophagique [18] et l'édition génomique CRISPR [1,11]. Les maladies neurodégénératives (Parkinson) sont systématisées [22]. Le système glymphatique est découvert [26], transformant la compréhension de la barrière hémato-encéphalique.

Phase de maturation et intégration (2017-2022) : Un virage récent est notable vers la standardisation (MISEV2018 [6]), l'actualisation conceptuelle des hallmarks du cancer [13], l'approfondissement de la signalisation NF-κB [15], et les synthèses intégratives sur les exosomes [10] et les produits naturels [20]. Les nanoparticules sont systématisées [17]. L'apparition du vaccin ARNm [3] témoigne de la convergence entre nanotechnologies lipidiques (liposomes/VE) et thérapeutique, pertinente pour la vectorisation cérébrale.

Hétérogénéité terminologique et méthodologique des VE : Malgré les efforts de standardisation [6], la distinction entre exosomes, microvésicules et autres sous-types reste problématique [14,21,23]. Les protocoles d'isolement varient considérablement [24], compromettant la reproductibilité inter-études.

Biodisponibilité de la curcumine : Le paradoxe entre les propriétés pharmacologiques remarquables in vitro et la faible biodisponibilité in vivo [27] reste un obstacle majeur non résolu. Le cluster ne contient qu'un seul article directement consacré à la curcumine, suggérant un **gap significatif** entre la requête initiale (curcumine/gliome) et le contenu réel du cluster, davantage orienté vers les mécanismes généraux.

Mécanismes de franchissement de la BHE : Bien que le système glymphatique [26] et les nanoparticules [17,29] soient documentés, l'articulation entre VE, nanoformulations de curcumine et passage effectif de la barrière hémato-encéphalique reste insuffisamment explorée dans ce cluster.

Traduction clinique : Un décalage persiste entre les avancées mécanistiques fondamentales [4,8,13,15,19] et les applications thérapeutiques concrètes pour le glioblastome. Le cluster est dominé par des revues et des études fondamentales, avec peu de données d'essais cliniques (exception : [3] pour le vaccin COVID, non directement transposable).

Rôle des cellules souches de glioblastome : Malgré la présence de ce terme dans la requête, aucun des 30 articles les plus cités ne traite spécifiquement des cellules souches de glioblastome, ce qui constitue une lacune notable et suggère que cette thématique est portée par des articles de moindre citation dans le cluster.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity** — Science (2012) 16,882 [DOI](#)
2. ★ **Repertoires of Autophagy in the Pathogenesis of Ocular Diseases** — Cellular Physiology and Biochemistry (2015) 16,333 [DOI](#)
3. ★ **Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine** — New England Journal of Medicine (2020) 15,239 [DOI](#)
4. ★ **Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death** — Toxicologic Pathology (2007) 13,381 [DOI](#)
5. ☆ **Ultrastructural Characterization of the Lower Motor System in a Mouse Model of Krabbe Disease** — Scientific Reports (2016) 13,251 [DOI](#)
6. ★ **Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines** — Journal of Extracellular Vesicles (2018) 10,773 [DOI](#)

7. ★ **Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment: RNA Ligands to Bacteriophage T4 DNA Polymerase** — Science (1990) 10,243 [DOI](#)
8. ★ **The basics of epithelial-mesenchymal transition** — Journal of Clinical Investigation (2009) 9,989 [DOI](#)
9. ★ **Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria** — Science (2004) 9,832 [DOI](#)
10. ★ **The biology function and biomedical applications of exosomes** — Science (2020) 9,796 [DOI](#)
11. ★ **RNA-Guided Human Genome Engineering via Cas9** — Science (2013) 9,281 [DOI](#)
12. ★ **Copper-Zinc Superoxide Dismutase (SOD1) Is Released by Microglial Cells and Confers Neuroprotection against 6-OHDA Neurotoxicity** — Neurosignals (2012) 9,015 [DOI](#)
13. ★ **Hallmarks of Cancer: New Dimensions** — Cancer Discovery (2022) 8,525 [DOI](#)
14. ★ **Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends** — The Journal of Cell Biology (2013) 7,913 [DOI](#)
15. ★ **NF- κ B signaling in inflammation** — Signal Transduction and Targeted Therapy (2017) 7,810 [DOI](#)
16. ★ **Molecular Mechanisms of Stress-Responsive Changes in Collagen and Elastin Networks in Skin** — Skin Pharmacology and Physiology (2016) 7,301 [DOI](#)
17. ★ **Nanoparticles: Properties, applications and toxicities** — Arabian Journal of Chemistry (2017) 6,609 [DOI](#)
18. ★ **Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas** — Journal of Clinical Investigation (2012) 6,246 [DOI](#)
19. ★ **Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension.** — Proceedings of the National Academy of Sciences (1995) 6,165 [DOI](#)
20. ★ **Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019** — Journal of Natural Products (2020) 6,161 [DOI](#)
21. ★ **Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles** — Annual Review of Cell and Developmental Biology (2014) 6,059 [DOI](#)
22. ☆ **Parkinson's disease** — The Lancet (2015) 5,782 [DOI](#)
23. ★ **Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions** — Journal of Extracellular Vesicles (2015) 5,761 [DOI](#)
24. ★ **Isolation and Characterization of Exosomes from Cell Culture Supernatants and Biological Fluids** — Current Protocols in Cell Biology (2006) 5,694 [DOI](#)
25. ★ **The Phosphoinositide 3-Kinase Pathway** — Science (2002) 5,560 [DOI](#)
26. ★ **A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β** — Science Translational Medicine (2012) 5,309 [DOI](#)
27. ★ **Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises** — Molecular Pharmaceutics (2007) 5,275 [DOI](#)
28. ★ **Induction of the Vitamin D Receptor Attenuates Autophagy Dysfunction-Mediated Cell Death Following Traumatic Brain Injury.** — PubMed (2017) 5,188 [DOI](#)
29. ★ **Determining the Size and Shape Dependence of Gold Nanoparticle Uptake into Mammalian Cells** — Nano Letters (2006) 4,816 [DOI](#)
30. ☆ **Parkinson disease** — Nature Reviews Disease Primers (2017) 4,724 [DOI](#)

Axe 3 — Biomarqueurs et essais cliniques

2,008 articles-sources · 13 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 2008 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Biomarqueurs et essais cliniques ». Les clusters révèlent 13 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (1,882 articles) — Ce cluster réunit les textes canoniques de la biologie du cancer autour desquels gravitent les recherches sur le glioblastome et les stratégies thérapeutiques, incluant la curcumine. Le cadre conceptuel dominant est fourni par les « hallmarks of cancer », qui définissent les capacités biologiques acquises par les cellules tumorales : prolifération soutenue, évasion de la suppression de croissance, résistance à l'apoptose, immortalité répllicative, angiogenèse et invasion . L'apoptose, décrite initialement comme un phénomène fondamental de la cinétique tissulaire , et la reprogrammation métabolique décrite par Warburg constituent des piliers historiques de ce cadre. **Mécanismes biologiques fondamentaux de la cancérogenèse et cibles thérapeutiques : des hallmarks du cancer aux stratégies émergentes appliquées aux tumeurs cérébrales et solides.**

Cluster 1 (1,758 articles) — Ce cluster rassemble les références fondamentales qui structurent la littérature oncologique contemporaine, servant de socle citationnel aux études sur le glioblastome et d'autres cancers. Le premier pilier est constitué par les estimations successives de l'incidence et de la mortalité du cancer au niveau mondial, depuis GLOBOCAN 2008 jusqu'aux éditions 2012 , 2018 , 2020 et 2022 , complétées par les rapports annuels américains de l'American Cancer Society [6,8,10,12-15] et les statistiques chinoises . Ces travaux documentent l'augmentation continue du fardeau mondial du cancer, liée au vieillissement démographique et aux facteurs de risque comportementaux [1-3]. **Période 2001-2008 : Fondations thérapeutiques ciblées.**

Cluster 2 (1,360 articles) — Ce cluster rassemble des travaux fondamentaux couvrant plusieurs axes interconnectés de la biologie cellulaire et moléculaire moderne, unis par la compréhension des mécanismes de communication intercellulaire, de régulation de l'homéostasie cellulaire et de leur dérégulation pathologique, notamment dans le cancer et les maladies neurodégénératives. Un premier axe majeur concerne les vésicules extracellulaires (VE) et les exosomes, dont le rôle comme vecteurs de transfert d'ARNm et de microARN entre cellules a été démontré comme un mécanisme fondamental de communication génétique intercellulaire . La classification et les standards méthodologiques pour l'étude des VE ont été formalisés par les recommandations MISEV2018 , tandis que leur biogenèse, leurs fonctions biologiques et leurs applications biomédicales ont été extensivement caractérisées . **vésicules extracellulaires (VE) et les exosomes**

Cluster 1 (636 articles) — Ce front de recherche se caractérise par une approche méthodologique intégrative combinant l'analyse des voies de signalisation oncogènes (JAK/STAT, PI3K/AKT/mTOR, Wnt/ β -caténine), l'étude du microenvironnement tumoral et l'identification de biomarqueurs prédictifs. Les chercheurs utilisent des modèles précliniques sophistiqués pour tester des stratégies thérapeutiques multi-cibles, particulièrement dans le contexte des glioblastomes résistants. Les résultats récents révèlent l'importance critique des cellules souches cancéreuses et des fibroblastes associés aux carcinomes dans la progression tumorale. **Ciblage thérapeutique multi-voies dans les tumeurs cérébrales**

Cluster 2 (376 articles) — Ce front de recherche se concentre sur l'ingénierie de systèmes de délivrance de médicaments nanoparticulaires pour surmonter la barrière hémato-encéphalique et améliorer le traitement des glioblastomes. Les approches méthodologiques dominantes incluent le développement de nanoparticules polymériques fonctionnalisées, l'optimisation de stratégies de ciblage actif et passif via l'effet EPR, et l'ingénierie de surface pour faciliter le passage trans-barrière. Les résultats récents révèlent des avancées

significatives dans la compréhension des mécanismes de transport à travers la barrière hémato-encéphalique, avec des liposomes modifiés montrant une efficacité améliorée. **Nanoparticules thérapeutiques ciblées pour tumeurs cérébrales**

Cluster 3 (286 articles) — Ce front de recherche combine des approches méthodologiques diversifiées : développement de nanoformulations (liposomes, phytosomes) pour améliorer la biodisponibilité de la curcumine, études des mécanismes moléculaires ciblant la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), et investigations sur les voies de kinases impliquées dans la résistance thérapeutique. Les chercheurs explorent également les synergies entre médecines traditionnelles et thérapies modernes. Les résultats récents révèlent que la curcumine et autres phytoconstitués (quercétine, EGCG) modulent efficacement l'EMT, processus clé de l'invasion tumorale et de la chimiorésistance dans le glioblastome. **Curcumine et phytoconstitués contre le glioblastome**

7 micro-clusters complètent le panorama : Vésicules Extracellulaires Thérapeutiques en Oncologie (248 articles), Résistance thérapeutique et biomarqueurs dans le glioblastome (167 articles), Réorienter les traitements anticancer vers la modulation métabolique (164 articles), Sénescence thérapeutique et stratégies anti-âge en oncologie (72 articles), Aquaporines et Différences Sexuelles en Oncologie (8 articles).

CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : La classification OMS 2021 des tumeurs cérébrales intègre des paramètres moléculaires avancés (méthylation, fusions géniques), mais les essais cliniques de curcumine référencés utilisent des critères de stratification patients basés sur la classification 2016, empêchant l'identification de sous-populations moléculaires potentiellement répondeuses.

Tension mécanistique non résolue : Le corpus documente l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire dans plusieurs cancers solides mais leur échec relatif dans le glioblastome, alors que la curcumine est décrite comme immunomodulatrice - cette discordance suggère des interactions complexes curcumine-immunité tumorale non caractérisées.

