

À LA CHASSE AUX MICROBES JOUANT UN RÔLE DANS LE CANCER CHEZ LES ANIMAUX

Gissel Marquez Alcaraz^{1,2*}, Stefania E. Kapsetaki^{1,2*}, Athena Aktipis^{1,2,3} et Corrie M. Whisner^{4,5}

¹Centre d'Évolution du Cancer de l'Arizona, Institut de Bioconception et École des Sciences de la Vie, Université d'État de l'Arizona, Tempe, AZ, États Unis

²Centre de Bioconception pour la bioinformatique, la sécurité et la société, Université d'État de l'Arizona, Tempe, AZ, États Unis

³Département de Psychologie, Université d'État de l'Arizona, Tempe, AZ, États Unis

⁴Collège des solutions de santé, Université d'État de l'Arizona, Phoenix, AZ, États Unis

⁵Centre de Bioconception pour la santé par les microbiotes, Université d'État de l'Arizona, Tempe, AZ, États Unis

Savais-tu que la nourriture, les microbes et le cancer sont souvent liés ? Ces liens sont bien étudiés chez les humains, mais pas aussi bien chez d'autres espèces. Nous voulions savoir si des aliments et/ou des microbes spécifiques sont liés au cancer chez d'autres espèces. Nous avons donc analysé plus d'un million d'articles traitant des liens entre l'alimentation, les microbes et le cancer. Nous avons constaté que certains microbes, tels que *Helicobacter*, les papillomavirus et les *fusobactéries* que l'on trouve souvent chez les carnivores, peuvent favoriser le développement de tumeurs chez les humains ainsi que chez d'autres animaux. D'autres microbes, tels que les *lactobacilles* présents dans les produits laitiers, peuvent diminuer le développement de tumeurs chez l'humain et d'autres animaux. Il y a encore beaucoup à apprendre sur ce sujet chez des centaines d'espèces. En fin de compte, ces résultats ont un grand potentiel pour aider les chercheurs à comprendre la variation du risque de cancer chez les animaux et pour aider les médecins et les vétérinaires à améliorer la détection précoce et le traitement des cancers.

LES MICROBES INTESTINAUX PEUVENT AFFECTER LA PROGRESSION DU CANCER

Savais-tu que des milliards de microbes vivent dans notre système digestif ? Ils proviennent des personnes, des animaux ou des objets auxquels nous avons été exposés au cours de notre vie et profitent des choses que nous mangeons. Ces microbes font partie du corps humain depuis le début de notre évolution et ils affectent de multiples aspects de notre existence. Ensemble, tous les microbes d'un animal sont appelés son **microbiote**.

L'une des choses que les microbes affectent est le développement du cancer et sa progression au fil du temps. Il en existe, appelés **microbes induisant des cancers**, qui aident le cancer à se développer. Ces microbes cancérogènes forment une catégorie appelée **oncobiote**. Ils sont en partie responsables de cancer chez 2,2 millions de personnes chaque année. Mais il existe également des microbes appelés **microbes protecteurs contre le cancer** ; ils aident notre corps à combattre le cancer et à réduire le risque de commencer cette maladie. Ces microbes proviennent généralement d'une alimentation saine.

RECHERCHE DANS LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE

Nous avons recherché des articles dans la littérature faisant référence aux associations entre l'alimentation, les microbes et le cancer chez les animaux autres que les humains. Pour trouver ces articles, nous avons utilisé des mots-clés et des synonymes liés à l'alimentation, aux microbes, à l'intestin, au cancer et aux espèces. Nous avons également utilisé des mots-clés spécifiques pour préciser que nous voulions exclure les études axées sur les humains. Nous avons écarté ces articles parce que l'originalité de notre recherche est d'être axée sur les animaux non humains. Nous avons tapé ces mots-clés et synonymes dans le moteur de recherche de la bibliothèque de l'Université d'État de l'Arizona et, après plusieurs tours de lecture et d'exclusion des articles non pertinents, nous avons disposé de 31 articles pertinents [1]. À partir de ces 31 articles, nous avons recueilli des informations sur le régime alimentaire standard des animaux, si les microbes étaient naturellement présents ou introduits expérimentalement chez ces animaux, le type d'animal étudié et les effets du régime alimentaire et/ou des microbes sur le cancer chez ces animaux (**Figure 1**).

