

Non seulement sa peau est craquelée, mais elle comporte des microcrevasses interconnectées qui lui permettent de retenir 5 à 10 fois plus d'eau qu'une surface plane.



EN CHIFFRES

211

En 2007 en Alaska, un groupe de chasseurs Inupiat participait à une chasse traditionnelle à la baleine. Ils ramenèrent quatre animaux. En dépeçant le plus gros, ils trouvèrent, enkystés dans son lard et sa chair, six harpons datant de la fin du XVIII^e siècle, ce qui leur permit d'estimer l'âge de la baleine à 211 ans.

37 millions

C'est le nombre de cellules de l'éléphant de savane. L'humain en compte 1 000 fois moins, et 1 000 fois plus que la souris.

30

Le plus grand animal actuel est la baleine bleue (*Balaenoptera musculus*), qui mesure environ 30 mètres de long pour 180 tonnes et vit 80 ans en moyenne. Une taille équivalente à celle des plus grands dinosaures, dont certains sauropodes atteignaient une longueur de 40 mètres.

de Liverpool, a entrepris ce travail en 2015. Et de fait, l'analyse comparée des deux génomes lui a permis d'identifier plusieurs gènes impliqués dans la protection anticancéreuse de l'animal. Ainsi, le gène *ERCC1* porte des mutations spécifiques de la baleine boréale. Or ce gène produit une protéine qui contribue à la réparation et à la recombinaison de l'ADN. Ces mutations entraîneraient-elles une meilleure réparation? Cette hypothèse est actuellement testée.

Par ailleurs, le gène *PCNA* de la baleine boréale présente une double originalité: il est dupliqué et, de plus, porte une mutation spécifique qui entraîne, dans la protéine PCNA qu'il code, la substitution d'un acide aminé (les constituants des protéines) à l'endroit où la molécule interagit avec une autre protéine, FEN-1. Or la protéine PCNA forme ce que l'on nomme un clamp glissant, c'est-à-dire une structure en anneau qui, encerclant l'ADN, coulisse le long du brin et participe ainsi à sa réparation. Et la protéine FEN-1 joue également un rôle dans la réparation de l'ADN, ce qui suggère que les mutations du gène *PCNA* renforceraient cette réparation. Là encore, l'étude se poursuit...

LES 20 BOUCLERS DE L'ÉLÉPHANT D'AFRIQUE

En est-il de même chez l'éléphant? C'est ce qu'ont voulu savoir en 2018 Vincent Lynch, de l'université de Chicago, et ses collègues. L'éléphant de savane d'Afrique (*Loxodonta africana*) est le plus gros animal terrestre actuel. Les mâles atteignent 7,5 mètres de long, 4 mètres au

garrot, une masse de 8 tonnes pour une espérance de vie de l'ordre de 70 ans. Les éléphants appartiennent au clade des paenongulés, comprenant également les siréniens (dugongs, lamantins) et les hyracoides, comme le daman des rochers (*Procavia capensis*), qui a la taille et l'allure d'une petite marmotte. Les chercheurs ont ainsi pu comparer les génomes d'animaux proches parents, mais de tailles bien différentes. De plus, de nombreuses données paléontologiques mais aussi génomiques ont été obtenues chez des éléphants récemment éteints comme le mammouth laineux (*Mammuthus primigenius*), l'éléphant à défenses droites (*Palaeoloxodon antiquus*) ou le mastodonte américain (*Mammuth americanum*).

Enfin, en 2015, l'équipe de Joshua Schiffman, à l'université d'Utah, a obtenu un premier résultat spectaculaire. Alors que, comme presque tous les mammifères, nous ne possédons que 1 copie du gène *TP53* (pour *Tumor protein 53*), l'éléphant en a 20! Or ce gène est inactivé chez près de 50% des cancers humains. Le produit du gène est une protéine qui agit lors de lésions de l'ADN en activant des gènes impliqués dans la réparation ou, en cas de dommages importants, dans le déclenchement de l'apoptose, la mort des cellules. Comme toutes les copies de l'éléphant sont fonctionnelles, cette action est très finement régulée chez cet animal.

Ce résultat a amené l'équipe de Vincent Lynch à s'intéresser aux gènes cibles de la protéine TP53. Parmi ceux-ci, les gènes *LIF* (pour *Leukemia inhibitory factor*, ou facteur inhibant la leucémie) ➤



Éléphant d'Afrique
(*Loxodonta africana*)
Taille : jusqu'à 7,5 m
Poids : jusqu'à 8 tonnes
Longévité : environ 70 ans

produisent de petites molécules – des cytokines – qui, chez les humains, influent sur la différenciation, la prolifération et la survie de nombreux types de cellules. Ces cytokines présentent plusieurs formes. Certaines sont sécrétées à l'extérieur des cellules, mais d'autres nommées LIF-T, privées d'une séquence particulière, restent intracellulaires. Lorsqu'elles sont produites, les cytokines LIF-T induisent l'apoptose de la cellule qui les contient. Or le génome de l'éléphant africain comporte 10 gènes ressemblant au gène *LIF-T*, là où 53 autres mammifères représentatifs des différents ordres (dont l'humain) n'en présentent qu'un seul. Comme les lamantins en ont par ailleurs 12 et les damans 7, une telle expansion du nombre de copies du gène *LIF-T* est caractéristique des paenongulés. Mais, surprise, alors que, comme nous l'avons vu, toutes les copies du gène *TP53* de l'éléphant sont fonctionnelles, aucune de ses copies du gène *LIF-T* ne l'est, sauf une, *LIF-6*. Vincent Lynch a donc décidé de se focaliser sur ce gène particulier.