Signal faible émergent : L'émergence des biomarqueurs circulants (exosomes tumoraux, ADN tumoral circulant) dans le suivi oncologique n'est pas exploitée pour le monitoring pharmacodynamique de la curcumine, malgré 4 articles établissant la faisabilité technique dans d'autres contextes tumoraux.

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 2008 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 1882 articles dans le réseau

Mécanismes biologiques fondamentaux de la cancérogenèse et cibles thérapeutiques : des hallmarks du cancer aux stratégies émergentes appliquées aux tumeurs cérébrales et solides.

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes biologiques fondamentaux de la cancérogenèse et cibles thérapeutiques : des hallmarks du cancer aux stratégies émergentes appliquées aux tumeurs cérébrales et solides.

Ce cluster réunit les textes canoniques de la biologie du cancer autour desquels gravitent les recherches sur le glioblastome et les stratégies thérapeutiques, incluant la curcumine. Le cadre conceptuel dominant est fourni par les « hallmarks of cancer », qui définissent les capacités biologiques acquises par les cellules tumorales : prolifération soutenue, évasion de la suppression de croissance, résistance à l'apoptose, immortalité répllicative, angiogenèse et invasion [1,4]. L'apoptose, décrite initialement comme un phénomène fondamental de la cinétique tissulaire [10], et la reprogrammation métabolique décrite par Warburg [15] constituent des piliers historiques de ce cadre.

L'angiogenèse tumorale, identifiée comme cible thérapeutique dès 1971 [21], a été approfondie par la caractérisation de VEGF et ses récepteurs [24] ainsi que par la description systématique de la néovascularisation pathologique [25]. La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) contribue à l'invasion et génère des cellules aux propriétés souches [22,26], rejoignant le concept de cellules souches cancéreuses [23] — particulièrement pertinent dans le glioblastome.

Le microenvironnement inflammatoire joue un rôle promoteur central [11,16,20], tandis que l'immunothérapie par blocage des points de contrôle immunitaires a transformé le paysage thérapeutique [14]. La signalisation mTOR [28], les mutations oncogéniques comme BRAF [19] et la régulation épigénétique [18] offrent des cibles moléculaires complémentaires. Les microARN émergent comme régulateurs post-transcriptionnels majeurs [2,6], et la ferroptose ouvre une voie non-apoptotique de mort cellulaire [8]. Le stress oxydatif et les radicaux libres fournissent un lien mécanistique avec les agents antioxydants comme la curcumine [13].

La classification OMS 2021 des tumeurs du système nerveux central intègre désormais des biomarqueurs moléculaires pour le diagnostic et le pronostic du glioblastome [17]. Les plateformes génomiques comme cBioPortal facilitent l'exploration de ces données [7]. Les nanocarriers offrent des solutions pour améliorer la biodisponibilité d'agents comme la curcumine à travers la barrière hémato-encéphalique [27], tandis que les vésicules extracellulaires émergent comme vecteurs et biomarqueurs [30].

- [1] Hanahan & Weinberg (2011) : Mise à jour définitive des hallmarks intégrant la reprogrammation métabolique et l'évasion immunitaire — cadre conceptuel universel pour toute recherche en oncologie, y compris le glioblastome.

- [4] Hanahan & Weinberg (2000) : Article fondateur originel définissant les six capacités biologiques des cellules cancéreuses, cité comme référence structurante de la discipline.

- [17] Louis et al. (2021) : Classification OMS 2021 des tumeurs du SNC, essentielle car elle intègre les marqueurs moléculaires (IDH, MGMT, 1p/19q) qui déterminent le diagnostic et le pronostic du glioblastome, directement pertinent pour les essais cliniques.

- [10] Kerr et al. (1972) : Texte séminal définissant l'apoptose, mécanisme clé ciblé par la curcumine dans les modèles de glioblastome.

- [14] Pardoll (2012) : Référence majeure sur le blocage des checkpoints immunitaires, stratégie thérapeutique activement explorée dans le glioblastome.

- [27] Peer et al. (2007) : Revue fondatrice sur les nanocarriers, directement pertinente pour résoudre le problème de biodisponibilité de la curcumine et de franchissement de la barrière hémato-encéphalique.

- [8] Dixon et al. (2012) : Description de la ferroptose comme mort cellulaire fer-dépendante, mécanisme émergent par lequel la

curcumine pourrait exercer ses effets anti-tumoraux.

- **[15]** Warburg (1956) : Texte historique sur le métabolisme glycolytique des cellules cancéreuses, fondement de la compréhension de la reprogrammation métabolique ciblée par la curcumine.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1956-2003) : Établissement des concepts fondamentaux — métabolisme tumoral [15], apoptose [10], angiogenèse [21,24,25], mutations oncogéniques [19], inflammation [11] et cellules souches cancéreuses [23]. Les hallmarks originaux [4] synthétisent cette période.

Phase de complexification moléculaire (2006-2013) : Émergence des microARN [2,6], de l'épigénétique [18], de l'EMT comme génératrice de stemness [22,26], de la signalisation mTOR [28], des radicaux libres [13] et de la ferroptose [8]. Les hallmarks révisés [1] et les hallmarks du vieillissement [12] élargissent le cadre. Les nanocarriers apparaissent comme solution translationnelle [27]. Les cellules souches pluripotentes induites [5] ouvrent de nouveaux modèles expérimentaux.

Phase translationnelle et intégrative (2012-2021) : Virage net vers l'immunothérapie [14], les plateformes de données génomiques [7], les vésicules extracellulaires comme biomarqueurs [30], et surtout l'intégration de la biologie moléculaire dans la nosologie clinique des tumeurs cérébrales [17]. Ce virage récent vers la médecine de précision en neuro-oncologie [17] et l'épidémiologie globale [3] reflète la maturation du champ vers les essais cliniques guidés par les biomarqueurs.

Hétérogénéité tumorale et modèle des hallmarks : Le cadre des hallmarks [1,4], bien qu'universellement cité, est critiqué pour sa simplification de l'hétérogénéité intra-tumorale, particulièrement prononcée dans le glioblastome. La classification OMS 2021 [17] tente d'y répondre par la stratification moléculaire, mais les sous-populations résistantes restent mal caractérisées.

Inflammation : promotrice ou suppressrice ? : Les rôles de l'inflammation dans le cancer [11,16,20] et l'efficacité des checkpoints immunitaires [14] créent une tension conceptuelle : le microenvironnement immunosuppresseur du glioblastome limite l'immunothérapie, contrairement aux succès observés dans d'autres tumeurs solides.

EMT et cellules souches : La relation entre EMT [22,26] et cellules souches cancéreuses [23] reste débattue — la plasticité cellulaire pourrait être bidirectionnelle, rendant le ciblage thérapeutique complexe.

Ferroptose versus apoptose : La coexistence de l'apoptose [10] et de la ferroptose [8] comme mécanismes de mort cellulaire soulève la question de la redondance ou de la complémentarité de ces voies dans la réponse à la curcumine.

Lacune majeure — biodisponibilité : Malgré les avancées sur les nanocarriers [27] et les vésicules extracellulaires [30], l'absence d'articles spécifiquement dédiés à la curcumine dans ce top 30 révèle un gap translationnel significatif : les mécanismes fondamentaux sont bien décrits, mais les preuves cliniques d'efficacité de la curcumine dans le glioblastome restent insuffisantes pour figurer parmi les textes les plus cités.

Lacune sur les biomarqueurs prédictifs : Bien que le cBioPortal [7] et la classification OMS [17] fournissent des outils, il manque des biomarqueurs validés pour prédire la réponse à la curcumine spécifiquement, constituant un frein majeur aux essais cliniques de phase avancée.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- | | |
|--|--|
| 1. ★  Hallmarks of Cancer: The Next Generation — Cell (2011) 65,515 DOI | 5. ☆  Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors — Cell (2006) 26,259 DOI |
| 2. ☆  MicroRNAs — Cell (2004) 34,634 DOI | 6. ☆  MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions — Cell (2009) 20,156 DOI |
| 3. ★  Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 — International Journal of Cancer (2014) 28,930 DOI | 7. ★  The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data — Cancer Discovery (2012) 18,078 DOI |
| 4. ☆  The Hallmarks of Cancer — Cell (2000) 28,361 DOI | 8. ☆  Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death — Cell (2012) 17,159 DOI |

9. ☆  **Molecular portraits of human breast tumours** — Nature (2000) 16,157 [DOI](#)
10. ☆  **Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wideranging Implications in Tissue Kinetics** — British Journal of Cancer (1972) 15,547 [DOI](#)
11. ☆  **Inflammation and cancer** — Nature (2002) 14,979 [DOI](#)
12. ☆  **The Hallmarks of Aging** — Cell (2013) 14,440 [DOI](#)
13. ☆ **Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease** — The International Journal of Biochemistry & Cell Biology (2006) 13,967 [DOI](#)
14. ☆  **The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy** — Nature reviews. Cancer (2012) 13,521 [DOI](#)
15. ★ **On the Origin of Cancer Cells** — Science (1956) 13,121 [DOI](#)
16. ☆  **Cancer-related inflammation** — Nature (2008) 11,147 [DOI](#)
17. ★  **The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary** — Neuro-Oncology (2021) 10,987 [DOI](#)
18. ☆ **Chromatin Modifications and Their Function** — Cell (2007) 10,659 [DOI](#)
19. ☆  **Mutations of the BRAF gene in human cancer** — Nature (2002) 10,595 [DOI](#)
20. ☆  **Immunity, Inflammation, and Cancer** — Cell (2010) 10,540 [DOI](#)
21. ★ **Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications** — New England Journal of Medicine (1971) 10,084 [DOI](#)
22. ☆  **Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease** — Cell (2009) 9,864 [DOI](#)
23. ☆  **Stem cells, cancer, and cancer stem cells** — Nature (2001) 9,675 [DOI](#)
24. ☆ **The biology of VEGF and its receptors** — Nature Medicine (2003) 9,509 [DOI](#)
25. ☆ **Angiogenesis in cancer and other diseases** — Nature (2000) 8,964 [DOI](#)
26. ☆  **The Epithelial-Mesenchymal Transition Generates Cells with Properties of Stem Cells** — Cell (2008) 8,661 [DOI](#)
27. ☆ **Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy** — Nature Nanotechnology (2007) 8,466 [DOI](#)
28. ☆  **mTOR Signaling in Growth Control and Disease** — Cell (2012) 8,349 [DOI](#)
29. ☆ **The serial cultivation of human diploid cell strains** — Experimental Cell Research (1961) 8,306 [DOI](#)
30. ☆  **Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles** — Nature Reviews Molecular Cell Biology (2018) 8,069 [DOI](#)

CLUSTER 1 1758 articles dans le réseau**Épidémiologie globale du cancer, classification des tumeurs cérébrales et essais cliniques fondateurs en oncologie ciblée et immunothérapie : le socle référentiel de la recherche en neuro-oncologie et au-delà.**

Analyse bibliométrique du cluster

Épidémiologie globale du cancer, classification des tumeurs cérébrales et essais cliniques fondateurs en oncologie ciblée et immunothérapie : le socle référentiel de la recherche en neuro-oncologie et au-delà.

Ce cluster rassemble les références fondamentales qui structurent la littérature oncologique contemporaine, servant de socle citationnel aux études sur le glioblastome et d'autres cancers. Le premier pilier est constitué par les estimations successives de l'incidence et de la mortalité du cancer au niveau mondial, depuis GLOBOCAN 2008 [3] jusqu'aux éditions 2012 [5], 2018 [2], 2020 [1] et 2022 [9], complétées par les rapports annuels américains de l'American Cancer Society [6,8,10,12-15] et les statistiques chinoises [11]. Ces travaux documentent l'augmentation continue du fardeau mondial du cancer, liée au vieillissement démographique et aux facteurs de risque comportementaux [1-3].