Nous avons constaté que la plupart des articles décrivent des expériences sur des rongeurs, tels que des souris et des rats. Dans la plupart des cas, les chercheurs ont donné expérimentalement aux animaux des microbes par la bouche, et étudié l'effet de ces microbes sur les cancers de l'intestin.

MICROBES. Organismes minuscules, invisibles à l'œil nu, tels que les bactéries et les amibes, présents à l'intérieur et à l'extérieur d'autres organismes.

MICROBIOTE. Ensemble des micro-organismes vivant dans un environnement donné.

MICROBE INDUISANT LE CANCER. Microbe qui augmente le risque de développer un cancer.

ONCOBIOTE. Ensemble de tous les microbes susceptibles d'induire un cancer chez un animal.

MICROBE PROTECTEUR CONTRE LE CANCER. Microbe qui diminue le risque de développer un cancer.

Figure 1. Exemples de microbes qui favorisent ou inhibent le développement tumoral (et/ou cancéreux) chez les animaux non humains. La façon dont les aliments ont été introduits chez les

animaux est précisée (image Pac Man : par la bouche). C'est la partie inférieure de l'estomac (l'antré où sont retenus les aliments avant de passer dans l'intestin) qui est touchée par *Helicobacter pylori* chez les chats. N/A fait référence à une information qui n'est pas disponible. Tableau adapté de [1].

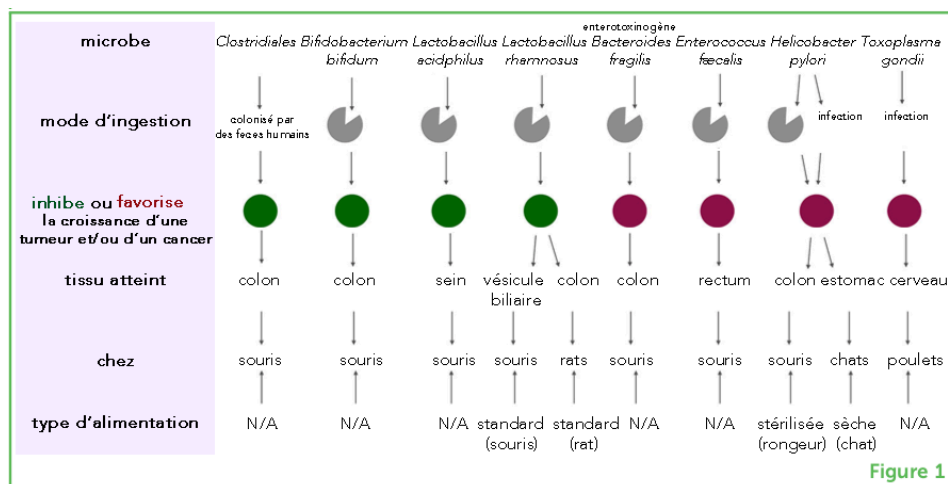


Figure 1

TUMEUR. Masse de cellules qui se divisent anormalement.

MÉTASTASE. Tumeur formée à partir de cellules cancéreuses qui se sont propagées depuis une tumeur à d'autres parties du corps.

TOXINES. Produits chimiques fabriqués par des organismes vivants et pouvant endommager d'autres organismes.

LACTOBACILLES : DES MICROBES QUI AIDENT À COMBATTRE LE CANCER

Certains des microbes qui composent le microbiote aident à combattre le cancer et à protéger l'organisme dans lequel ils vivent. Ces microbes protecteurs contre le cancer ont plusieurs effets tels qu'empêcher la formation de **tumeurs**, réduire leur taille et ralentir la propagation du cancer (la formation de **métastases**). L'un de ces microbes protecteurs est appelé *Lactobacillus* ; on le trouve principalement dans les produits laitiers tels que le lait et le fromage. Des études ont montré que *Lactobacillus* aide à prévenir le cancer du sein chez la souris en arrêtant la formation de tumeurs et de cellules cancéreuses. Il est incroyable que les aliments que mangent les animaux puissent les aider à rester en bonne santé par des voies microscopiques !

