

Number of theses	Date	Name	First Name	PhD title
1	03.12.2024	CLOT	Charlène	Rôle du sexe biologique dans la physiologie et la pathologie

Charlène CLOT

Institut de Biologie Valrose, CNRS UMR 7277 - INSERM U1091

Mardi 3 Décembre 2024 à 14h00

Salle Olivier Chesneau – Bâtiment Fizeau – Faculté des Sciences – Nice

Rôle du sexe biologique dans la physiologie et la pathologie

devant le jury composé de :

Marie-Christine Chaboissier
Ditte Andersen
Alexandre Djiane
Michèle Crozatier
Rénald Delanoue
Bruno Hudry

Président du Jury
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directeur de Thèse
Directeur de Thèse

Résumé

Les différences entre les sexes impactent de nombreux aspects de la physiologie des individus. Elles affectent également les pathologies, la plupart d'entre elles étant plus présentes dans un des deux sexes. On a souvent pensé que les hormones sexuelles et les conditions environnementales suffisaient à expliquer ces différences, mais les dernières études révèlent que d'autres mécanismes entrent en jeu. Les gènes déterminant le sexe y participent également, mais les mécanismes d'action restent à élucider. Tout d'abord, je me suis concentrée sur les différences physiologiques entre les sexes, et en particulier sur une différence robuste entre les sexes, la longévité. Les femmes vivent plus longtemps que les hommes, dans tous les pays, ainsi que dans le règne animal. Une corrélation a été observée entre l'architecture des chromosomes sexuels et la longévité. Plusieurs hypothèses liées aux chromosomes sexuels ont été proposées pour expliquer cette différence, la plus largement acceptée étant l'hypothèse de la toxicité du chromosome Y. Pour déterminer si la présence du chromosome Y influence la longévité, j'ai utilisé le modèle de la drosophile. Les femelles vivent plus longtemps que les mâles et possèdent un grand chromosome Y enrichi en hétérochromatine. En créant une bibliothèque de délétions du chromosome Y de différentes tailles, j'ai confirmé qu'il contrôle la formation d'hétérochromatine sur d'autres chromosomes, proportionnellement à sa taille, en titrant les facteurs hétérochromatiques. J'ai aussi pu montrer que la présence ou la taille du chromosome Y ne modifient pas la durée de vie. J'ai testé d'autres phénotypes liés au sexe, y compris la taille et le poids, et ils ne sont pas modifiés par le chromosome Y non plus. Par contre, j'ai établi que la durée de vie est régulée par le déterminant femelle, Transformer (TraF).

Dans une deuxième partie, je me suis concentrée sur les différences entre les sexes dans les conditions pathologiques, et plus particulièrement sur les effets des déterminants sexuels dans les pathologies plus spécifiques d'un des sexes. Les cancers qui n'affectent pas les tissus reproducteurs ont un fort biais sexuel. De façon intéressante, un modèle de tumeur induite génétiquement dans les cellules souches intestinales (CSI) de la drosophile présente une incidence accrue chez les femelles. L'implication du déterminant femelle TraF était

documentée, mais les mécanismes par lesquels TraF régule la croissance tumorale étaient inconnus. En utilisant des manipulations génétiques pour « féminiser » spécifiquement un type de cellules, par l'expression ciblée de tra chez les mâles, j'ai déterminé qu'il ne s'agit pas d'un processus autonome au niveau des CSI ou de l'intestin. La croissance tumorale dans les CSI est en réalité contrôlée par la présence de TraF dans les neurones sexuellement dimorphiques, les neurones fruP1. Ces neurones innervent les muscles viscéraux de l'intestin et régulent l'expression d'un facteur de croissance, Insulin-Like Peptide 3 (ILP3), d'une manière spécifique au sexe. ILP3 est un ligand du récepteur de l'insuline sur les CSI et induit leur prolifération, favorisant la croissance tumorale. Enfin, j'ai découvert que cette régulation est importante pour établir une différence phénotypique entre les sexes. En effet, chez les femelles, la présence de neurones fruP1 contrôle l'expression élevée d'ilp3, et donc la prolifération des CSI et la longueur accrue de l'intestin moyen postérieur. En conclusion, j'ai identifié un nouveau mécanisme contrôlant les différences entre sexes, dans lequel la présence du déterminant du sexe est requis dans des neurones dimorphiques pour réguler la production d'un facteur de croissance par la niche, afin de stimuler la prolifération des cellules souches de façon appropriée, mais cela contribue également à une sensibilité accrue à la tumorigénèse.