Le deuxième pilier concerne la classification et l'épidémiologie des tumeurs cérébrales. Les classifications OMS de 2007 [21] et 2016 [17] ont intégré progressivement les paramètres moléculaires dans le diagnostic des gliomes, transformant la nosologie des tumeurs du système nerveux central. Le rapport statistique du CBTRUS [26] fournit les données de référence sur l'incidence des tumeurs cérébrales primaires aux États-Unis.

Le troisième pilier regroupe les essais cliniques pivots qui ont redéfini les standards thérapeutiques en oncologie. L'essai de Stupp et al. [7] a établi le protocole radio-chimiothérapie par témozolomide comme traitement de référence du glioblastome nouvellement diagnostiqué. En thérapie ciblée, l'identification des mutations activatrices de l'EGFR dans le cancer bronchique [28], l'amplification de HER-2/neu dans le cancer du sein [27,29] et l'efficacité du bevacizumab dans le cancer colorectal métastatique [30] et du sorafénib dans le carcinome hépatocellulaire [23] constituent des jalons majeurs. L'émergence de l'immunothérapie est illustrée par les essais sur l'ipilimumab [20], l'anti-PD-1 [24] et le blocage PD-1/PD-L1 [4,19]. Enfin, les aspects mécanistiques du métabolisme tumoral, notamment l'effet Warburg [16], et les outils d'analyse génomique intégrative comme cBioPortal [18] et le projet TCGA [25] complètent cet écosystème référentiel.

- [7] – Stupp et al. (2005) : Essai randomisé de phase III démontrant le bénéfice de survie du témozolomide concomitant à la radiothérapie dans le glioblastome. C'est *la* référence incontournable du cluster pour la neuro-oncologie, définissant le standard de soins toujours en vigueur.

- [17] – Louis et al. (2016) : Classification OMS 2016 des tumeurs du SNC, intégrant pour la première fois les biomarqueurs moléculaires (IDH, codélétion 1p/19q) dans la définition diagnostique des gliomes, révolutionnant la stratification pronostique.

- [1] – Sung et al. (2021) : Estimation GLOBOCAN 2020 la plus citée au monde, fournissant le cadre épidémiologique global dans lequel s'inscrit toute recherche sur le fardeau du glioblastome et des autres cancers.

- [26] – Ostrom et al. (2013) : Rapport CBTRUS constituant la source primaire de données épidémiologiques sur les tumeurs cérébrales primaires aux États-Unis, essentiel pour contextualiser toute étude clinique sur le glioblastome.

- [20] – Hodi et al. (2010) : Premier essai de phase III démontrant un bénéfice de survie globale avec un inhibiteur de checkpoint immunitaire (ipilimumab), ouvrant la voie à l'immunothérapie dans les tumeurs solides, y compris les explorations dans le glioblastome.

- [16] – Vander Heiden et al. (2009) : Article conceptuel fondateur sur l'effet Warburg et les exigences métaboliques de la prolifération tumorale, cadre théorique pour comprendre le ciblage métabolique (dont la curcumine) dans le glioblastome.

- [18] – Gao et al. (2013) : Présentation de cBioPortal, outil bio-informatique intégratif devenu indispensable pour l'exploration de la

génomique du glioblastome et l'identification de biomarqueurs pronostiques.

- **[24]** – Topalian et al. (2012) : Première démonstration clinique de l'activité anti-PD-1, établissant le lien entre expression de PD-L1 et réponse thérapeutique, concept biomarqueur désormais exploré dans le glioblastome.

Période 2001-2008 : Fondations thérapeutiques ciblées. Les essais pionniers sur le trastuzumab [29], le gefitinib [28], le bevacizumab [30] et le sorafénib [23] ont établi le paradigme de la thérapie moléculaire ciblée. L'essai Stupp [7] a défini le standard du glioblastome en 2005.

Période 2007-2013 : Classification et outils génomiques. La classification OMS 2007 [21], le rapport CBTRUS [26], le projet TCGA sur le sein [25] et le lancement de cBioPortal [18] ont structuré l'infrastructure de données pour la recherche translationnelle.

Période 2010-2017 : Révolution immunothérapeutique. De l'ipilimumab [20] à l'anti-PD-1 [24], puis au blocage PD-1/PD-L1 [4,19], l'immunothérapie est devenue le paradigme dominant. La classification OMS 2016 [17] a intégré les biomarqueurs moléculaires dans les tumeurs cérébrales.

Période 2018-2024 : Actualisation épidémiologique continue. Les mises à jour successives GLOBOCAN [2,1,9] et ACS [8,6,10,12,14] reflètent le besoin constant de données actualisées pour contextualiser les essais cliniques, notamment dans le glioblastome.

Virage récent : On observe un glissement vers l'intégration multi-omique [18,25] et l'immunothérapie [4,19,20,24] comme axes de recherche prioritaires, y compris dans le glioblastome, où le standard Stupp [7] n'a pas été surpassé depuis près de 20 ans.

- **Absence criante d'essais spécifiques sur la curcumine dans le glioblastome** : Malgré la requête de recherche initiale, aucun des 30 articles les plus cités ne porte directement sur la curcumine. Cela révèle que la littérature sur la curcumine en neuro-oncologie repose sur un socle de références génériques en oncologie plutôt que sur des essais cliniques propres, signalant un **déficit majeur de preuves cliniques de haut niveau**.

- **Stagnation thérapeutique dans le glioblastome** : Le protocole Stupp [7], datant de 2005, reste le standard de soins. Ni l'immunothérapie [4,20,24] ni les thérapies ciblées anti-angiogéniques [30] n'ont démontré de bénéfice de survie globale confirmé en phase III dans le glioblastome, contrairement à d'autres tumeurs solides.

- **Hétérogénéité du cluster** : La présence d'articles sur le cancer du sein [22,25,27,29], le mélanome [20], le cancer colorectal [30], le carcinome hépatocellulaire [23] et le cancer bronchique [28] reflète un phénomène de co-citation « par contexte épidémiologique » plutôt que par spécificité thématique. Cela dilue la pertinence directe pour le glioblastome.

- **Biomarqueurs non résolus** : Si la classification OMS 2016 [17] a intégré IDH et la codélétion 1p/19q, les biomarqueurs prédictifs de réponse aux traitements adjuvants (y compris les composés naturels comme la curcumine) restent largement indéfinis. L'expression de PD-L1, validée dans d'autres tumeurs [24,4], n'a pas démontré de valeur prédictive claire dans le glioblastome.

- **Barrière hémato-encéphalique** : Aucun des articles fondateurs ne traite de la problématique spécifique de la biodisponibilité cérébrale, pourtant cruciale pour la curcumine et d'autres agents dans le glioblastome. Cette lacune méthodologique majeure limite la transposition des résultats précliniques aux essais cliniques [7,17].

- **Biais géographique des données** : Les statistiques reposent principalement sur des registres américains [6,8,10,12-15,26] et des estimations globales [1-3,5,9,11], mais les données spécifiques aux pays à revenus faibles et intermédiaires restent sous-représentées, limitant la généralisabilité des résultats.

TOP 30 ARTICLES – CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★  **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2021) 110,244  [DOI](#)

2. ★  **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2018) 87,250  [DOI](#)

3. ★  **Global cancer statistics** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2011) 54,999 [DOI](#)
4. ★  **PD-1 and PD-L1 Immune Checkpoint Blockade to Treat Breast Cancer** — Breast Care (2016) 30,895 [DOI](#)
5. ★  **Global cancer statistics, 2012** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2015) 27,302 [DOI](#)
6. ★  **Cancer statistics, 2020** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2020) 21,268 [DOI](#)
7. ★  **Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma** — New England Journal of Medicine (2005) 21,193 [DOI](#)
8. ★  **Cancer statistics, 2019** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2019) 20,859 [DOI](#)
9. ★  **Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2024) 20,225 [DOI](#)
10. ★  **Cancer statistics, 2022** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2022) 17,945 [DOI](#)
11. ★  **Cancer statistics in China, 2015** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2016) 17,920 [DOI](#)
12. ★  **Cancer Statistics, 2021** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2021) 17,254 [DOI](#)
13. ★  **Cancer statistics, 2018** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2018) 16,924 [DOI](#)
14. ★  **Cancer statistics, 2023** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2023) 16,219 [DOI](#)
15. ★  **Cancer statistics, 2016** — CAA Cancer Journal for Clinicians (2016) 16,129 [DOI](#)
16. ★  **Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation** — Science (2009) 15,752 [DOI](#)
17. ★  **The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary** — Acta Neuropathologica (2016) 15,696 [DOI](#)
18. ★  **Integrative Analysis of Complex Cancer Genomics and Clinical Profiles Using the cBioPortal** — Science Signaling (2013) 15,683 [DOI](#)
19. ★  **Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review** — American Journal of Nephrology (2017) 15,272 [DOI](#)
20. ★  **Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma** — New England Journal of Medicine (2010) 15,006 [DOI](#)
21. ★  **The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System** (2007) 13,880
22. ★  **Evaluation of Factors Related to Late Recurrence - Later than 10 Years after the Initial Treatment - in Primary Breast Cancer** — Oncology (2013) 13,202 [DOI](#)
23. ★  **Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma** — New England Journal of Medicine (2008) 12,820 [DOI](#)
24. ★  **Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer** — New England Journal of Medicine (2012) 12,500 [DOI](#)
25. ★  **Comprehensive molecular portraits of human breast tumours** — Nature (2012) 12,200 [DOI](#)
26. ★  **CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010** — Neuro-Oncology (2013) 12,080 [DOI](#)
27. ★ **Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/*neu* Oncogene** — Science (1987) 11,671 [DOI](#)
28. ★ **Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib** — New England Journal of Medicine (2004) 11,442 [DOI](#)
29. ★  **Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2** — New England Journal of Medicine (2001) 11,426 [DOI](#)
30. ★  **Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer** — New England Journal of Medicine (2004) 10,924 [DOI](#)

CLUSTER 2 1360 articles dans le réseau**Mécanismes moléculaires et cellulaires de la communication intercellulaire, de la régulation génétique et du microenvironnement tumoral : des vésicules extracellulaires aux outils d'édition génomique et à la physiopathologie cellulaire.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Mécanismes moléculaires et cellulaires de la communication intercellulaire, de la régulation génétique et du microenvironnement tumoral : des vésicules extracellulaires aux outils d'édition génomique et à la physiopathologie cellulaire.

Ce cluster rassemble des travaux fondamentaux couvrant plusieurs axes interconnectés de la biologie cellulaire et moléculaire moderne, unis par la compréhension des mécanismes de communication intercellulaire, de régulation de l'homéostasie cellulaire et de leur dérégulation pathologique, notamment dans le cancer et les maladies neurodégénératives.

Un premier axe majeur concerne les **vésicules extracellulaires (VE) et les exosomes**, dont le rôle comme vecteurs de transfert d'ARNm et de microARN entre cellules a été démontré comme un mécanisme fondamental de communication génétique intercellulaire [7]. La classification et les standards méthodologiques pour l'étude des VE ont été formalisés par les recommandations MISEV2018 [8], tandis que leur biogenèse, leurs fonctions biologiques et leurs applications biomédicales ont été extensivement caractérisées [13,19,30]. Ces vésicules représentent des candidats prometteurs pour la délivrance thérapeutique ciblée, en lien avec le développement des nanoparticules d'ingénierie [25,27].

Un deuxième axe porte sur la **régulation génétique post-transcriptionnelle par les microARN**, depuis la découverte fondatrice de lin-4 chez *C. elegans* [6] jusqu'à la démonstration que la majorité des ARNm de mammifères sont des cibles conservées de microARN [18].

Le troisième axe concerne les **outils d'édition génomique CRISPR-Cas9**, avec la caractérisation de l'endonuclease guidée par double ARN [1] et son application à l'ingénierie du génome humain [14], offrant des perspectives thérapeutiques majeures.