DES MICROBES QUI CONTRIBUENT AU CANCER

Certains microbes semblent être associés au cancer non seulement chez les humains, mais aussi chez d'autres animaux. Par exemple, des virus, particules plus d'un million de fois plus petites que le bout d'un doigt, tels que les papillomavirus, sont associés au cancer de la peau chez les humains et les chiens. Ces virus pénètrent dans les cellules animales et peuvent endommager la machinerie cellulaire qui corrige les dommages à l'ADN et/ou contrôle la réponse des cellules au stress. Deux espèces de bactéries, *Bacteroides fragilis* et *Fusobacterium nucleatum*, sont également associées au cancer chez les humains et les souris. Ces microbes produisent des **toxines** qui peuvent endommager l'ADN, et changent la façon dont les cellules se connectent à leurs voisines. Ce changement peut déclencher des métastases de cellules cancéreuses qui migrent vers d'autres parties du corps. Une autre bactérie, *Helicobacter*, est associée au développement du cancer chez les humains, les souris, les gerbilles et les chats. *Helicobacter* tue les cellules de l'estomac, et celles

qui restent, compensent cette perte en se divisant activement, ce qui peut être le départ d'un cancer. Ces microbes produisent également des toxines qui augmentent le risque que ces animaux développent un cancer dans l'intestin. Étant donné que la bactérie *Helicobacter* est associée au cancer chez un prédateur (le chat) et sa proie (la souris), il pourrait être intéressant de tester si ces bactéries sont transmises de l'un

à l'autre.

Les germes associés aux cancers chez divers animaux peuvent en fait provenir de leur régime alimentaire. Il semble qu'un groupe d'espèces se nourrissant de viande (Carnivores) ait davantage de tumeurs que d'autres groupes de mammifères qui mangent principalement des plantes [2-4]. Cela est également vrai lorsque nous comparons les types d'alimentation dans la chaîne alimentaire [5] (Figure 2). Certains microbes associés au cancer pourraient-ils particulièrement prospérer en lien avec des régimes alimentaires particuliers ? Nous ne le savons pas encore avec certitude pour toutes les espèces, mais il existe des preuves que les bactéries *Fusobacteria* et *Peptostreptococcus* sont associées à la formation de tumeurs chez les humains et la souris, et ces bactéries se retrouvent le plus souvent chez les animaux qui mangent de la viande [1].

Figure 2. Le nombre de tumeurs (prévalence) dans l'ensemble des tissus est lié au type trophique de l'animal. Par exemple, les carnivores secondaires qui se nourrissent de carnivores ont une prévalence tumorale plus élevée que ceux qui se nourrissent de végétaux (herbivores), d'herbivores (carnivores primaires) ou d'invertébrés (invertivores). La valeur P (P-value) montre les types d'alimentation dont la prévalence tumorale est significativement différente. N indique le nombre d'espèces testées pour chaque catégorie d'alimentation, et les barres horizontales indiquent le nombre médian de la prévalence tumorale pour chaque catégorie d'alimentation. Les images montrent des espèces représentatives (lapin, dragon barbu, tigre et pygargue à tête blanche) dans chaque catégorie d'alimentation. Les images proviennent de Wikimedia Commons. Figure adaptée de [5]

