



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Madame Xiaoying XU

Titulaire d'un Master en sciences moléculaires du vivant
de l'Université de Lausanne

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat ès sciences de la vie (PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

Uncovering racial specific regulators contributing to cancer susceptibility

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Gian-Paolo DOTTO

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 8 février 2019 à 17h00

Salle B301, CLE, ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'Ecole Doctorale

RÉSUMÉ

Beaucoup de recherches scientifiques ont largement montré que la susceptibilité et la survie en divers types de cancer révèlent la disparité raciale. Par rapport aux autres races, Les Noirs sont plus susceptibles d'être attrapés par le cancer agressif ; surtout à beaucoup d'endroits corporels par exemples, Head and Neck (HNSCC), esophageal (eSCC) et cervical (cSCC) SCCs, par le carcinome de cellule squameuse dérivé de kératinocytes (SCC). Même avec skin SCCs, qui présente une incidence faible avec les populations d'Afrique Noirs en raison de leur photoprotection pigmentaire, présente un comportement plus agressif avec les patients de ce groupe, avec métastases fréquentes.

Cependant il y a des divers facteurs socioéconomiques, ces différences de susceptibilité au cancer peuvent être attribuées, en partie, à des déterminants génétiques et épigénétiques propres d'une population, tels que le métabolisme, l'immunité native et acquise et la détoxification des médicaments. L'impact possible des différences raciales sur les cellules souches cancéreuses d'origine ainsi que sur l'activation des Cancer Associated Fibroblast (CAF) adjacents a été beaucoup moins étudié. C'est le sujet que j'ai abordé dans mon travail, en mettant l'accent sur le développement du SCC, avec les kératinocytes (HKCs) dérivés du prépuce et les fibroblastes dermiques appartenant à une cohorte relativement importante de donneurs d'origine Africaine et Caucasian, je parlerai d'individus « Black » et « White », tels que définis dans le document Surveillance, épidémiologie et résultats finaux (SEER). Base de données (<https://seer.cancer.gov>). Le travail est divisé en deux parties.

I) La première partie de ma thèse, ou j'ai mis beaucoup de mes efforts, est sur l'hypothèse selon laquelle les HKCs des individus Black par rapport aux White présentent des différences significatives en termes de potentiel self renewal et de formation de tumeur après transformation oncogénique. L'hypothèse supplémentaires est que ces différences peuvent être expliquées par des différences dans les profils d'expression génique, les niveaux d'expression de gènes spécifiques étant déterminés par des polymorphismes génétiques spécifiques à la race.

Par des analyses de clonogenicity fonctionnelle et sphere forming assays, j'ai trouvé que plusieurs souches de HKC d'origine noire (HKCs Black) ont une population accrue de cellules de type tige, avec une sensibilité accrue à la transformation oncogénique par rapport aux souches de HKC d'origine blanche (HKC White). En parallèle, le profilage transcriptomique des HKC Black par rapport aux HKC White a révélé des différences significatives dans l'expression des gènes, avec gene set enrichment analysis (GSEA) indiquant des ensembles de gènes plus fortement exprimés dans les HKC Black liés au cycle cellulaire et à la phosphorylation métabolomique / oxydative (Ox-Phos). Conformément à cette dernière résultats, l'analyse métabolomique directe a montré un ensemble de > 250 métabolites présentant des niveaux significativement différents dans les HKC Black par rapport aux HKC White, ces derniers présentant des taux plus bas d'agents réducteurs (glutathion) et un rapport NADP / NADPH plus élevé. Direct functional screening assays de gènes candidats liés au cycle cellulaire et au métabolisme ont conduit à l'identification de 6 gènes ayant une expression significativement plus élevée dans les HKC noires qui augmentent le potentiel des cellules souches HKC. L'analyse eQTL a montré que l'expression différentielle de deux de ces gènes, GSTM3 et HSD17B7, Dans HKCs Black versus White, est liée à des polymorphismes mononucléotidiques (SNP) dans leurs régions régulatrices. Le premier gène, GSTM3, code pour l'enzyme de désintoxication dépendant du glutathion à expression dérégulée dans divers types de cancer; la eQTL spécifique à la race que nous avons découverte affecte un site de régulation de la fixation de l'AhR estimé, facteur de transcription de la famille des hormones nucléaires jouant un rôle dans de nombreux processus, y compris la différenciation des kératinocytes. Le deuxième gène, HSD17B7, code pour une enzyme modificatrice de l'hormone stéroïde sexuelle déjà impliquée dans le développement du cancer du sein, le eQTL spécifique à la race que nous avons découvert Affecte un site régulateur de liaison estimé des facteurs de transcription Ets avec un rôle bien connu dans le contrôle et la transformation du cycle cellulaire.

En général, les résultats que nous avons obtenus confirment l'hypothèse de travail principale selon laquelle les primary human keratinocytes (HKCs) des individus Black par rapport aux individus White présentent des différences significatives en termes de self renewal et de potentiel oncogène avec la découverte de plusieurs gènes à différences raciales de niveau d'expression convergeant Contrôle de la souche de HKC: à ce titre, le travail ouvre la voie à de futures études sur les mécanismes d'action de ces gènes dans les HKC et sur la manière dont ils sont contrôlés différenciellement dans diverses populations humaines, de manière parallèle ou épistatique.

II) La seconde partie de la thèse est sur l'hypothèse selon laquelle, comme les HKC, les fibroblastes dermiques (HDF) de donneurs Black et White ont également un potentiel de prolifération plus élevé et une plus grande susceptibilité à la conversion du CAF. Les preuves fonctionnelles et biochimiques que nous avons à ce jour la concentration indiquent que notre hypothèse est en effet correcte et pointe en particulier vers une expression différentielle de membres spécifiques de la famille des FGF susceptibles d'être impliqués dans les différences fonctionnelles observées entre les HDF. Des donneurs noirs aux donneurs blancs.

Globalement, ces travaux fournissent une base pour de futures études sur la variabilité génétique et les différentes susceptibilités au cancer de différentes populations humaines, susceptibles de développer des approches plus personnalisées de la prévention du cancer.