Mots-Clefs: Différences entre sexes, Chromosome Y, Déterminant sexuel, Longévité, Tumeur intestinale, *Drosophila melanogaster*

Abstract

Sex differences are important in many aspects of biology. They are present in physiology, from sex dimorphism to the molecular level, with differences in gene expression and epigenetic marks. Sex differences also affect pathologies, most of which have sex-specific bias. However, it is not well understood how these sex differences are regulated. Sex hormones and environmental conditions were often thought to control these differences, but the latest studies have revealed that they are not sufficient to fully explain the biases, suggesting that other mechanisms are involved. The sex determining genes were also hypothesized to contribute in diverse ways, but their mechanisms of action remained to be elucidated. First, I focused on physiological sex differences, and in particular on longevity, which is a robust sex difference. Women live longer than men in all countries, and this is conserved in the animal kingdom. A correlation was observed between sex chromosome architecture and longevity. Several sex chromosome-related hypotheses have been proposed to explain the sex bias, the most widely accepted being the Y chromosome toxicity hypothesis. To determine whether the presence of the Y chromosome influences longevity, I worked with *Drosophila*, whose females live longer than males and have a large Y chromosome that is enriched in heterochromatin. I generated a library of Y chromosome deletions of different sizes and confirmed that it controls the formation of heterochromatin on other chromosomes, in proportion to its size, by titrating the heterochromatic factors. Surprisingly, I was able to show that the Y chromosome does not control lifespan, either by its presence or by its size. I tested other sex-biased phenotypes, including size and weight, and determined that they are not controlled by the Y chromosome either. Instead, I revealed that lifespan is regulated by the female sex determinant, Transformer (TraF). In a second part, I focused on sex differences in pathological conditions, and more particularly on the effects of the sex determinant in sex-biased pathologies. Non-reproductive cancers are strongly sex-biased in humans, and interestingly, a genetically-induced tumor model in the *Drosophila* intestinal stem cells (ISCs) was shown to develop only in females. It was previously demonstrated that the sexual identity, through the female sex determinant TraF, is responsible of this bias. However, the mechanism by which the sex determinant regulates tumor growth was unknown. Using genetic manipulations to specifically “feminize” a given cell type, by ectopic expression of tra in males, I determined that it is not a cell- or organ-autonomous process. Instead, I revealed that tumor growth in the ISCs is controlled by the presence of TraF in sexually dimorphic neurons, the fruP1 neurons. These neurons innervate the visceral muscles of the midgut and regulate the expression of growth factor, Insulin-Like Peptide 3 (ILP3), in a sex-specific manner. ILP3 is a ligand for the Insulin Receptor on the ISCs

and induces their proliferation, which promotes tumor growth. Finally, I showed that this is important for establishing sex differences in physiological conditions. The presence of fruP1 neurons controls higher ilp3 expression in females, and thus the proliferation of ISC and the length of the posterior midgut. To conclude, this work in *Drosophila* highlighted a role of the sex determinant in the regulation of sex differences, both in physiological and pathological conditions. I identified a new mechanism for controlling sex differences, in which the sex determinant is required in sexually dimorphic neurons to control the production of a growth factor by the niche to stimulate sex-specific proliferation of the stem cells. This regulation leads to increased susceptibility to tumorigenesis in the female *Drosophila* midgut.

Keywords: Sex differences, Y chromosome, Sex determinant, Lifespan, Intestinal tumor, *Drosophila melanogaster*