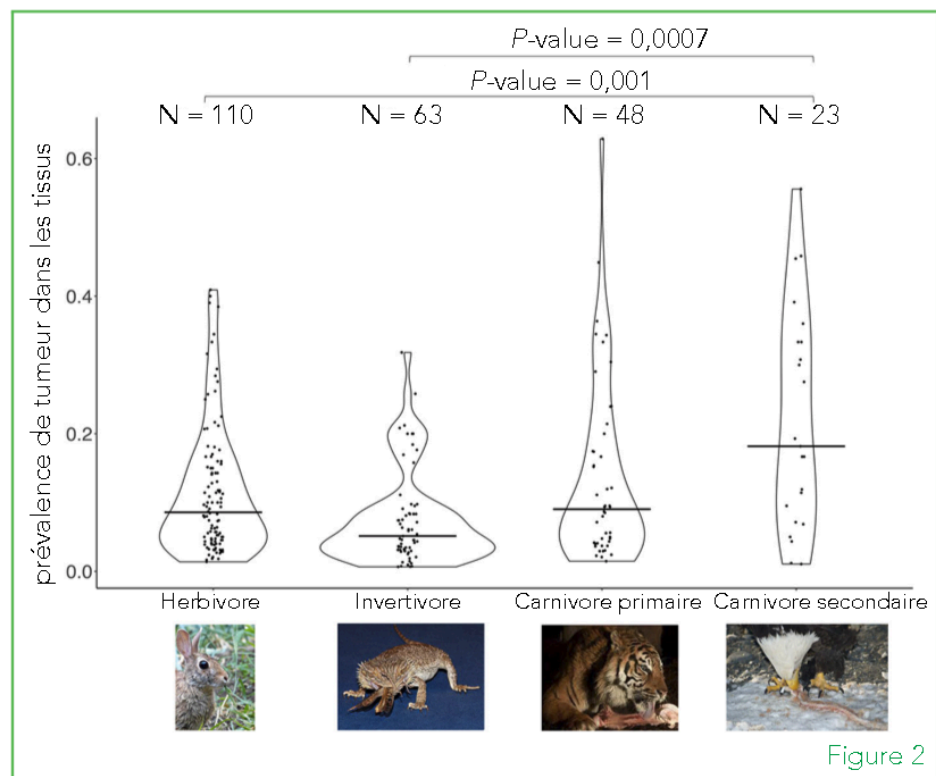


Figure 2

Le développement d'un cancer peut ne pas être lié à des microbes spécifiques mais à la **diversité** des microbes. Chez les macaques et les humains, un régime alimentaire de type occidental (riche en viande rouge ou transformée, aliments frits, beurre, œufs, sucres raffinés et sel) est associé à un taux plus élevé de cancers et à un microbiote moins varié qu'un régime alimentaire de type méditerranéen (riche en produits d'origine végétale) [1].

LES EFFETS DES MICROBES SUR LE CANCER SONT COMPLEXES

Les microbes tels que *Bacteroides* et *Clostridium* peuvent aussi bien inhiber que favoriser des cancers. Ils peuvent ainsi protéger contre le cancer de l'intestin (cancer colorectal) ou le favoriser ; de même pour le cancer de la peau (mélanome). Cela dépend du fond génétique de l'animal et du type d'aliments qu'il mange. Le fond génétique des souris de laboratoire est très bien caractérisé et chaque souche de souris a un nom distinct. Par exemple, *Clostridium* favorise la formation de tumeurs dans les intestins de souris ayant un fond génétique appelé FVB/N, alors

DIVERSITÉ. Ensemble d'éléments différents.

que le même microbe inhibe la croissance des cellules cancéreuses colorectales et des cellules de mélanome chez les souris ayant un fond génétique C57BL/6. *Bacteroides* peut provoquer la formation de tumeurs dans les intestins des souris, mais peut également les protéger de ce cancer si elles mangent des aliments contenant des fibres solubles, qui ont des propriétés anti-inflammatoires [1].

UN JEU DE SURVIE À TROIS JOUEURS

Il existe trois acteurs dans la formation d'un cancer : l'animal, les microbes et les cellules cancéreuses. Pour l'animal, le cancer n'est pas vraiment bénéfique. Certains microbes par contre peuvent en profiter, pour leur survie et leur reproduction, en utilisant certaines des ressources que les cellules cancéreuses ont tendance à accumuler, comme l'ADN extrachromosomique. L'avantage que les microbes peuvent tirer des cellules cancéreuses varie en fonction du métabolisme des microbes. Les cellules cancéreuses enfin, bénéficient de l'interaction avec *Helicobacter pylori* car ce microbe favorise un cancer de l'estomac. En se fixant aux cellules animales et en se divisant, *H. pylori* peut aussi déclencher la division non programmée de ces cellules. Les cellules cancéreuses sont un fardeau pour l'animal : elles lui dérobent encore plus de ressources quand elles migrent vers d'autres organes et tissus que lorsqu'elles restent en un seul endroit [6].