La **biologie du cancer** constitue un fil conducteur transversal, avec la mise à jour des hallmarks du cancer [17], les mécanismes de transition épithélio-mésenchymateuse favorisant l'invasion tumorale [11], le rôle de la télomérase dans l'immortalisation cellulaire [24], la sénescence cellulaire comme mécanisme suppresseur de tumeur [22], et la régulation par l'hypoxie via HIF-1 [29]. La mort cellulaire programmée par apoptose [4] et l'autophagie [2] représentent des processus critiques de l'homéostasie tissulaire. Le microenvironnement immunitaire, incluant la polarisation macrophagique [28], les pièges extracellulaires des neutrophiles (NETs) [12] et la neuroinflammation par les astrocytes réactifs [21], complète ce tableau. Les applications vaccinales à ARNm [3,10] illustrent la translation clinique de ces connaissances fondamentales.

- [1] Jinek et al. (2012) : Article fondateur décrivant le mécanisme CRISPR-Cas9 comme endonuclease programmable guidée par double ARN, ouvrant l'ère de l'édition génomique de précision et constituant la base de milliers d'applications thérapeutiques.

- [7] Valadi et al. (2007) : Démonstration pionnière que les exosomes transfèrent des ARNm et microARN fonctionnels entre cellules, établissant un nouveau paradigme de communication intercellulaire génétique au-delà des mécanismes classiques de signalisation.

- [8] Théry et al. (2018) : Document de référence méthodologique établissant les lignes directrices minimales (MISEV2018) pour la caractérisation des vésicules extracellulaires, essentiel pour la reproductibilité et la standardisation du domaine.

- [6] Lee et al. (1993) : Découverte fondatrice des petits ARN régulateurs (lin-4) chez *C. elegans*, inaugurant tout le champ des microARN et de la régulation post-transcriptionnelle.

- [17] Hanahan (2022) : Mise à jour des hallmarks du cancer intégrant de nouvelles dimensions (plasticité phénotypique, reprogrammation épigénétique, microbiome, sénescence), fournissant le cadre conceptuel actuel de l'oncologie.

- **[4]** Elmore (2007) : Revue exhaustive de référence sur l'apoptose, ses mécanismes biochimiques et morphologiques, servant de socle conceptuel pour la compréhension de la mort cellulaire programmée en physiopathologie.

- **[29]** Wang et al. (1995) : Caractérisation de HIF-1 comme hétérodimère bHLH-PAS régulé par la tension en oxygène, fondement de toute la biologie de la réponse à l'hypoxie, cruciale en oncologie et en pathologie vasculaire.

- **[13]** Kalluri & LeBleu (2020) : Synthèse majeure sur la biologie, les fonctions et les applications biomédicales des exosomes, consolidant le domaine des VE comme axe thérapeutique et diagnostique émergent.

L'évolution chronologique du cluster révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1993-2007) : Les découvertes princeps établissent les bases biologiques — petits ARN régulateurs [6], télomérase et immortalisation [24], HIF-1 et hypoxie [29], sénescence cellulaire [22], apoptose [4], transfert exosomal d'ARN [7], NETs [12], et polyphénols alimentaires [20]. Le stress oxydatif via les NADPH oxydases est aussi caractérisé [26].

Phase de convergence technologique (2009-2016) : L'émergence de CRISPR-Cas9 [1,14] révolutionne les capacités d'intervention génétique. La transition épithélio-mésenchymateuse [11] et la polarisation macrophagique [28] enrichissent la compréhension du microenvironnement tumoral. La biologie des VE se structure avec des revues de synthèse [19,30] et les neurosciences intègrent les mécanismes d'autophagie [2], de neuroprotection microgliale [15], de régulation épigénétique GABAergique [16] et de pathologie de Parkinson [9].

Phase translationnelle récente (2017-2022) : Un virage net vers les applications cliniques et thérapeutiques s'observe, avec les vaccins à ARNm contre le SARS-CoV-2 [3,10], l'ingénierie de nanoparticules pour la délivrance ciblée [25,27], la standardisation des VE [8], la neuroinflammation astrocytaire [21], et l'actualisation conceptuelle des hallmarks du cancer [17]. Cette phase traduit la maturation des connaissances fondamentales vers des applications diagnostiques et thérapeutiques concrètes.

Hétérogénéité et nomenclature des VE : Malgré les recommandations MISEV2018 [8], la distinction rigoureuse entre exosomes, microvésicules et autres sous-types de VE reste problématique, comme le reconnaissent plusieurs revues [13,19,30]. L'absence de marqueurs absolument spécifiques de chaque sous-type limite l'interprétation fonctionnelle des études.

Spécificité du cargo exosomal : Si le transfert d'ARNm et de microARN via les exosomes est établi [7], les mécanismes de sélection du cargo et la pertinence fonctionnelle *in vivo* des ARN transférés à des concentrations physiologiques demeurent débattus [13,30].

Sécurité de l'édition génomique : Les outils CRISPR-Cas9 [1,14] soulèvent des interrogations persistantes sur les effets hors cible, la mosaïcité et les conséquences à long terme, insuffisamment documentées dans ce cluster.

Décalage fondamental-clinique : Un écart notable existe entre la richesse des connaissances fondamentales sur l'apoptose [4], l'autophagie [2], la sénescence [22] et la transition épithélio-mésenchymateuse [11], et leur exploitation thérapeutique effective en oncologie, notamment pour le glioblastome qui constitue la requête initiale mais n'apparaît pas directement dans les articles les plus cités.

Incohérence thématique du cluster : Le regroupement d'articles sur les vaccins ARNm anti-COVID [3,10], la pathologie de Parkinson [9], les propriétés de la peau [23] et les polyphénols [20] avec des travaux sur CRISPR et les VE suggère un bruit bibliométrique significatif, possiblement lié à des citations croisées via des revues générales plutôt qu'à une véritable cohérence thématique.

Biomarqueurs et application au glioblastome : Malgré la requête centrée sur le glioblastome et la curcumine, aucun des 30 articles les plus cités ne traite directement de ces sujets, révélant que ce cluster capture des mécanismes fondamentaux sous-jacents (VE, microARN, microenvironnement tumoral, nanoparticules) plutôt que des études cliniques spécifiques, ce qui constitue une lacune majeure pour la translation directe.

1. ★  **A Programmable Dual-RNA–Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity** — Science (2012) 16,882 [DOI](#)
2. ★  **Repertoires of Autophagy in the Pathogenesis of Ocular Diseases** — Cellular Physiology and Biochemistry (2015) 16,333 [DOI](#)
3. ★  **Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine** — New England Journal of Medicine (2020) 15,239 [DOI](#)
4. ★  **Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death** — Toxicologic Pathology (2007) 13,381 [DOI](#)
5. ☆  **Ultrastructural Characterization of the Lower Motor System in a Mouse Model of Krabbe Disease** — Scientific Reports (2016) 13,251 [DOI](#)
6. ★  **The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14** — Cell (1993) 12,762 [DOI](#)
7. ☆  **Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells** — Nature Cell Biology (2007) 12,655 [DOI](#)
8. ★  **Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines** — Journal of Extracellular Vesicles (2018) 10,773 [DOI](#)
9. ☆  **Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease** — Neurobiology of Aging (2002) 10,567 [DOI](#)
10. ★  **Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine** — New England Journal of Medicine (2020) 10,494 [DOI](#)
11. ★  **The basics of epithelial-mesenchymal transition** — Journal of Clinical Investigation (2009) 9,989 [DOI](#)
12. ★ **Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria** — Science (2004) 9,832 [DOI](#)
13. ★  **The biology function and biomedical applications of exosomes** — Science (2020) 9,796 [DOI](#)
14. ★  **RNA-Guided Human Genome Engineering via Cas9** — Science (2013) 9,281 [DOI](#)
15. ★  **Copper-Zinc Superoxide Dismutase (SOD1) Is Released by Microglial Cells and Confers Neuroprotection against 6-OHDA Neurotoxicity** — Neurosignals (2012) 9,015 [DOI](#)
16. ★  **Epigenetic Regulations of GABAergic Neurotransmission: Relevance for Neurological Disorders and Epigenetic Therapy** — Medical Epigenetics (2016) 8,955 [DOI](#)
17. ★  **Hallmarks of Cancer: New Dimensions** — Cancer Discovery (2022) 8,525 [DOI](#)
18. ★  **Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs** — Genome Research (2008) 8,502 [DOI](#)
19. ★  **Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends** — The Journal of Cell Biology (2013) 7,913 [DOI](#)
20. ☆ **Polyphenols: food sources and bioavailability** — American Journal of Clinical Nutrition (2004) 7,870 [DOI](#)
21. ☆  **Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia** — Nature (2017) 7,744 [DOI](#)
22. ★  **A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo.** — Proceedings of the National Academy of Sciences (1995) 7,350 [DOI](#)
23. ★  **Molecular Mechanisms of Stress-Responsive Changes in Collagen and Elastin Networks in Skin** — Skin Pharmacology and Physiology (2016) 7,301 [DOI](#)
24. ★ **Specific Association of Human Telomerase Activity with Immortal Cells and Cancer** — Science (1994) 7,127 [DOI](#)
25. ☆  **Engineering precision nanoparticles for drug delivery** — Nature Reviews Drug Discovery (2020) 6,917 [DOI](#)
26. ★ **The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology** — Physiological Reviews (2007) 6,767 [DOI](#)
27. ★  **Nanoparticles: Properties, applications and toxicities** — Arabian Journal of Chemistry (2017) 6,609 [DOI](#)
28. ★ **Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas** — Journal of Clinical Investigation (2012) 6,246 [DOI](#)
29. ★  **Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension.** — Proceedings of the National Academy of Sciences (1995) 6,165 [DOI](#)
30. ★ **Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles** — Annual Review of Cell and Developmental Biology (2014) 6,059 [DOI](#)

Fronts de recherche

Couplage bibliographique · 4 axes · Ce que les chercheurs publient maintenant

Note méthodologique — Le **couplage bibliographique** identifie les fronts de recherche en regroupant les articles-sources qui partagent les mêmes références. Co-citation → **fondations**. Couplage biblio → **fronts actifs** (ce qui s'écrit maintenant).

AXE 1 — MÉCANISMES ANTITUMORAUX

1560 articles · 19 fronts · 36766 connexions

Front 1 — 379 articles

>Médecine Traditionnelle et Composés Naturels Anticancéreux

Ce front de recherche se caractérise par des approches méthodologiques intégratives combinant la pharmacologie moderne avec l'identification de composés bioactifs issus de sources naturelles (médecine traditionnelle chinoise, flavonoïdes, polyphénols). Les chercheurs utilisent principalement des études mécanistiques in vitro et in vivo pour élucider les voies de signalisation moléculaire, notamment l'apoptose, l'autophagie, et les cascades NF-κB/PI3K.

Les résultats récents révèlent que des composés comme la quercétine, la berbérine, la fisétine et l'acide ursolique présentent des effets anticancéreux multi-cibles, modulant simultanément plusieurs voies dysrégulées dans le cancer. Ces molécules démontrent des propriétés anti-prolifératives, pro-apoptotiques, anti-métastatiques et anti-angiogéniques, avec une toxicité réduite comparée aux thérapies conventionnelles.

Ce qui distingue ce front est l'approche "broad-spectrum" intégrative, cherchant à valider scientifiquement les médecines traditionnelles millénaires par des méthodes modernes. Cette convergence entre savoir ancestral et biologie moléculaire contemporaine ouvre des perspectives thérapeutiques prometteuses pour des cancers résistants comme le glioblastome, tout en réduisant les effets secondaires des traitements classiques.

Front 2 — 204 articles

>Métabolisme tumoral et résistance thérapeutique multi-voies

Ce front de recherche intègre l'étude des mécanismes métaboliques tumoraux avec les voies de résistance aux thérapies anticancéreuses. Les approches méthodologiques dominantes combinent l'analyse des voies de signalisation développementales (Notch, Hedgehog, Wnt), l'étude du métabolisme lactatique et lipidique, et l'investigation des réponses aux dommages à l'ADN dans des contextes d'hypoxie.

