

PROPOSITION DE SUJET POUR UN CONTRAT DOCTORAL

Laboratoire : LIENSs
Titre de la thèse : Quels sont les mécanismes anticancéreux mis en place par les organismes marins de grandes tailles et longévifs ?
Direction de la thèse GIRAudeau Mathieu Co-encadrant Orsolya Vincze
Descriptif du sujet (<i>enjeux scientifiques, applicatifs, sociétaux...</i>) Le cancer est une cause majeure de décès dans nos sociétés modernes, et plus de 40% des individus sont désormais tôt ou tard concernés par des problèmes cancéreux au cours de leur vie (avec un taux de décès d'un sur quatre en moyenne, https://www.cancer.org). L'investissement financier massif alloué à la recherche contre le cancer au cours des 50 dernières années n'a donc pas permis d'éradiquer cette maladie et bien que l'on guérisse beaucoup plus certains cancers de nos jours, les prévalences de cette pathologie devraient augmenter dans les prochaines décennies à cause du vieillissement de la population et de l'exposition à un nombre grandissant de polluants environnementaux. Le cancer ne touche pas que l'espèce humaine et on sait désormais que cette pathologie est présente à travers l'ensemble des branches multicellulaires de l'arbre phylogénétique du vivant, des hydres aux éléphants, suggérant que le cancer fut présent à travers toute l'histoire évolutive des organismes multicellulaires (Merlo et al. 2006, Aktipis and Nesse 2013, Nunney 2013). Ainsi, la plupart, si ce n'est la totalité des individus des espèces multicellulaires doivent interagir avec des formes plus ou moins graves de cette pathologie (de l'apparition de lésions précancéreuses tôt dans la vie et jusqu'au stade métastatique). Bien qu'omniprésent chez les êtres multicellulaires et tout particulièrement les vertébrés, les processus cancéreux montrent aussi des prévalences extrêmement variables entre individus d'une population, entre populations ou entre espèces. L'identification des mécanismes de résistance au cancer à l'origine de cette variabilité et façonnés par la sélection naturelle aux cours des temps est donc désormais une voie de recherche prometteuse avec pour but affiché de trouver des mécanismes transposables à l'espèce humaine et de nouvelles formes de thérapies. Cependant, de façon surprenante, l'oncologie est une discipline qui s'est, pour le moment, développée de manière complètement isolée d'autres sciences telles que l'écologie ou la biologie évolutive, malgré le constat grandissant que l'interaction de ces disciplines leur apportent un bénéfice réciproque (Ujvari et al. 2016, Thomas et al. 2017). Dans ce contexte, le littoral et le milieu marin constituent des environnements d'intérêt. En effet, ces environnements hébergent des espèces de très grandes tailles (baleines) à durées de vie très longues (baleines, tortues, dauphins, requins, oiseaux marins, plusieurs espèces de sébastes ou de bivalves), deux caractéristiques qui devraient théoriquement les rendre plus susceptibles à l'émergence de cancer. En effet, le processus cancéreux est initié et ensuite progresse via l'accumulation de mutations génétiques et si chaque division cellulaire a la même probabilité de générer des mutations, alors les espèces de grandes tailles (avec plus de cellules) avec des durées de vie plus longues (nécessitant plus de divisions cellulaires) devraient accumuler plus de mutations et développer plus de cancers que les espèces de petites tailles à durées de vie plus courtes. Nos données montrent que ce n'est pas le cas puisque des espèces marines telles que les dauphins ou les baleines présentent une résistance quasi complète au processus cancéreux (Compton et al. <i>In prep</i>). Ces espèces ont donc évolué des mécanismes de résistance au cancer très puissants dont les scientifiques pourraient s'inspirer pour développer de nouvelles thérapies innovantes. Ce projet de thèse original et innovant propose une approche pluridisciplinaire (biologie évolutive, oncologie, écophysiologie, génétique, biologie cellulaire) et intégrative combinant une démarche expérimentale <i>in vitro</i> et des études comparées à grande échelle afin d'explorer les mécanismes de résistance au cancer des espèces sauvages marines.

Ce travail s'intéressera aux trois grandes questions suivantes :

Axe 1 : Est-ce que le milieu marin stimule l'émergence de mécanismes de résistance au cancer ?

Dans un premier temps, ce projet propose de tester si les espèces sauvages marines développent, de manière générale, moins de cancers que les espèces terrestres. Ensuite, une approche ciblée sur certains groupes tels que les mammifères marins ou les tortues marines permettra de déterminer si la résistance au cancer est centrée sur certaines espèces du milieu marin (comme suspecté par nos analyses préliminaires). Enfin, ce projet cherchera à identifier si certaines caractéristiques des espèces sont associées à une plus grande probabilité de développer une résistance au cancer. Par exemple, est-ce que la physiologie (métabolisme, immunité, stress oxydatif), l'investissement dans la reproduction (nombre de jeunes produits par an) ou la niche écologique (caractéristiques de l'habitat, régime alimentaire...) des espèces sont des conditions stimulant l'émergence d'une plus grande résistance ou susceptibilité chez certaines espèces sauvages marines et donc une plus faible prévalence de cancer.

