

ATAC 2022 - Workshop on the Atavistic Theory of Cancer

“Cancer and the evolutionary heritage of cellular systems”

Grenoble (Isère), June 6, 7 and 8, 2022

Organisers: Nicolas GLADE
 Sergiu IVANOV
 Angélique STEPHANOU

The processes of biological evolution allowed for the progressive emergence of more and more complex systems within the living beings ranging from the first anaerobic unicellular organisms to modern multicellular organisms. Evolution also allowed for sustaining of some of these systems—ancient but still vital—and their integration in the gene expression mechanisms, as well as their coexistence with the more recent structures. Collective cellular life in complex organisms is an example of such conservation: a subtle dialogue occurring at multiple levels—from the immediate cellular neighborhood in the tissues, to the complex adhesion processes between the cells or the extracellular matrix, to the chemomechanical inductions in tissues and organs, to hormonal signalling at the organism level—ensures a harmonious functioning of the entire organism at different scales. A close look at various processes implied in cellular socialization, both from the ontological and from the phylogenetic points of view, reveals that they appeared at different stages of evolution. Isolated cells, like simple bacteria, first started by establishing a chemical dialogue, then developed the capacity of temporary adhesion (social amœbae), and then of collaborative construction of tissues and organs in the multicellular organisms we are familiar with today.

Just like in populations of the well-known social amœba *Dictyostelium discoideum*, or in human societies subjected to changes in the environmental conditions, the rules of interaction may be altered, affecting the cooperation between the individuals and the emerging social behavior. Eukaryotic cells are endowed with numerous genetic paraphernalia inherited from long ago which, once expressed again, render them highly adaptable to perturbations in their physicochemical and cellular environment. Indeed, evolution leaves a heritage in every modern cell, whose principal role is to maintain cellular life at all costs. It is a pledge for survival. The atavism is its re-expression.

The atavistic theory of cancer, introduced and developed in particular by P. Davies and M. Vincent [Davies, 2011; Vincent, 2011; Merali, 2014; Lineweaver, 2021], states that cancerous behavior in cells is the consequence of progressive deactivation of recently acquired physiological systems, occurring in parallel to the reactivation of earlier acquired systems. The cells can be therefore be seen as reactivating their survival program.

The goal of this large-scope workshop is to discuss and present works related to the atavistic theory of cancer. We thus expect to review the mechanisms of cancer emergence and development, the modelling strategies, and the existing therapeutic solutions, in particular the ones suggested by the atavistic theory of cancer. We also expect to consider how the classic approaches to treating cancer—well established and effective—make sense within this theory [Lineweaver, 2014].

- Davies, P. C., Demetrius, L., Tuszynski, J.A., *Cancer as a dynamical phase transition*. *Theor Biol Med Model.* (2011) 8:30
- Israel L., *Tumour progression: random mutations or an integrated survival response to cellular stress conserved from unicellular organisms*. *J. Theor. Biol.* 178 (1996) 375-380
- Lineweaver, C. H., Bussey, K. J., Blackburn, A. C., Davies, P. C., W. *Cancer progression as a sequence of atavistic reversions*. *BioEssays*, (2021) 2000305 DOI: [10.1002/bies.202000305](https://doi.org/10.1002/bies.202000305)
- Lineweaver, C. H., Davies, P. C. W., Vincent, M. D. *Targeting cancer's weaknesses (not its strengths): Therapeutic strategies suggested by the atavistic model*, *BioEssays* (2014) 36 :827
- Merali, Z., *Physicists' model proposes evolutionary role for cancer*. *Nature* (2014). <https://doi.org/10.1038/nature.2014.16068>
- Vincent, M., *Cancer: A de-repression of a default survival program common to all cells?* *Bioessays* (2011) 34:72

Scope

The scope of this workshop is intentionally large: classical approaches to fight cancer seem to show their limits. Therefore, it is necessary to consider innovative strategies. Interdisciplinary thinking is welcome notably on the following topics:

- oncology and cancer research,
- cancer therapy,
- genetic and metabolic control,
- cell and tissue biomechanics,
- biomechanical modelling,
- discrete dynamical systems,
- network medicine,
- network controllability and reprogramming,
- theory and applications of Boolean networks,
- mathematical modelling,
- morphogenetic modelling,
- model checking,
- inference,
- ...