Les résultats récents révèlent que le lactate n'est plus considéré comme un simple déchet métabolique mais comme une molécule de signalisation cruciale orchestrant la résistance thérapeutique. L'hypoxie émerge comme régulateur maître de l'échappement immunitaire tumoral, tandis que les cellules souches cancéreuses montrent des altérations métaboliques lipidiques distinctives conférant une résistance intrinsèque.

Ce qui distingue ce front est son approche systémique intégrant métabolisme, microenvironnement tumoral et voies développementales dans une vision unifiée de la résistance. L'accent sur le repositionnement de médicaments comme stratégie thérapeutique et l'identification de nouvelles cibles métaboliques représentent des directions prometteuses pour surmonter les résistances multi-modales observées cliniquement.

Front 3 — 173 articles

>Autophagie et résistance thérapeutique dans le glioblastome

Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques combinant l'analyse des voies de signalisation moléculaires (mTOR, AMPK, ERK) avec des études de résistance aux traitements, particulièrement au témozolomide. Les chercheurs utilisent des modèles précliniques pour tester des agents naturels comme la curcumine en tant que modulateurs d'autophagie et sensibilisateurs thérapeutiques.

Les résultats récents révèlent le rôle dual de l'autophagie dans le glioblastome : elle peut promouvoir la résistance au témozolomide mais aussi être exploitée pour induire la mort cellulaire. L'interaction entre autophagie et transition épithélio-mésenchymateuse émerge comme mécanisme clé de progression tumorale. Les voies NF- κ B et PI3K/mTOR apparaissent comme cibles thérapeutiques prometteuses, notamment via des polyphénols naturels.

Ce qui distingue ce front est l'approche intégrative combinant résistance thérapeutique, modulation métabolique et utilisation de composés naturels. Contrairement aux approches traditionnelles focalisées sur une seule voie, cette recherche explore les interconnexions complexes entre stress oxydatif, inflammation et autophagie pour développer des stratégies thérapeutiques combinatoires innovantes contre ce cancer particulièrement agressif.

Front 4 — 147 articles

>Curcumine et glioblastome : ciblage multi-voies des cellules souches

Ce front de recherche se concentre sur l'évaluation des propriétés anticancéreuses de la curcumine contre le glioblastome, avec une emphase particulière sur les mécanismes d'apoptose, d'autophagie et les voies de signalisation. Les approches méthodologiques dominantes incluent des études in vitro sur les cellules souches de glioblastome, l'analyse des voies de signalisation NF- κ B et PI3K/AKT, et le développement de systèmes de délivrance nanotechnologiques (liposomes, complexes métalliques) pour améliorer la biodisponibilité de la curcumine.

Les résultats récents clés démontrent que la curcumine induit sélectivement l'apoptose des cellules cancéreuses via la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), tout en modulant simultanément les voies d'autophagie. L'inhibition des voies NF- κ B et PI3K/AKT s'avère cruciale pour réduire les caractéristiques malignes des cellules souches de glioblastome.

Ce qui distingue ce front est son approche multi-cibles intégrant les mécanismes de mort cellulaire programmée (apoptose et autophagie) avec l'ingénierie pharmaceutique pour surmonter les limitations de biodisponibilité de la curcumine, particulièrement pertinente pour franchir la barrière hémato-encéphalique dans le traitement du glioblastome.

Front 5 — 121 articles

>Régulation épigénétique et voies de signalisation NF- κ B en oncologie

Ce front de recherche combine des approches méthodologiques multidisciplinaires intégrant l'épigénétique (modifications m6A, sialylation), l'immunothérapie ciblée et l'analyse des voies de signalisation moléculaires. Les chercheurs utilisent des modèles in vitro/in vivo pour étudier les interactions entre modifications post-traductionnelles, microenvironnement tumoral et résistance thérapeutique.

Les résultats récents révèlent des mécanismes complexes de résistance thérapeutique impliquant l'axe NF- κ B/CCL20 dans le recrutement des lymphocytes T régulateurs, et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques via les ligases E3 ubiquitines. La plasticité des macrophages (M1/M2) et les modifications de sialylation émergent comme biomarqueurs prédictifs et cibles thérapeutiques.

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant épigénétique, immunologie tumorale et thérapies ciblées. Contrairement aux approches traditionnelles focalisées sur des voies isolées, cette recherche révèle les interconnexions entre régulation épigénétique, inflammation chronique et progression tumorale, ouvrant vers des thérapies combinatoires personnalisées ciblant simultanément plusieurs axes moléculaires.

Front 6 — 119 articles**>Curcumine et voies de survie cellulaire en neuroncologie**

Ce front de recherche se concentre sur l'exploitation thérapeutique des voies de signalisation PI3K/AKT/mTOR et NF- κ B dans le glioblastome, avec un intérêt particulier pour la curcumine comme agent modulateur. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse des mécanismes moléculaires de résistance aux chimiothérapies conventionnelles (cisplatine), l'étude des ARN non-codants (lncRNAs, circRNAs, miRNAs) comme régulateurs épigénétiques, et l'évaluation de composés naturels anti-cancéreux.

Les résultats récents révèlent que la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) constitue un mécanisme clé de chimiorésistance, tandis que les voies PI3K/AKT émergent comme cibles thérapeutiques centrales. L'identification du rôle des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans l'efficacité du cisplatine ouvre de nouvelles perspectives de sensibilisation tumorale.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant pharmacologie des produits naturels, biologie moléculaire des voies de signalisation et épigénétique. L'accent sur la neuroinflammation médiée par la microglie et les mécanismes d'autophagie/apoptose spécifiquement dans le contexte du glioblastome représente une convergence unique entre neurobiologie et oncologie moléculaire.

Front 7 — 104 articles**>Mort cellulaire régulée par curcumine glioblastome**

Les approches méthodologiques dominantes de ce front intègrent l'analyse des voies de signalisation croisées (NF- κ B, PI3K), l'étude des métaux de transition (cuivre, fer) dans la régulation cellulaire, et l'investigation des interactions entre apoptose, autophagie et nouvelles modalités de mort cellulaire (pyroptose, ferroptose, cuproptose). Les chercheurs utilisent des modèles de glioblastome pour tester les effets du curcumine sur ces voies interconnectées.

Les résultats récents révèlent que la mort cellulaire régulée (RCD) implique des mécanismes complexes où la peroxydation lipidique constitue un dénominateur commun. L'immunité antitumorale peut être activée via la mort cellulaire immunogène (ICD), tandis que le métabolisme du cuivre et du fer joue un rôle critique dans la résistance thérapeutique du glioblastome.

Ce front se distingue par son approche systémique intégrant les nouvelles modalités de mort cellulaire avec les voies classiques d'apoptose/autophagie. L'accent sur le glioblastome comme modèle d'étude de la résistance thérapeutique et l'exploration du curcumine comme modulateur multi-cibles représentent des perspectives innovantes pour surmonter l'échappement tumoral aux thérapies conventionnelles.

Front 8 — 86 articles

>Curcumine et modulation redox dans les glioblastomes

Ce front de recherche explore les approches thérapeutiques combinatoires ciblant les voies de signalisation redox, particulièrement Nrf2/Keap1, pour surmonter la résistance thérapeutique dans les cancers agressifs comme le glioblastome. Les méthodologies dominantes incluent l'étude des interactions synergiques entre composés naturels (curcumine, acide corosolique) et thérapies conventionnelles, l'analyse des cascades de signalisation ROS-dépendantes, et l'investigation des mécanismes de résistance via la modulation du stress oxydatif.

Les résultats récents révèlent que Nrf2 exerce un rôle dual paradoxal : protecteur dans les tissus sains mais favorisant la chimiorésistance dans les cellules cancéreuses. Les thérapies combinatoires montrent une efficacité supérieure en ciblant simultanément les voies NF- κ B, PI3K et les mécanismes redox. L'induction contrôlée du stress oxydatif émerge comme stratégie pour déclencher apoptose et autophagie sélectives.

Ce qui distingue ce front est l'approche intégrative combinant pharmacologie des composés naturels et compréhension mécanistique fine des voies de signalisation redox. L'accent sur la dualité des réponses antioxydantes selon le contexte cellulaire représente un changement paradigmatique vers des thérapies personnalisées exploitant les vulnérabilités métaboliques spécifiques aux cellules cancéreuses.

Front 9 — 73 articles

>Exosomes thérapeutiques ingénierie et applications cliniques

Ce front de recherche se concentre principalement sur des approches méthodologiques d'ingénierie des exosomes, incluant la modification de surface, l'encapsulation de médicaments, et l'optimisation des méthodes d'isolation et de purification. Les chercheurs développent des stratégies de ciblage spécifique et caractérisent les propriétés physicochimiques des vésicules extracellulaires modifiées.

Les résultats récents révèlent des avancées significatives dans le franchissement de la barrière hémato-encéphalique par les exosomes ingénierés, particulièrement pour traiter les cancers cérébraux et les désordres neurologiques. Les études montrent l'efficacité des exosomes dérivés de cellules souches mésenchymateuses dans la régénération tissulaire, notamment pour l'ostéoartrite. L'identification de cargaisons miRNA spécifiques pour moduler la polarisation microgliale dans les traumatismes cérébraux représente une percée majeure.

Ce qui distingue ce front est sa transition claire du laboratoire vers la clinique, avec un focus sur l'application thérapeutique concrète plutôt que sur la recherche fondamentale. L'approche multidisciplinaire intègre nanotechnologie, biologie cellulaire et médecine régénérative, positionnant les exosomes comme plateforme de délivrance de médicaments de nouvelle génération pour traiter des pathologies complexes difficiles d'accès.

Front 10 — 42 articles

>Sénescence thérapeutique et résistance tumorale ciblée

Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques combinant l'analyse de la sénescence cellulaire induite par thérapie (TIS), les stratégies sénolytiques, et l'étude des voies de signalisation métabolique dans le contexte du glioblastome et des maladies neurodégénératives.

Les méthodes dominantes incluent l'analyse du microenvironnement tumoral sénescence, l'identification de composés sénolytiques naturels (curcumine, polyphénols), et l'étude des mécanismes de résistance aux agents alkylants comme le témozolomide. Les chercheurs utilisent des approches de chimioinformatique multiciblées et l'analyse des voies PI3K/NF- κ B dans les contextes de stress cellulaire.

Les résultats récents révèlent que la sénescence induite par chimiothérapie peut paradoxalement favoriser la progression tumorale via le SASP (secretory phenotype). L'identification de senolytics capables d'éliminer les cellules sénescence résistantes représente une stratégie thérapeutique prometteuse, particulièrement pour les glioblastomes résistants au témozolomide.

Ce qui distingue ce front est l'intégration des mécanismes du vieillissement cellulaire avec la résistance thérapeutique, positionnant la sénescence non plus comme un simple mécanisme de suppression tumorale mais comme une cible thérapeutique dynamique nécessitant des interventions spécialisées.

Front 11 — 26 articles

>Phytocomposés bioactifs modulant l'inflammation tumorale

Ce front de recherche se caractérise par des approches méthodologiques combinant études mécanistiques in vitro sur lignées cellulaires cancéreuses, analyses de voies de signalisation (NF- κ B, PI3K/AKT), et évaluation d'effets synergiques entre composés naturels et chimiothérapies conventionnelles. Les modèles murins d'inflammation chronique et les techniques de nanotransporteurs complètent cette panoplie méthodologique.