CONCLUSION

Les cancers tuent près de 10 millions d'êtres humains chaque année dans le monde. Certains microbes, tels que les *Lactobacilles*, souvent présents dans les produits laitiers, sont bénéfiques en termes de réduction des risques de formation de tumeurs chez les humains et d'autres animaux, tandis que d'autres microbes, tels que les papillomavirus, *Helicobacter* et *Fusobacteria*, souvent trouvés chez les espèces carnivores, ont l'effet inverse et augmentent souvent la probabilité de formation de tumeurs. Bien que ces liens entre l'alimentation, les microbes et le cancer ne soient connus jusqu'ici que chez quelques animaux, nous espérons que de futures études trouveront de tels liens chez beaucoup plus d'espèces animales. Cela peut être une tâche difficile étant donné la complexité du microbiote dans l'intestin, les interactions de ces microbes avec les gènes, l'âge, le sexe et l'environnement des animaux, à quoi il faut ajouter qu'on ne sait pas cultiver 99% de ces microbes en laboratoire. Bon nombre de ces problèmes pourraient être résolus grâce aux progrès technologiques récents qui permettent par exemple, l'analyse de milliers de microbes intestinaux à partir d'échantillons de matières fécales.

Comprendre les liens entre les aliments, les microbes et le cancer chez les animaux peut améliorer la façon dont les médecins et les vétérinaires détectent et traitent les cancers. Les soignants seraient ainsi en mesure d'ajuster la nourriture d'un animal, de suivre la présence de microbes potentiellement nocifs dans son corps et de lui transplanter des microbes protecteurs contre le cancer dans l'intestin. Ensemble, de telles thérapies pourraient sauver la vie de nombreux animaux.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été financé par les NIH (subventions U54 CA217376, U2C CA233254, P01 CA91955 et R01 CA140657), le CDMRP Breast Cancer

Research Program Award (BC132057) et l'Arizona Biomedical Research Commission (subvention ADHS18-198847).

ARTICLE ORIGINAL

Kapsetaki, S. E., Marquez Alcaraz, G., Maley, C. C., Whisner, C. M., and Aktipis, A. 2022. Diet, microbes, and cancer across the tree of life: A systematic review. *Curr. Nutr. Rep.* 11:508–25. doi: 10.1007/s13668-022-00420-5

RÉFÉRENCES

[1] Kapsetaki, S. E., Marquez Alcaraz, G., Maley, C. C., Whisner, C. M., and Aktipis, A. 2022. Diet, microbes, and cancer across the tree of life: A systematic review. *Curr. Nutr. Rep.* 11:508–25. doi: 10.1007/s13668-022-00420-5

[2] Madsen, T., Arnal, A., Vittecoq, M., Bernex, F., Abadie, J., Labrut, S., et al. 2017. "Chapter 2—Cancer prevalence and etiology in wild and captive animals," in *Ecology and Evolution of Cancer*, eds B. Ujvari, B. Roche, F. Thomas (Cambridge, MA: Academic Press), 11–46. doi: 10.1016/B978-0-12-804310-3.00002-8

[3] Lombard, L. S., and Witte, E. J. 1959. Frequency and types of tumors in mammals and birds of the Philadelphia Zoological Garden. *Cancer Res.* 19:127–41.

[4] Vincze, O., Colchero, F., Lemaître, J. F., Conde, D. A., Pavard, S., Bieuville, M., et al. 2021. Cancer risk across mammals. *Nature* 601:263–7. doi: 10.1038/s41586-021-04224-5

[5] Kapsetaki, S. E., Compton, Z., Rupp, S. M., Garner, M. M., Duke, E. G., Boddy, A. M., et al. 2022. The ecology of cancer prevalence across species: Cancer prevalence is highest in desert species and high trophic levels. *BioRxiv* 2022.08.23.504890. doi: 10.1101/2022.08.23.504890

[6] Aktipis, A. 2020. The Cheating Cell: How Evolution Helps Us Understand and Treat Cancer. Accessible [ici](#).

VERSION FRANÇAISE

Cet article d'accès libre est une traduction avec modifications d'un article publié par Frontiers for Young Minds (doi: 10.3389/frym.2023.1006057 ; Marquez Alcaraz G, Kapsetaki S, Aktipis A and Whisner C (2023) On the Hunt for Cancer's Microbial "Party" in the Animal Kingdom. *Front. Young Minds.* 11:1006057).