LE RÉVEIL DU GÈNE ZOMBIE

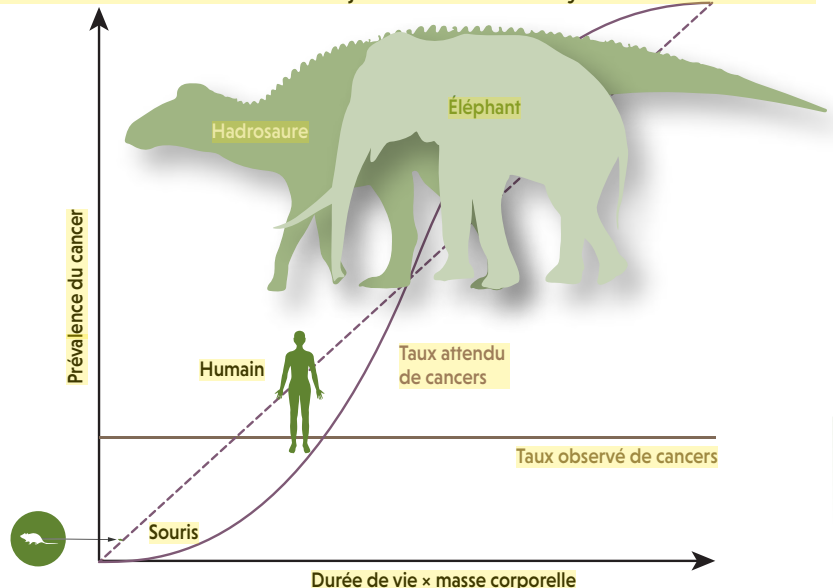
En introduisant la protéine LIF-6 dans des cellules d'éléphant africain par transfection cellulaire (on perméabilise transitoirement la paroi cellulaire par action chimique ou électrique, ce qui permet à la protéine de la traverser), son équipe a montré que, comme les cytokines LIF-T, cette protéine induit l'apoptose. Et quand elle est surexprimée dans les cellules, elle augmente leur réponse apoptotique aux stress qui endommagent l'ADN, ce qui suggère qu'elle contribue à l'extrême sensibilité de l'éléphant à ces stress par rapport aux autres mammifères, y compris le daman, évolutivement proche.

Mais d'où vient ce gène ? Comme toutes les autres copies de *LIF-T*, il est, dans le génome, entouré de transposons, c'est-à-dire des séquences d'ADN mobiles dont beaucoup sont capables, tels des virus, de transcrire l'ARN en ADN. Une telle proximité suggère que, très vraisemblablement, des transposons ont transcrit en ADN des ARN messagers du gène *LIF-T* (les intermédiaires de fabrication des protéines), et ainsi produit plusieurs copies non fonctionnelles de ce gène – des pseudogènes que les cellules n'étaient pas capables de traduire en protéines.

Pourquoi, alors, l'une de ces copies, *LIF-6*, s'exprimerait-elle ? S'appuyant sur une étude fine et convaincante de la

ET LES DINOSAURES ?

Les plus gros animaux terrestres, les dinosaures, sont aujourd'hui disparus. Avaient-ils des cancers ? Certains oui : les paléontologues ont décrit des squelettes avec des tumeurs cancéreuses. Presque exclusivement, il s'agit d'hadrosaures, des ornithischiens à bec de canard, comme *Edmontosaurus*, de corpulence équivalente à celle d'un éléphant. Mais récemment, une vertèbre avec des lésions néoplasiques remontant au Crétacé supérieur a été trouvée au Brésil. Elle appartient à un sauropode de la famille des titanosaures, dont certaines espèces comme *Argentinosaurus* atteignaient 30 à 40 mètres pour une masse entre 80 et 100 tonnes. Les dinosaures actuels, les oiseaux, présentent quant à eux une faible prévalence du cancer pour des raisons encore obscures. Pourquoi surtout les hadrosaures étaient-ils sujets à cette maladie ? Mystère...



Le risque de développer un cancer augmentant avec le nombre de divisions cellulaires de l'organisme, le taux de cancers devrait être plus ou moins proportionnel à la durée de vie et à la masse corporelle (en violet). Or il n'augmente pas (en marron).

composition du gène, Vincent Lynch et ses collègues avancent une hypothèse intéressante : le gène *LIF-6* serait un pseudogène réactivé – un « gène zombie » qui, lorsqu'il est exprimé, tue les cellules. Par phylogénie, on date cette réactivation à 60 millions d'années environ. Par ailleurs, le gène *LIF-6* existait déjà dans les génomes des éléphants éteints (mamouths, mastodontes...), dont la diversification date d'il y a 26 millions d'années. Chez ces animaux, le cancer n'était donc déjà plus un frein à l'augmentation de taille.

Ainsi, au cours de leur évolution, baleines et éléphants n'ont pas résolu le paradoxe de Peto de la même manière face à la dégradation de leur ADN. Les cétacés de grande taille ont développé une réparation plus efficace de l'ADN. Les éléphants, quant à eux, tuent les cellules atteintes avec une très grande sensibilité. ■

BIBLIOGRAPHIE

J. M. Vazquez et al., **A zombie LIF gene in elephants is upregulated by TP53 to induce apoptosis in response to DNA damage**, *Cell Reports*, vol. 24, pp. 1765-1776, 2018.

M. Tollis et al., **Peto's paradox: how has evolution solved the problem of cancer prevention ?**, *BMC Biology*, vol. 15, p. 60, 2017.

M. Keane et al., **Insights into the evolution of longevity from the bowhead whale genome**, *Cell Reports*, vol. 10, pp. 112-122, 2015.