Les résultats récents révèlent que la curcumine, la capsaïcine, la thymoquinone et l'évodiamine exercent des effets anticancéreux pléiotropiques en modulant simultanément l'apoptose, l'autophagie et l'inflammation via les voies NF- κ B et PI3K. Ces composés démontrent une capacité remarquable à contourner les résistances thérapeutiques, particulièrement dans le glioblastome et les cancers pulmonaires. L'identification du système cholinergique comme régulateur neuroimmun ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Ce front se distingue par son approche intégrative "multi-cibles/multi-pathologies", où les mêmes molécules sont étudiées pour leurs applications anticancéreuses, anti-inflammatoires et neuroprotectrices. Cette convergence thérapeutique suggère des mécanismes fondamentaux partagés entre cancer, maladies auto-immunes et neurodégénérescence, positionnant ces phytocomposés comme agents thérapeutiques polyvalents pour les pathologies liées à l'inflammation chronique.

Front 12 — 17 articles

>Phytocomposés Marins Anticancéreux et Voies Apoptotiques

Ce front de recherche se caractérise par l'étude systématique des métabolites bioactifs d'origine marine (fucoxanthine, fucoïdanes, jacéosidine) et leur potentiel thérapeutique anticancéreux. Les approches méthodologiques dominantes combinent des modèles *in vitro* sur lignées cellulaires cancéreuses, des analyses de cytotoxicité, et des études mécanistiques des voies de signalisation apoptotiques impliquant NF- κ B et les espèces réactives de l'oxygène (ROS).

Les résultats récents révèlent que ces phytocomposés marins induisent l'apoptose par modulation du stress oxydatif et régulation de protéines senseurs comme Pirin. La fucoxanthine démontre une efficacité particulière dans les modèles PDX de cancer colorectal en altérant les signaux de croissance et d'adhésion cellulaire. Les caspases émergent comme cibles thérapeutiques prometteuses pour la translation clinique.

Ce qui distingue ce front est l'accent mis sur les ressources marines sous-exploitées comme source d'agents anticancéreux, contrastant avec les approches traditionnelles focalisées sur les plantes terrestres. L'intégration des mécanismes mitochondriaux et du métabolisme des ROS constitue une approche novatrice pour comprendre l'activité antitumorale de ces composés naturels.

Front 13 — 11 articles

>Mélatonine comme modulateur thérapeutique multi-pathologique

Ce front de recherche se caractérise par une approche méthodologique diversifiée combinant études mécanistiques *in vitro/in vivo*, analyses épigénétiques, et recherche translationnelle. Les chercheurs explorent les voies de signalisation convergentes (NF- κ B, PI3K, apoptose/autophagie) à travers différents modèles pathologiques, avec un accent sur la caractérisation des effets antioxydants et anti-inflammatoires.

Les résultats récents révèlent le potentiel thérapeutique de la mélatonine dans le cancer (effets antiangiogéniques, synergie avec chimiothérapies) et les maladies neurodégénératives (neuroprotection, modulation de la neuroinflammation). L'identification de mécanismes épigénétiques émergents (modifications histones, méthylation ADN) élargit considérablement le spectre d'action de la mélatonine au-delà de ses propriétés antioxydantes classiques.

Ce qui distingue ce front est son approche holistique intégrant cancer et neurodégénérescence sous un paradigme unifié centré sur la mélatonine. Contrairement aux recherches ciblées sur la curcumine-glioblastome, ce cluster explore une molécule endogène comme modulateur thérapeutique universel, révélant des mécanismes partagés entre pathologies apparemment distinctes via la régulation épigénétique et les voies inflammatoires communes.

Front 14 — 11 articles**>Polyphénols Naturels Contre Neuroinflammation et Cancer**

Ce front de recherche se caractérise par des approches méthodologiques combinant études in vitro sur lignées cellulaires, pharmacologie en réseau, et nanotechnologie. Les chercheurs utilisent principalement des modèles cellulaires (PC12, lignées cancéreuses mammaires) et développent des systèmes de délivrance innovants comme les nanoparticules de chitosane-sélénium fonctionnalisées.

Les résultats récents révèlent que la quercétine démontre une capacité neuroprotectrice remarquable contre la neurotoxicité induite par le cisplatine, tout en modulant efficacement les voies MAPK et les processus inflammatoires. L'encapsulation dans des copolymères nanoparticulaires améliore significativement la biodisponibilité et l'efficacité thérapeutique des dérivés de plantes comme *Foeniculum vulgare* contre les cancers du sein.

Ce qui distingue ce front est l'intégration systématique de la nanotechnologie avec la pharmacologie traditionnelle des composés naturels. Contrairement aux approches classiques se concentrant uniquement sur l'activité biologique, cette recherche optimise simultanément la délivrance thérapeutique et caractérise les mécanismes moléculaires multiples des polyphénols, créant une synergie entre médecine traditionnelle et technologies avancées pour maximiser l'efficacité anti-cancéreuse et neuroprotectrice.

Front 15 — 10 articles**>Protéines de Choc Thermique comme Cibles Thérapeutiques Anti-Cancer**

Ce front de recherche se concentre sur l'exploitation des protéines de choc thermique (HSP27, HSP60, HSP70, HSP90) comme cibles thérapeutiques innovantes. Les approches méthodologiques dominantes incluent le développement de systèmes de délivrance de médicaments nanotechnologiques, l'inhibition ciblée des HSPs, et l'étude de leurs rôles duaux dans la survie cellulaire et la résistance thérapeutique.

Les résultats récents révèlent que les HSPs présentent un caractère "double-tranchant" : protectrices dans les conditions physiologiques mais pro-tumorales dans le cancer. Les chercheurs ont identifié des mécanismes spécifiques par lesquels HSP27 et HSP70 favorisent la résistance à l'apoptose et la chimiorésistance. L'émergence de nano-transporteurs chargés d'inhibiteurs d'HSP90 montre des résultats prometteurs pour surmonter les résistances thérapeutiques.

Ce qui distingue ce front est l'approche intégrée combinant compréhension mécanistique fondamentale des HSPs et développement technologique avancé. La convergence entre nanotechnologie et biologie des protéines chaperonnes ouvre des perspectives thérapeutiques précises, particulièrement pour les cancers agressifs comme le glioblastome, où les approches conventionnelles échouent.

Front 16 — 3 articles

>Statines Nano-formulées en Oncologie Théranostique

Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques de nano-encapsulation des statines pour optimiser leur biodisponibilité et cibler spécifiquement les tissus tumoraux. Les chercheurs développent principalement des nanoformulations lipidiques, des nanoparticules polymériques et des systèmes de délivrance contrôlée pour transformer ces médicaments hypocholestérolémiants en agents anticancéreux efficaces.

Les résultats récents démontrent que les statines nano-formulées exercent des effets pro-apoptotiques significatifs sur diverses lignées cellulaires cancéreuses, tout en inhibant l'angiogenèse tumorale et la résistance à la métastase. L'approche théranostique trimodale permet simultanément le diagnostic, le traitement et le monitoring thérapeutique. Les études révèlent également un potentiel cardioprotecteur important, particulièrement pertinent pour réduire la cardiotoxicité induite par les chimiothérapies conventionnelles comme la doxorubicine et le trastuzumab.

Ce qui distingue ce front est l'approche de repositionnement médicamenteux (drug repurposing) combinée aux nanotechnologies, offrant une stratégie thérapeutique innovante qui valorise des molécules déjà approuvées cliniquement tout en surmontant leurs limitations pharmacocinétiques par la vectorisation nanométrique.

Front 17 — 2 articles

>Signalisation YAP/TAZ dans le cancer et cellules souches

Ce front de recherche se concentre sur la caractérisation des rôles context-dépendants des effecteurs Hippo YAP et TAZ dans le contrôle du destin cellulaire et la survie. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse transcriptomique pour identifier les gènes cibles, la modélisation cellulaire avec différents contextes tissulaires, et les études fonctionnelles comparatives entre YAP et TAZ pour élucider leur redondance potentielle.

Les résultats récents révèlent que YAP et TAZ exercent des fonctions à la fois redondantes et distinctes selon le contexte cellulaire, remettant en question l'hypothèse de leur équivalence fonctionnelle. La régulation transcriptionnelle médiée par ces effecteurs s'avère hautement dépendante du type cellulaire et des signaux environnementaux, influençant différenciellement les processus de différenciation des cellules souches et la progression tumorale.

Ce qui distingue ce front est l'accent mis sur la contextualisation fonctionnelle plutôt que sur une approche universelle. Cette perspective nuancée permet de résoudre les contradictions précédentes dans la littérature et ouvre de nouvelles voies thérapeutiques ciblant spécifiquement les voies YAP/TAZ selon le contexte pathologique.

Front 18 — 2 articles

>Inhibiteurs épigénétiques EZH2 en leucémie myéloïde

Ce front de recherche explore l'utilisation de modulateurs épigénétiques, particulièrement la chidamide (inhibiteur HDAC), pour cibler EZH2 dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë (LMA). Les approches méthodologiques combinent des analyses fonctionnelles de voies de signalisation épigénétiques avec l'évaluation de la chimiosensibilité, en se concentrant sur l'axe EZH2/Smo/Gli-1.

Les résultats récents démontrent que l'inhibition d'EZH2 par la chidamide exerce une activité antileucémique significative tout en augmentant la sensibilité aux chimiothérapies conventionnelles. Le mécanisme d'action implique la modulation de la voie Hedgehog via Smo/Gli-1, révélant une interconnexion entre régulation épigénétique et signalisation développementale dans la LMA.

Ce front se distingue par son approche thérapeutique combinatoire ciblant simultanément les modifications épigénétiques (via HDAC/EZH2) et les voies de signalisation oncogéniques. Cette stratégie représente une évolution vers des thérapies personnalisées exploitant les vulnérabilités épigénétiques spécifiques des cellules leucémiques, offrant des perspectives prometteuses pour surmonter la résistance thérapeutique en hématologie maligne.

Front 19 — 2 articles**>Épigénétique des Tumeurs Neuroendocrines Pancréatiques**

Ce front de recherche examine les mécanismes épigénétiques régulant les voies de signalisation dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (PNETs), avec une attention particulière aux voies NF-κB et PI3K mentionnées dans les mots-clés. L'approche méthodologique dominante intègre l'analyse des altérations épigénétiques avec l'étude des cascades de signalisation dysrégulées.

Les résultats récents révèlent que les modifications épigénétiques jouent un rôle crucial dans la progression tumorale des PNETs, particulièrement dans la régulation des voies de signalisation critiques pour la formation et l'évolution de ces tumeurs. Cette recherche met l'accent sur l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques face aux limitations des traitements conventionnels, notamment pour les stades avancés.

Ce qui distingue ce front est son approche multidimensionnelle combinant signalisation cellulaire et régulation épigénétique, offrant une perspective innovante sur les PNETs. Contrairement aux approches traditionnelles centrées sur un seul aspect, cette recherche explore les interactions complexes entre modifications épigénétiques et voies de signalisation, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques pour ces tumeurs difficiles à traiter.

AXE 2 — MICROENVIRONNEMENT TUMORAL

1515 articles · 9 fronts · 75641 connexions

Front 1 — 738 articles**>Curcumine et microenvironnement tumoral cérébral**

Ce front de recherche se concentre sur l'application de la curcumine dans le traitement des gliomes, particulièrement via des approches nanotechnologiques pour franchir la barrière hémato-encéphalique. Les approches méthodologiques dominantes incluent le développement de nanocarriers ciblés pour améliorer la biodisponibilité de la curcumine, l'étude des modèles tumoraux in vitro sophistiqués, et l'analyse des voies de signalisation comme STAT3 dans le microenvironnement tumoral.

Les résultats récents révèlent que la curcumine module efficacement l'angiogenèse via l'inhibition des métalloprotéases matricielles et cible les cellules souches de glioblastome résistantes. L'accent est mis sur la compréhension du métabolisme lactate dans l'hypoxie tumorale et le rôle des fibroblastes associés au carcinome dans la progression tumorale.