TRADUCTION : Jean-Marie Clément, Association Jeunes Francophones et la Science

ÉDITION : Catherine Braun-Breton, Association Jeunes Francophones et la Science

MENTOR SCIENTIFIQUE : Charlotte André, IRIM, Montpellier

JEUNE EXAMINATRICE :

ZÉLIE, 14 ANS

Je m'appelle Zélie, j'ai 14 ans et j'aime les sciences, particulièrement la biologie, voilà pourquoi j'ai choisi de faire mon stage de 3ème au CNRS. Je pratique de l'athlétisme depuis presque 4 ans

ARTICLE ORIGINAL (VERSION ANGLAISE)

SOUMIS le 28 juillet 2022 ; ACCEPTÉ le 1er juin 2023

PUBLIÉ EN LIGNE le 20 juin 2023.

ÉDITEUR : Bahtiyar Yilmaz, hôpital universitaire de Berne, Suisse

MENTORS SCIENTIFIQUES : Amirhesam Babajani et Daniel Czyn

CITATION : Marquez Alcaraz G, Kapsetaki S, Aktipis A and Whisner C (2023) On the Hunt for Cancer's Microbial "Party" in the Animal Kingdom. *Front. Young Minds.* 11:1006057. doi: 10.3389/frym.2023.1006057

DÉCLARATION DE CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent que les travaux de recherche ont été menés en l'absence de toute relation commerciale ou financière pouvant être interprétée comme un conflit d'intérêt potentiel.

DROITS D'AUTEURS

Copyright © 2023 Marquez Alcaraz, Kapsetaki, Aktipis et Whisner

Cet article en libre accès est distribué conformément aux conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY). Son utilisation, distribution ou reproduction sont autorisées, à condition que les auteurs d'origine et les détenteurs du droit d'auteur soient crédités et que la publication originale dans cette revue soit citée conformément aux pratiques académiques courantes. Toute utilisation, distribution ou reproduction non conforme à ces conditions est interdite.

JEUNES EXAMINATEURS

ARYEN, 13 ANS

Bonjour, je m'appelle Aryen. Dans les domaines scientifiques, je m'intéresse à l'astronomie et à la physique. J'ai eu quelques activités et études dans ces domaines. Récemment, en biotechnologie et en bio-ingénierie, je me suis intéressé à l'application des mathématiques et de la technologie en biologie. J'adore les romans de science-fiction comme ceux de la série « Dune ».

EMILY, 14 ANS

Je m'appelle Emily. J'ai 14 ans. J'aime les voyages à la plage en famille, la pêche et le canoë. À l'école, mes matières préférées sont les mathématiques et les sciences. Je passe mon temps libre à m'entraîner au gymnase.

EMMA, 10 ANS

Je m'appelle Emma. Je suis élève en cinquième année. J'aime lire et faire des expériences pendant mon temps libre. J'aime aller à la plage et explorer la nature. Le fait amusant à mon sujet est que je collectionne des roches et que j'ai plus de 200 roches uniques dans ma collection. Chaque fois que j'ai du temps libre, je dessine des personnages de films.

AUTEURS

GISSEL MARQUEZ ALCARAZ

Gissel Marquez Alcaraz est doctorante en biologie évolutive à l'Arizona State University. Son travail multidisciplinaire porte sur les interactions microbiennes au sein du Kombucha (une boisson à base de thé fermenté

par des levures et des bactéries vivantes), du microbiote et d'un cancer (ResearchGate). *gvmarqu1@asu.edu

STEFANIA KAPSETAKI

Stefania Kapsetaki est chercheuse postdoctorale à l'Arizona State University. Ses projets sont axés sur le cancer à travers les espèces et l'évolution de la pluricellularité (Google Scholar).

ATHENA AKTIPIS

Athena Aktipis est professeure agrégée à l'Arizona State University. Ses travaux portent sur les liens entre la théorie de la coopération, la biologie évolutive et la biologie du cancer (Google Scholar).

CORRIE WHISNER

Corrie Whisner est professeure agrégée à l'Arizona State University. Ses travaux portent sur les interventions nutritionnelles qui modifient le microbiote intestinal et améliorent la santé (Google Scholar).