ATAC 2022 - Atelier sur la Théorie Ataviste du Cancer
« L'héritage évolutif des systèmes cellulaires et le cancer »

Grenoble (Isère), les 6, 7 et 8 juin 2022

Organisateurs : Nicolas GLADE
Sergiu IVANOV
Angélique STEPHANOU

Si les processus liés à l'évolution biologique ont permis l'émergence de systèmes progressivement plus complexes des premiers organismes unicellulaires anaérobies aux organismes pluricellulaires actuels, elle a aussi permis le maintien de certains d'entre eux, anciens mais vitaux, leur intégration dans le schéma d'expression génétique et de régulation signifiant leur cohabitation avec ceux plus récemment acquis. La vie cellulaire collective dans les organismes complexes en est un exemple : un dialogue fin opérant à plusieurs niveaux, de l'organisme entier au niveau du voisinage cellulaire immédiat dans les tissus, en passant par la synchronisation au niveau organique, par l'intermédiaire de voies de signalisations hormonales, d'inductions chimio-mécaniques tissulaires et organiques, de processus d'adhésions complexes entre cellules ou sur des matrices extracellulaires, permet à cet ensemble un fonctionnement harmonieux à ces différentes échelles. A bien y regarder, tant du point de vue ontologique que phylogénétique, les différents processus impliqués dans la socialisation cellulaire sont apparus à des moments différents des âges biologiques, les cellules isolées, telles de simples bactéries, commençant par établir des dialogues chimiques entre elles, puis étant capables en plus d'adhésion temporaire (amibes sociales), puis de co-construction de tissus et d'organes dans les organismes pluricellulaires que nous connaissons.

Pourtant, à l'image de l'amibe sociale bien connue *Dictyostelium discoideum* ou des sociétés humaines lorsque les conditions environnementales changent, les règles relationnelles peuvent changer aussi affectant la cohésion des entités vivantes et le comportement social qui en émerge. Les cellules eucaryotes disposent de tout un attirail génétique longuement hérité qui, ré-exprimé, les rend très adaptables à des perturbations de leur environnement physico-chimique et cellulaire.

L'évolution laisse en effet un héritage qui a un rôle dans la cellule actuelle ! Cet héritage, c'est l'assurance d'un maintien de la vie à l'échelle cellulaire à tout prix, c'est un gage de survie. Sa ré-expression, c'est l'atavisme.

La théorie ataviste du cancer, proposée et développée en particulier par P. Davies et M. Vincent [Davies, 2011 ; Vincent, 2011 ; Merali, 2014 ; Lineweaver, 2021] stipule que l'expression cancéreuse des cellules, est la conséquence d'une désactivation progressive de systèmes physiologiques acquis récemment dans l'évolution, et au contraire de la réactivation de systèmes anciennement acquis ; en ce sens, les cellules réactivent leur programme de survie.

Ce workshop à large champ disciplinaire a pour objectif de présenter et discuter sur la théorie ataviste du cancer. Ce sera l'occasion de faire le point sur la façon dont émergent les cancers, dont ils se développent, sur leur modélisation, sur les solutions thérapeutiques, celles que suggère la théorie ataviste du cancer, mais aussi de voir comment la lutte anti-cancéreuse classique, bien établie et effective, fait sens dans le cadre de cette théorie [Lineweaver, 2014].

- Davies, P. C., Demetrius, L., Tuszynski, J.A., *Cancer as a dynamical phase transition*. Theor Biol Med Model. (2011) 8:30
- Israel L., *Tumour progression: random mutations or an integrated survival response to cellular stress conserved from unicellular organisms*. J. Theor. Biol. 178 (1996) 375-380
- Lineweaver, C. H., Bussey, K. J., Blackburn, A. C., Davies, P. C., W. *Cancer progression as a sequence of atavistic reversions*. BioEssays, (2021) 2000305 DOI: [10.1002/bies.202000305](https://doi.org/10.1002/bies.202000305)
- Lineweaver, C. H., Davies, P. C. W., Vincent, M. D. *Targeting cancer's weaknesses (not its strengths): Therapeutic strategies suggested by the atavistic model*, BioEssays (2014) 36 :827
- Merali, Z., *Physicists' model proposes evolutionary role for cancer*. Nature (2014). <https://doi.org/10.1038/nature.2014.16068>
- Vincent, M., *Cancer: A de-repression of a default survival program common to all cells?* Bioessays (2011) 34:72

Champs disciplinaires

Nous souhaitons ouvrir largement le champ disciplinaire de cet atelier. Les approches classiques de la lutte contre le cancer montrent leurs limites, il est donc nécessaire d'étudier des stratégies novatrices. En particulier, les pensées interdisciplinaires sur les sujets suivants sont les bienvenues :

- oncologie et recherche sur le cancer,
- thérapies du cancer,
- contrôle génétique et métabolique,
- biomécanique de la cellule et des tissus,
- modélisation biomécanique,
- systèmes dynamiques discrets,
- médecine des réseaux,
- contrôlabilité et reprogrammation des réseaux,
- modélisation mathématiques,
- modélisation morphogénétique,
- vérification formelle,
- inférence,
- ...