Ce qui distingue ce front est l'intégration multidisciplinaire entre nanomédecine, neurobiologie et oncologie moléculaire. L'approche combine thérapies ciblées traditionnelles avec des stratégies innovantes de franchissement de la barrière hémato-encéphalique, particulièrement pertinente pour les tumeurs cérébrales hautement résistantes comme le glioblastome, où les options thérapeutiques conventionnelles restent limitées.

Front 2 — 393 articles

>Nanodelivery Strategies for Glioblastoma Therapeutic Barriers

Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques innovantes combinant la nanotechnologie et la pharmacologie pour surmonter les barrières thérapeutiques du glioblastome. Les stratégies dominantes incluent le développement de systèmes de nanoparticules (liposomes, polymères conjugués, nanoparticules d'oxyde de fer), l'ingénierie de la délivrance trans-barrière hémato-encéphalique, et le ciblage spécifique des cellules souches de glioblastome via des ligands comme le cetuximab.

Les résultats récents révèlent des mécanismes sophistiqués de résistance au témozolomide impliquant l'autophagie, l'identification du rôle des interleukines dans la physiopathologie du microenvironnement tumoral, et l'utilisation de composés naturels (curcumine, resvératrol) comme agents thérapeutiques neuroprotecteurs. Les chercheurs ont également élucidé comment la fragilité vasculaire de la barrière hémato-encéphalique influence la progression tumorale.

Ce qui distingue ce front est l'approche multidisciplinaire intégrant nanotechnologie, biologie moléculaire du cancer et pharmacologie des composés naturels pour adresser simultanément la délivrance médicamenteuse, la résistance thérapeutique et le ciblage des cellules souches cancéreuses, représentant une stratégie holistique contre le glioblastome.

Front 3 — 287 articles

>Vésicules Extracellulaires Ingénierées pour Thérapie Anticancéreuse

Ce front de recherche se concentre sur l'ingénierie et l'optimisation des vésicules extracellulaires (VE), particulièrement les exosomes, comme vecteurs thérapeutiques contre le cancer. Les approches méthodologiques dominantes incluent la modification de surface des exosomes, le chargement contrôlé de cargaisons thérapeutiques (ARN, protéines, médicaments), et le développement de stratégies de ciblage spécifique des tumeurs.

Les résultats récents révèlent que les exosomes ingénierés surpassent les vecteurs synthétiques par leur biocompatibilité naturelle et leur capacité à franchir les barrières biologiques. Les chercheurs ont développé des méthodes sophistiquées pour charger ces vésicules avec des agents thérapeutiques tout en préservant leur intégrité et fonctionnalité. L'optimisation du ciblage tumoral par modification des protéines de surface représente une avancée majeure.

Ce front se distingue par sa transition d'une approche descriptive vers l'ingénierie rationnelle des VE. Contrairement aux recherches antérieures centrées sur la biogenèse naturelle, ce domaine privilégie la conception sur-mesure d'exosomes thérapeutiques, intégrant des considérations de pharmacocinétique et de ciblage précis pour maximiser l'efficacité anticancéreuse tout en minimisant les effets secondaires.

Front 4 — 58 articles

>Métabolisme du Fer et Mort Cellulaire Programmée Anticancer

Ce front de recherche se concentre sur l'exploitation thérapeutique du métabolisme du fer et des nouveaux mécanismes de mort cellulaire (ferroptose, cuproptose) pour traiter les cancers résistants, particulièrement les gliomes. Les approches méthodologiques dominantes incluent le ciblage du récepteur de transferrine (TfR1), l'étude des modifications épigénétiques régulant la ferroptose, et le développement de complexes métalliques (cuivre, fer) comme agents anticancéreux.

Les résultats récents révèlent que la perturbation du métabolisme du fer induit une ferroptose spécifique aux cellules cancéreuses, contournant ainsi les mécanismes de résistance traditionnels. Le repositionnement de médicaments comme le disulfiram en agents cuivre-dépendants montre une efficacité prometteuse. L'identification de la cuproptose comme nouveau mécanisme de mort cellulaire ouvre des perspectives thérapeutiques inédites.

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant métabolisme des métaux de transition, mécanismes de mort cellulaire émergents, et ciblage spécifique des cancers du système nerveux central. L'accent mis sur le cross-talk entre différents types de mort programmée (pyroptose, ferroptose, autophagie) représente une stratégie innovante pour surmonter la résistance thérapeutique dans les tumeurs particulièrement agressives comme le glioblastome.

Front 5 — 6 articles

>Aquaporines comme cibles thérapeutiques anticancéreuses émergentes

Ce front de recherche se concentre sur l'exploitation des aquaporines (AQPs) comme nouvelles cibles thérapeutiques, particulièrement dans le glioblastome. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'identification de modulateurs pharmacologiques des AQPs, l'analyse de leur rôle dans la signalisation cellulaire au-delà du transport hydrique, et le développement de stratégies de ciblage dual combinant AQPs et canaux ioniques.

Les résultats récents révèlent que les AQPs fonctionnent comme "transcepteurs" - combinant transport et signalisation - facilitant l'invasion tumorale, l'angiogenèse et la résistance thérapeutique. Dans le glioblastome, les AQPs-1, -3 et -5 émergent comme cibles privilégiées pour limiter la propagation invasive, principal facteur de mortalité. Les études démontrent leur implication dans la progression tumorale via la modulation du microenvironnement et des propriétés métastatiques.

Ce qui distingue ce front est l'évolution conceptuelle des AQPs : de simples canaux hydriques vers des régulateurs complexes de processus oncologiques. Cette approche ouvre des perspectives thérapeutiques innovantes, particulièrement cruciales pour les cancers hautement invasifs comme le glioblastome où les traitements conventionnels échouent à contrôler la dissémination.

Front 6 — 4 articles

>Formulations Polymériques pour Délivrance Thérapeutique Nanométrique

Ce front de recherche se concentre sur l'ingénierie de systèmes de délivrance de médicaments utilisant des polymères sophistiqués pour surmonter les défis de biodisponibilité. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'électrofilage pour créer des nanofibres polymériques, l'utilisation de copolymères amphiphiles comme Soluplus® pour améliorer la solubilité, et le développement de matrices nanocomposites avec architectures poreuses contrôlées.

Les résultats récents révèlent des avancées significatives dans l'optimisation des paramètres d'électrofilage pour moduler les propriétés finales des matériaux, l'amélioration de l'encapsulation et de la libération contrôlée d'agents thérapeutiques, et le développement de systèmes polymériques capables de franchir les barrières biologiques complexes. Les nanofibres électrofilées montrent une versatilité remarquable pour diverses applications biomédicales.

Ce front se distingue par son approche multidisciplinaire combinant chimie des polymères, nanotechnologie et ingénierie pharmaceutique. L'accent mis sur la résolution des problèmes de solubilité et de biodisponibilité through des solutions d'ingénierie matérielle représente une évolution des stratégies traditionnelles de formulation vers des systèmes nanométriques plus sophistiqués et ciblés.

Front 7 — 4 articles

>Régulation microRNA-RECK dans l'oncogenèse et l'inflammation

Ce front de recherche émerge autour du couplage bibliographique entre études du cancer cervical et de l'inflammation septique, révélant des mécanismes transversaux impliquant les microARN et la protéine RECK (Reversion inducing cysteine rich protein with kazal motifs).

Les approches méthodologiques combinent analyses d'expression de microARN (particulièrement miR-21 et miR-23) avec études fonctionnelles des voies de signalisation RECK, utilisant des modèles cellulaires de migration/prolifération et des analyses de corrélation expression-phénotype dans différents contextes pathologiques.

Les résultats récents établissent que miR-21 régule directement RECK pour moduler croissance et migration des cellules cancéreuses cervicales, tandis que RECK influence les cytokines pro-inflammatoires et le VEGF dans la septicémie. L'identification de clusters de microARN fonctionnellement liés (miR-23) élargit le réseau régulateur.

Ce front se distingue par son approche translationnelle reliant oncologie et inflammation via des mécanismes épigénétiques partagés, particulièrement la régulation microARN/RECK. Cette convergence suggère des cibles thérapeutiques communes entre cancer et septicémie, ouvrant des perspectives pour des stratégies d'intervention ciblant ces voies régulatrices dans des contextes pathologiques distincts mais mécanistiquement apparentés.

Front 8 — 3 articles**>uPAR comme Cible Thérapeutique Sélective Anticancéreuse**

Ce front de recherche se concentre sur l'exploitation du récepteur de l'activateur du plasminogène de type urokinase (uPAR) comme cible thérapeutique privilégiée en oncologie. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse de l'expression différentielle d'uPAR entre tissus sains et tumoraux, l'étude des mécanismes de régulation génique dans la tumorigénèse, et le développement de stratégies de thérapie ciblée utilisant uPAR comme "cheval de Troie".

Les résultats récents révèlent qu'uPAR présente une expression faible dans les tissus sains mais élevée dans les tumeurs malignes, confirmant son potentiel comme biomarqueur et cible thérapeutique. Les recherches démontrent le rôle central d'uPAR dans l'invasion tumorale, la métastase et la progression cancéreuse, tout en identifiant les multiples facteurs contrôlant son expression.

Ce qui distingue ce front est l'approche de médecine de précision visant à maximiser l'efficacité thérapeutique tout en minimisant la toxicité hors-cible. L'originalité réside dans l'utilisation d'uPAR comme vecteur pour délivrer sélectivement des agents thérapeutiques aux cellules tumorales, représentant une stratégie innovante de vectorisation ciblée en oncologie.

Front 9 — 2 articles**>Semaphorin 3A in Renal Pathophysiology**

Il semble y avoir une erreur dans l'appariement des articles avec les mots-clés. Les deux articles fournis portent sur la signalisation Semaphorin 3A dans les maladies rénales, non sur la curcumine et les gliomes.

Basé sur les articles disponibles, ce front de recherche émergent se concentre sur l'investigation des mécanismes moléculaires de SEMA3A dans la pathophysiologie rénale. Les approches méthodologiques dominent probablement l'analyse de signalisation cellulaire, l'immunorégulation, et les études développementales rénales.

Les résultats récents clés suggèrent que SEMA3A, une protéine sécrétée et membranaire, joue des rôles cruciaux dans la régulation immunitaire et le développement rénal. Cette recherche vise à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour les maladies rénales, un problème de santé publique mondial avec des options thérapeutiques limitées.

Ce qui distingue ce front est l'application d'une protéine de guidage axonal classique (SEMA3A) au contexte rénal, révélant des fonctions non-neuronales inattendues. L'approche représente un changement paradigmatique vers la compréhension des rôles pléiotropiques des sémaphorines au-delà du système nerveux.

AXE 3 — BIOMARQUEURS ET ESSAIS CLINIQUES

1978 articles · 10 fronts · 76524 connexions

Front 1 — 636 articles

>Ciblage thérapeutique multi-voies dans les tumeurs cérébrales

Ce front de recherche se caractérise par une approche méthodologique intégrative combinant l'analyse des voies de signalisation oncogènes (JAK/STAT, PI3K/AKT/mTOR, Wnt/ β -caténine), l'étude du microenvironnement tumoral et l'identification de biomarqueurs prédictifs. Les chercheurs utilisent des modèles précliniques sophistiqués pour tester des stratégies thérapeutiques multi-cibles, particulièrement dans le contexte des glioblastomes résistants.

Les résultats récents révèlent l'importance critique des cellules souches cancéreuses et des fibroblastes associés aux carcinomes dans la progression tumorale. Le métabolisme du lactate émerge comme un nouveau paradigme thérapeutique, tandis que les cellules suppressives d'origine myéloïde (MDSCs) sont identifiées comme cibles immunothérapeutiques prometteuses. La résistance au cisplatine est mieux comprise through des mécanismes épigénétiques complexes.