Pour répondre à ces questions, l'étudiant(e) utilisera des modèles statistiques prenant en compte la phylogénie et des bases de données uniques, déjà en notre possession, afin d'estimer la prévalence de cancer pour un grand nombre d'espèces sauvages (marines et terrestres). Tout d'abord, une première base de données développée par la Canadian Wildlife Health Cooperative (CWHC) dans un but de surveillance épidémiologique de la faune sauvage canadienne centralise les rapports de 500.000 autopsies de vertébrés sauvages (150 espèces) avec de nombreuses données pour les cétacés notamment. Une seconde base de données en notre possession (grâce à une collaboration avec l'association Species360, <https://www.species360.org/>), regroupe le même type d'information mais pour presque 2000 espèces et 2 millions d'individus captifs (zoos et aquariums). Ces données ont déjà été utilisées dans le cadre d'un article récent dans un journal de haut rang (Vincze, O., Colchero, F., Lemaître, ... & Giraudeau, M. (2022). Cancer risk across mammals. *Nature*, 601(7892), 263-267) et sont donc robustes et innovantes pour ce type d'analyses. Enfin, l'étudiant(e) utilisera d'autres bases de données uniques déjà développées par les encadrants de la thèse et qui permettent de quantifier ou catégoriser différentes caractéristiques des espèces citées plus haut comme la capacité immunitaire, le stress oxydatif, le métabolisme, le régime alimentaire ou l'habitat de chacune des espèces étudiées.

Axe 2 : Est-ce que les génomes d'espèces marines résistantes au cancer montrent des duplications de gènes expliquant cette résistance ?

La seconde section de ce travail de thèse va utiliser une approche génomique pour déterminer si la duplication de certains gènes pourrait être à l'origine de la résistance au cancer détectée chez certaines espèces marines. Cette approche a déjà été utilisée par le passé pour montrer que la duplication du gène TP53 chez l'éléphant était à l'origine de sa plus grande résistance au cancer. En effet, le génome des éléphants compte 20 copies de ce gène suppresseur de tumeurs alors que l'espèce humaine n'en compte que deux. De la même manière, nous allons utiliser les nombreux génomes séquencés et en libre accès d'espèces marines de grandes tailles et/ou à espérances de vie longues pour quantifier les patterns de duplications des centaines de gènes reliés au cancer. Les analyses de bio-informatiques nécessaires à cette étude ont déjà été mises au point et ce travail se fera en collaboration avec Macha Nikolski (IBGC, Bordeaux), directrice du centre de bio-informatique de Bordeaux (CBIB).

Axe 3 : Quels sont les mécanismes cellulaires impliqués dans la résistance au cancer chez quelques espèces marines emblématiques ?

Dans un dernier temps, ce projet va chercher à identifier les mécanismes cellulaires mis en place par les espèces marines résistantes au cancer. Par exemple, chez l'éléphant, une plus grande utilisation de l'apoptose (en lien avec la duplication du gène TP53 cité précédemment) a été mise en évidence. L'apoptose permet d'éliminer les cellules présentant des dommages à l'ADN avant qu'elles ne deviennent cancéreuses. Cependant, le mécanisme mis en évidence chez l'éléphant ne semble pas universel et partagé par les autres espèces résistantes au cancer. Par exemple, les baleines ne montrent pas de duplication du gène TP53 dans leurs génomes ou de favorisation de l'apoptose. Avec la troisième partie de ce projet de thèse, nous proposons d'utiliser une collection de cellules du muséum d'histoire naturelle gérée par un proche collaborateur (Bertrand Bed'Hom) et qui comprend des cellules pour presque 500 espèces de vertébrés, et notamment des organismes marins tels que le dauphin (pour lequel aucun cas de cancer n'a pour le moment été détecté), l'orque, l'hyperoodon, le morse, le lamantin, plusieurs espèces de baleines et d'oiseaux marins ou des tortues marines. Nous exposerons ces cultures cellulaires d'espèces marines ainsi que des espèces terrestres pour comparaison à des stress chimiques (doxorubicin, camptothecin, 3-methylcholantrene, neocarzinostatin, aphidicolin) afin d'identifier les stratégies mises en place en cas d'accumulation de dommages à l'ADN et la propension de ces cellules à devenir cancéreuses. Plusieurs marqueurs bien définis tels que la capacité de réparation de l'ADN, le taux d'arrêt du cycle cellulaire ou le taux d'apoptose seront ensuite mesurés au cours du temps après exposition aux « attaques » chimiques et en relation avec l'accumulation de dommages à l'ADN.

Les analyses en laboratoire décrites ci-dessus seront réalisées à l'université d'Utah dans le cadre d'un projet avec Joshua Schiffman et financées par la fondation PEEL Therapeutics.

Impacts (*scientifiques, technologiques, socio-économiques, environnementaux, sociétaux...*)

Les résultats de ce projet pourront avoir un impact sociétal majeur en ouvrant de nouvelles pistes pour l'étude de mécanismes innovants pour lutter contre le cancer, inspirés par ceux sélectionnés par la sélection naturelle chez les organismes marins. A terme, cette voie de recherche prometteuse pourrait entraîner le développement de nouvelles thérapies. A titre d'exemple, les mécanismes anticancer découverts chez l'éléphant en 2015 ont permis de créer de nouveaux traitements actuellement en tests cliniques. Notre but est de suivre cette voie déjà couronnée de succès.