

montré que les mutations les plus fréquentes dans le cancer touchent, dans leur grande majorité, des voies de signalisation (c'est-à-dire des voies de communication qui régissent les activités d'une cellule) impliquant des gènes tels que *TP53*. Ils ont aussi observé que certaines mutations sont à l'origine d'une perte de communication entre deux réseaux de régulation des gènes, des ensembles de gènes qui régulent l'expression d'autres gènes. Le premier réseau contrôle les gènes qui se sont développés avant l'apparition de la multicellularité, c'est-à-dire originaires des organismes unicellulaires et qui subsistent dans les organismes multicellulaires; le second agit sur les gènes apparus au cours de la transition vers la multicellularité, de telle façon qu'il maintient sous contrôle les comportements « individualistes » des cellules. En d'autres termes, il active des gènes qui favorisent la coopération. Les perturbations de communication entre ces deux réseaux de régulation renforceraient le système primitif de gènes et fourniraient un avantage sélectif aux lignées cellulaires « individualistes ».

En pratique, l'équipe a déterminé l'âge de ces gènes grâce à une technique nommée « phylostratigraphie », qui compare les caractéristiques des gènes d'organismes actuels afin de remonter à leur ancêtre commun le plus probable. Cela lui a permis de déterminer où et quand ces gènes sont apparus dans l'arbre de la vie. Ensuite, elle a examiné les gènes mutés dans les tumeurs de plus de 9000 patients et découvert ainsi que les gènes qui contribuent à réguler la coopération multicellulaire étaient souvent détériorés – dont *TP53*.

Comment de tels gènes repèrent-ils la tricherie? Il semble qu'ils collectent des informations sur l'activité de la cellule, des signaux indiquant, par exemple, une augmentation de la production de protéines anormales ou du nombre de mutations. Ces signaux signifient que la cellule ne coopère probablement plus correctement avec l'organisme multicellulaire. Ce qui déclenche l'action de *TP53* et de gènes similaires, capables d'arrêter son cycle de répllication et d'amorcer la réparation cellulaire. Si ces mesures sont insuffisantes, ils provoquent la mort de la cellule, protégeant ainsi l'organisme de la menace qu'elle représente.

LA BOTTE SECRÈTE DES ÉLÉPHANTS

Le génome humain porte deux copies de *TP53*. Une mutation de l'une d'elles augmente notablement le risque de cancer (tous cancers confondus), comme le montre le syndrome de Li-Fraumeni: les personnes atteintes de cette maladie rare découverte en 1969, qui n'ont hérité que d'une seule copie de *TP53*, sont extrêmement vulnérables au cancer. On

estime que leur risque de développer un cancer est de 50% avant 30 ans et 90% avant 60 ans.

En revanche, les éléphants comptent pas moins de quarante copies du gène *EP53*, nom donné à leur version de *TP53*, ce qui expliquerait pourquoi ils développent rarement des cancers malgré leur taille. L'absence de cancer chez les animaux géants est une énigme de longue date, connue sous le nom du « paradoxe de Peto ». En 1977, Richard Peto, un épidémiologiste de l'université d'Oxford, en Angleterre, et ses collègues ont fait remarquer que plus un organisme est grand et vit longtemps, plus il compte de cellules, qui ont toutes un risque équivalent de muter. Un grand organisme vivant longtemps devrait donc présenter un risque de cancer plus élevé qu'un autre de petite taille et de courte durée de vie. Pourtant, ce n'est pas le cas. Le risque de cancer et la taille ne sont pas liés.

Ces dernières années, nous avons montré que ce paradoxe existe dans tout le règne animal. À partir d'une base de données rassem-



Le génome de la baleine à bosse présente davantage de copies de gènes impliqués dans l'apoptose que celui des petits cétacés



blant des informations sur les maladies des animaux recueillies dans des zoos et des cliniques vétérinaires, nous avons mis en évidence que les espèces les plus grandes et qui vivent plus longtemps déclenchent autant de cancers que les espèces plus petites et vivant moins longtemps, ce qui vient encore d'être confirmé sur près de deux cents espèces (voir l'encadré page 76).

Cela suggère que les organismes de grande taille et qui vivent longtemps disposent de mécanismes efficaces pour supprimer les tricheries des cellules, à l'instar du nombre élevé de copies du gène *EP53* chez les éléphants. En 2016, Michael Sullak, de l'université de Chicago, aux États-Unis, et ses collègues



génétiens de l'évolution ont comparé le génome d'éléphants avec ceux de plusieurs espèces proches, dont des animaux disparus comme le mammouth laineux et le mastodonte d'Amérique. Ils ont découvert que, à mesure que les animaux de cette lignée devenaient plus grands, ils disposaient d'un nombre plus élevé de copies de gènes de type *TP53*. Ces gènes auraient donc joué un rôle important dans l'évolution de la taille des organismes. Grâce à leur taille, les éléphants et leurs congénères ont mieux survécu aux prédateurs, et grâce aux gènes suppresseurs de cancer, ils ont aussi survécu aux cellules tricheuses dans leur corps.

En réalité, même chez les éléphants, le nombre élevé de copies du gène *EP53* n'est sans doute pas le seul mécanisme en jeu dans la lutte contre le cancer. En 2021, avec Marc Tollis et d'autres collègues du laboratoire, nous avons à notre tour comparé le nombre de copies de ce gène chez différentes espèces d'éléphants. Nous avons observé que certaines espèces d'éléphants plus petites avaient un nombre de copies du gène parmi les plus élevés. Le nombre de copies du gène *EP53* n'aurait donc pas augmenté linéairement avec la masse corporelle au cours de l'évolution des éléphants en réponse à un risque accru de cancer. En revanche, des régions particulièrement conservées du génome des éléphants suggèrent que d'autres facteurs ont pu être sélectionnés, comme des régions du génome qui réguleraient l'expression du gène *EP53* ou la réponse immunitaire.

Plus un organisme comporte de cellules, plus le risque qu'il développe un cancer devrait être élevé. Or ce n'est pas le cas. De nombreux gènes sont à l'œuvre, capables de contrer la maladie, comme chez la baleine à bosse.

Quoi qu'il en soit, un modèle se dessine selon lequel la taille des organismes aurait évolué, tant sur terre que dans la mer, de pair avec les gènes impliqués dans la « police de la coopération ». Pour le vérifier, des chercheurs, dont Marc Tollis et des collègues du laboratoire, ont examiné les génomes de différents cétacés. Il existe une grande variation de taille entre les espèces de ce taxon, qui comprend les baleines et les dauphins : la baleine à bosse est environ quatre fois plus grande que le petit rorqual commun, étroitement apparenté, et l'orque jusqu'à vingt fois plus grosse que son proche parent, le grand dauphin. En 2019, Marc Tollis et son équipe ont observé que, chez les cétacés, le nombre de gènes de contrôle des cellules tricheuses augmente avec la taille du corps. En particulier, le génome de la baleine à bosse présente davantage de copies de gènes impliqués dans l'apoptose que celui des petits cétacés.

LES BALEINES AUSSI

Par ailleurs, ils ont montré que, chez les grandes baleines, un certain nombre de gènes impliqués dans la suppression du cancer sont le fruit d'une sélection naturelle positive (c'est-à-dire leur conférant un avantage évolutif). Il s'agit, par exemple, de gènes de contrôle du cycle cellulaire, de gènes de signalisation cellulaire et d'autres impliqués dans la prolifération. L'un d'eux, *PRDM2*, contrôle l'expression de la version de *TP53* présente chez les cétacés, ce qui montre, une fois de plus, le rôle central de cette séquence d'ADN.