

> pourrait voir certaines versions de ces enregistreurs incorporées dans les thérapies cellulaires», bien que ce ne soit pas pour tout de suite, admet-il. «Je ne vais pas injecter mon enregistreur CRISPR à un patient.»

La lutte contre le cancer est le domaine où les nouvelles méthodes pour établir les lignages cellulaires vont probablement d'abord faire leurs preuves. «Le cancer est une maladie de lignées – une maladie de cellules souches», explique Christopher Walsh. Des chercheurs se sont ainsi attelés à la recherche de l'origine des cellules métastatiques qui émergent de la tumeur primaire et envahissent parfois des organes distants. Elles semblent être les cellules cancéreuses les plus difficiles à vaincre et les plus susceptibles de tuer les patients.

Une équipe dirigée par Nick Navin, généticien au centre du cancer MD Anderson de l'université du Texas, à Houston, a publié en mai dernier une généalogie des cellules de deux cancers du côlon. Les résultats ont montré que les cellules métastatiques ayant envahi le foie partageaient un grand nombre de mutations avec les tumeurs primaires dont elles provenaient. Ce qui suggère que les métastases ont émergé à un stade tardif de la tumeur et qu'elles n'ont pas eu besoin de beaucoup de nouvelles mutations pour se répandre.

SUIVRE CHAQUE LIGNÉE TOUT AU LONG DE LA VIE

L'étude des lignages pourrait aussi montrer si les tumeurs se développent à partir d'une seule cellule, comme l'ont avancé des généticiens, ou si, au contraire, elles proviennent de plusieurs cellules, comme le suggèrent des études d'imagerie. Nick Navin pense que des approches similaires pourraient être utilisées pour orienter le traitement. Son équipe, ainsi que d'autres chercheurs, suivent des lignées de cellules cancéreuses chez des patients depuis le début de leur traitement. Ils espèrent que ces études mettront en lumière des lignées résistantes, ce qui aiderait les médecins à choisir des traitements plus adaptés et à les modifier au cours de la thérapie.

Cependant, à l'heure actuelle, dans ce domaine, les promesses devancent de beaucoup la réalité. Et le lignage cellulaire de *C. elegans* effectué par John Sulston domine toujours les tentatives actuelles. Stephen Quake, un bio-ingénieur de l'université Stanford, en Californie, a développé sa propre méthode fondée sur CRISPR pour suivre la généalogie des cellules et, comme John Sulston, il a décidé de la tester sur le petit ver. «C'est intéressant d'avoir une référence», explique-t-il. Avec son équipe, il a séquencé les génomes des cellules d'un animal adulte après avoir introduit des mutations à l'aide de CRISPR durant son développement. L'étude a duré bien moins

longtemps que l'année et demie nécessaire à John Sulston avec son microscope. Mais Stephen Quake note que le résultat obtenu était aussi moins complet. Certes, l'expérience a capté une transition clé dans le développement du ver – à savoir la séparation des cellules destinées à former l'intestin de celles concernant le reste de l'organisme –, mais il manque les

Nous ne savons pas combien de voies différentes il existe pour construire un cœur

Alexander Schier, biologiste du développement
à l'université Harvard

détails d'une grande finesse que John Sulston a observés de ses yeux. «Je vais être totalement franc, je ne suis pas très impressionné par mes résultats», explique Stephen Quake, qui n'a même pas prévu de publier son travail devant la prolifération des publications utilisant la même technique. «Personne n'a encore vraiment réussi pour l'instant», précise-t-il.

John Sulston aurait-il mis la barre trop haut avec *C. elegans*? Selon Jan Philipp Junker, «le concept de généalogie cellulaire est très influencé par le travail de Sulston». Et mériterait d'être repensé.

Chez les poissons, les souris et les humains, chaque généalogie cellulaire est unique et évolue au cours de la vie de l'individu, au fur et à mesure que les tissus se réparent et se régénèrent. Jan Philipp Junker et d'autres espèrent que les nouvelles techniques vont permettre aux biologistes de s'intéresser à la variabilité dans ces arbres généalogiques – entre les individus, entre leurs organes et dans le temps. Comme Alexander Schier le souligne: «Nous ne savons pas combien de voies différentes il existe pour construire un cœur.»

Pour Michael Elowitz, ce vaste inconnu pourrait rendre ce genre de travaux révolutionnaires. «Cela changera le genre de questions que l'on se posera.» La cartographie de John Sulston a guidé les biologistes sur un territoire inconnu et ces nouvelles techniques pourraient faire de même. «On ne peut pas vous dire ce que l'on va trouver, mais le sentiment général est que nous allons découvrir de nouveaux continents à explorer.» ■

BIBLIOGRAPHIE

J. E. Sulston et al., **The embryonic cell lineage of the nematode *Caenorhabditis elegans***, *Dev. Biol.*, vol. 100, pp. 64-119, 1983.

D. Frumkin et al., **Genomic variability within an organism exposes its cell lineage tree**, *Plos Comput. Biol.*, vol. 1, e50, 2005.

J. P. Junker et al., **Massively parallel clonal analysis using CRISPR/Cas9 induced genetic scars**, *Biorxiv*, 4 janvier 2017.

R. Kalhor et al., **Rapidly evolving homing CRISPR barcodes**, *Nature Methods*, vol. 14, pp. 195-200, 2017.