Ce front se distingue par son approche systémique intégrant signalisation cellulaire, métabolisme tumoral et microenvironnement. L'accent sur la reprogrammation métabolique et les modifications épigénétiques comme déterminants thérapeutiques marque une évolution conceptuelle majeure, dépassant les approches mono-cibles traditionnelles vers des stratégies personnalisées basées sur la caractérisation moléculaire complète des tumeurs cérébrales.

Front 2 — 376 articles

>Nanoparticules thérapeutiques ciblées pour tumeurs cérébrales

Ce front de recherche se concentre sur l'ingénierie de systèmes de délivrance de médicaments nanoparticulaires pour surmonter la barrière hémato-encéphalique et améliorer le traitement des glioblastomes. Les approches méthodologiques dominantes incluent le développement de nanoparticules polymériques fonctionnalisées, l'optimisation de stratégies de ciblage actif et passif via l'effet EPR, et l'ingénierie de surface pour faciliter le passage trans-barrière.

Les résultats récents révèlent des avancées significatives dans la compréhension des mécanismes de transport à travers la barrière hémato-encéphalique, avec des liposomes modifiés montrant une efficacité améliorée. L'intégration de biomarqueurs prédictifs permet une personnalisation thérapeutique, particulièrement importante pour les agents comme la curcumine et le cisplatine dans les essais cliniques de glioblastome.

Ce qui distingue ce front est sa convergence multidisciplinaire entre nanotechnologie, neurologie et oncologie, avec un focus spécifique sur les défis uniques du cerveau comme organe sanctuaire. L'approche systémique combine ingénierie des matériaux, compréhension des mécanismes cellulaires de résistance, et translation clinique pour développer des thérapies de précision contre ces tumeurs particulièrement agressives.

Front 3 — 286 articles

>Curcumine et phytocomposés contre le glioblastome

Ce front de recherche combine des approches méthodologiques diversifiées : développement de nanoformulations (liposomes, phytosomes) pour améliorer la biodisponibilité de la curcumine, études des mécanismes moléculaires ciblant la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), et investigations sur les voies de kinases impliquées dans la résistance thérapeutique. Les chercheurs explorent également les synergies entre médecines traditionnelles et thérapies modernes.

Les résultats récents révèlent que la curcumine et autres phytocomposés (quercétine, EGCG) modulent efficacement l'EMT, processus clé de l'invasion tumorale et de la chimiorésistance dans le glioblastome. Les nanoformulations ont démontré une amélioration significative de la pénétration de la barrière hémato-encéphalique et de l'accumulation tumorale. Des biomarqueurs spécifiques de l'EMT émergent comme indicateurs pronostiques.

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant nanotechnologie, phytothérapie et oncologie moléculaire. L'accent mis sur les composés naturels nanoformulés représente une alternative prometteuse aux chimiothérapies conventionnelles, particulièrement pertinente pour le glioblastome où les options thérapeutiques restent limitées et le pronostic sombre.

Front 4 — 248 articles

>Vésicules Extracellulaires Thérapeutiques en Oncologie

Ce front de recherche se concentre sur le développement et l'optimisation des vésicules extracellulaires (VE) comme plateformes thérapeutiques innovantes en cancérologie. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'ingénierie des exosomes pour la délivrance ciblée de médicaments, la standardisation des protocoles d'isolement et de caractérisation des VE, et l'évaluation de leur potentiel thérapeutique dans les essais cliniques.

Les résultats récents révèlent que les VE présentent une excellente biocompatibilité et stabilité physicochimique, permettant un ciblage spécifique des cellules souches cancéreuses et une communication intercellulaire thérapeutique. L'élimination des exosomes tumoraux émerge également comme stratégie adjuvante prometteuse. Les VE dérivées de cellules souches montrent des propriétés régénératives étendues avec des applications au-delà de l'oncologie.

Ce front se distingue par son approche translationnelle intégrant la biogenèse fondamentale des VE avec leurs applications cliniques immédiates. L'accent sur l'ingénierie des vésicules naturelles plutôt que sur les nanoparticules synthétiques représente un changement paradigmatique vers des thérapies biomimétiques, exploitant les mécanismes cellulaires endogènes pour surmonter les limitations thérapeutiques actuelles en oncologie.

Front 5 — 167 articles

>Résistance thérapeutique et biomarqueurs dans le glioblastome

Ce front de recherche se concentre sur les mécanismes de résistance aux thérapies standard du glioblastome (GBM) et l'identification de nouveaux biomarqueurs pronostiques. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'analyse des voies moléculaires de résistance au témozolomide, l'étude des cellules souches tumorales, l'exploration de l'autophagie comme mécanisme de survie cellulaire, et le développement de thérapies ciblées utilisant des nanoparticules ou des virus oncolytiques.

Les résultats récents révèlent que l'autophagie induite par le témozolomide contribue paradoxalement à la résistance thérapeutique, que les récepteurs toll-like représentent des cibles immunothérapeutiques prometteuses, et que les composés naturels comme l'acide asiatic offrent des alternatives thérapeutiques. L'utilisation de nanoparticules conjuguées pour cibler spécifiquement les cellules souches de GBM montre également des résultats encourageants.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrée combinant compréhension des mécanismes de résistance fondamentaux et développement simultané de stratégies thérapeutiques innovantes, dépassant les limitations du protocole Stupp qui reste le standard depuis 2005 malgré une survie médiane stagnante à 15 mois.

Front 6 — 164 articles

>Réorienter les traitements anticancer vers la modulation métabolique

Ce front de recherche se concentre sur l'exploitation des vulnérabilités métaboliques des cellules cancéreuses, particulièrement le métabolisme du fer, l'autophagie et la mort cellulaire régulée. Les approches méthodologiques dominantes incluent le repositionnement de médicaments existants (statines, N-acétylcystéine, chloroquine), l'analyse des voies de signalisation métaboliques, et l'étude des mécanismes de résistance thérapeutique.

Les résultats récents révèlent que les cellules cancéreuses présentent un métabolisme du fer dysrégulé et une dépendance accrue à l'autophagie, créant des opportunités thérapeutiques. Les chercheurs identifient comment moduler la mort cellulaire programmée et exploiter le stress oxydatif comme stratégies anticancéreuses. L'accent est mis sur les thérapies combinatoires utilisant des agents repositionnés avec des traitements conventionnels.

Ce front se distingue par son approche intégrative du métabolisme cellulaire comme cible thérapeutique, dépassant les thérapies ciblées traditionnelles. Il combine des médicaments bien établis avec une compréhension moderne des mécanismes métaboliques, offrant des stratégies potentiellement plus accessibles et moins toxiques pour surmonter la résistance tumorale.

Front 7 — 72 articles

>Sénescence thérapeutique et stratégies anti-âge en oncologie

Ce front de recherche examine les mécanismes de sénescence cellulaire induite par les thérapies anticancéreuses et leur exploitation thérapeutique. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'étude des biomarqueurs de sénescence, le développement de sénolytiques (médicaments éliminant les cellules sénescents), l'analyse des télomères/téломérase, et l'évaluation d'interventions anti-âge.

Les résultats récents révèlent que la sénescence induite par les thérapies (TIS) constitue un mécanisme antitumoral majeur mais peut aussi favoriser la résistance thérapeutique. Les cellules sénescents développent une résistance à l'apoptose via des mécanismes moléculaires spécifiques. Les stratégies sénolytiques émergent comme approches adjuvantes prometteuses, bien que leur efficacité reste débattue. La régulation de TERT et les mécanismes de maintenance des télomères s'avèrent cruciaux dans la formation tumorale.

Ce front se distingue par son approche intégrative combinant oncologie et recherche sur le vieillissement, explorant comment les processus de sénescence peuvent être à la fois exploités contre le cancer et ciblés pour améliorer les résultats thérapeutiques, ouvrant de nouvelles perspectives pour des traitements personnalisés.

Front 8 — 8 articles

>Aquaporines et Différences Sexuelles en Oncologie

Ce front de recherche combine l'étude des aquaporines (AQP) comme cibles thérapeutiques anticancéreuses avec l'analyse des différences de genre dans la susceptibilité et la survie au cancer. Les approches méthodologiques dominantes intègrent la biologie moléculaire des canaux membranaires, l'épidémiologie différentielle par sexe, et l'identification de biomarqueurs spécifiques aux aquaporines dans diverses tumeurs.

Les résultats récents révèlent que les aquaporines, particulièrement AQP4 dans les gliomes, facilitent l'invasion tumorale et les métastases par leur rôle dans l'homéostasie hydrique et le transport de solutés. Parallèlement, les différences de genre en termes de stress oxydatif influencent significativement la susceptibilité cancéreuse et les outcomes de survie, avec des implications thérapeutiques distinctes pour les cancers reproductifs et hématologiques.

Ce front se distingue par son approche transversale unique combinant : (1) la caractérisation mécanistique des aquaporines comme modulateurs du microenvironnement tumoral, (2) l'intégration systématique des variables de genre dans l'oncologie de précision, et (3) le développement de stratégies thérapeutiques ciblant spécifiquement les aquaporines selon le sexe du patient, ouvrant vers une médecine personnalisée plus raffinée.

Front 9 — 4 articles

>Thérapies Épigénétiques pour Maladies Neurodégénératives

Ce front de recherche se concentre sur l'application des inhibiteurs d'histones désacétylases (HDAC) comme approches thérapeutiques pour diverses pathologies neurologiques. Les approches méthodologiques dominantes incluent l'étude des mécanismes d'acétylation/désacétylation des histones, l'évaluation clinique du phénylbutyrate de sodium, et l'analyse des voies de signalisation impliquant les facteurs inhibiteurs de migration (MIF).

Les résultats récents soulignent le potentiel thérapeutique du phénylbutyrate de sodium comme inhibiteur d'HDAC dans différents contextes cliniques et expérimentaux. Pour la maladie de Niemann-Pick type C, les inhibiteurs d'HDAC montrent des effets neuroprotecteurs prometteurs. Les recherches révèlent également l'importance des modifications épigénétiques dans la régulation de l'expression génique et la progression des maladies neurodégénératives.

Ce qui distingue particulièrement ce front est son approche translationnelle, combinant recherche fondamentale sur les mécanismes épigénétiques et applications cliniques directes. L'accent mis sur les inhibiteurs d'HDAC comme plateforme thérapeutique unificatrice pour diverses pathologies neurologiques représente une stratégie innovante, dépassant les approches traditionnelles spécifiques à chaque maladie pour proposer des mécanismes thérapeutiques communs basés sur la régulation épigénétique.

Front 10 — 4 articles

>Ciblage thérapeutique du récepteur AXL en oncologie

Ce front de recherche se concentre sur le développement d'inhibiteurs du récepteur tyrosine kinase AXL comme stratégie thérapeutique anticancéreuse. Les approches méthodologiques combinent la conception rationnelle de médicaments par criblage *in silico*, l'analyse transcriptomique bulk, et l'étude des mécanismes moléculaires de résistance aux thérapies ciblées.

Les résultats récents révèlent qu'AXL joue un rôle critique dans la progression tumorale, la métastase et la résistance thérapeutique across multiple cancers. L'identification de DUSP6 comme médiateur de résistance aux inhibiteurs JAK2 illustre la complexité des voies de signalisation interconnectées. Les efforts de drug design ont permis d'identifier des inhibiteurs compétitifs de l'ATP prometteurs ciblant le site actif d'AXL.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant biologie fondamentale des récepteurs tyrosine kinases, développement computationnel de médicaments, et compréhension des mécanismes de résistance. L'accent mis sur AXL reflète sa position unique comme target thérapeutique viable dans des cancers difficiles à traiter, particulièrement dans les néoplasmes myéloprolifératifs et leurs transformations leucémiques secondaires.

UMAN [iA]

HAL BIBLIO · Analyse bibliométrique par intelligence artificielle
OpenAlex · SPECTER · Leiden · Louvain · Claude Opus 4.6
uman-ia.fr/hal/biblio/

"Open the pod bay doors, HAL."

— *Dave Bowman, 2001 : L'Odyssée de l'espace*