

## ONCOLOGIE

Face au poison des **cellules persistantes**,  
la créativité des chercheurs comme antidote

Bombardés de traitements, de petits bataillons de cellules cancéreuses survivent, tapis dans l'organisme. Les chercheurs tentent de les démasquer, afin de les neutraliser avant qu'ils ne provoquent des rechutes

Jamais cellules « malignes » n'ont aussi bien porté leur nom. Les cancérologues le savent trop bien : sous la pression des traitements qui les assaillent, les cellules tumorales se métamorphosent, s'adaptent et esquivent ces armes thérapeutiques. Leurs plus fameuses défenses ? Les mutations de résistance qu'elles acquièrent et accumulent dans leur génome.

Mais il y a plus pernicieux – et méconnu encore. Ça et là, quelques cellules cancéreuses poussent la malignité jusqu'à peaufiner d'autres stratégies de dérobade, sur tous les fronts. On les nomme « cellules cancéreuses persistantes ». Tapis dans l'ombre, indétectables par l'imagerie traditionnelle, elles échappent et survivent à la mitraille des traitements (chimiothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, hormonothérapies, radiothérapies...).

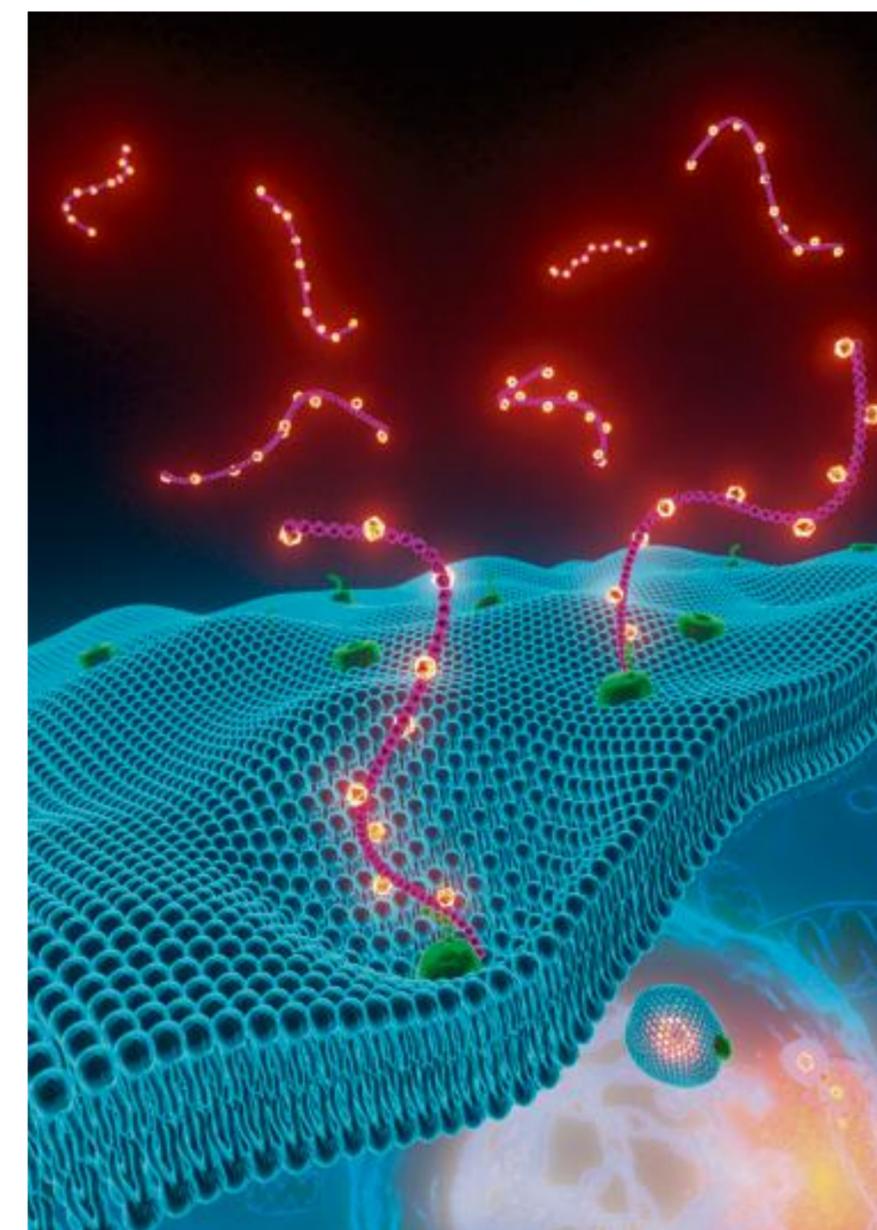
Mais ces cellules furtives, souvent, finissent par se réveiller. « Elles peuvent être à l'origine de métastases ou de rechutes précoces ou tardives, relève la professeure Caroline Robert, chef du service de dermatologie à Gustave-Roussy et codirectrice d'une équipe de recherche sur le mélanome (Inserm, Villejuif). Quand un cancer est métastatique, les traitements peuvent offrir des rémissions très durables, voire des guérisons. Mais celles-ci sont très rares. » Le réveil de ces cellules, pour les patients dont les tumeurs avaient semblé disparaître, est évidemment une cruelle déception.

En témoigne l'histoire de ce patient atteint de mélanome. Porteur de nombreuses métastases sous-cutanées, visibles sous forme de boules, il reçoit une thérapie ciblée (un anti-BRAF). Trois mois après, ses métastases ont disparu, comme le confirme l'imagerie scanner et IRM. Mais neuf mois plus tard, elles réapparaissent – exactement aux mêmes endroits. « Il est très fréquent que les récurrences surviennent sur les mêmes sites que la tumeur de départ ou que ceux des métastases », souligne Caroline Robert. C'est un fort indice de l'existence de ces cellules persistantes. Ces cellules maléfiques ont été découvertes en 2010 par Jeffrey Settleman, alors à l'école de médecine d'Harvard – depuis 2019, il dirige la R&D en oncologie du géant Pfizer. Elles forment « une armée invincible en temps de paix, invisible en temps de guerre », écrivent les auteurs d'une synthèse sur le sujet, publiée fin 2020 dans la revue *Cell* et coordonnée par Caroline Robert.

## DÉJOUER LES STRATAGÈMES

Invincibles, ces cellules persistantes ? C'est pour faire mentir ce dogme qu'une vingtaine d'équipes à travers le monde tentent de relever le défi. Depuis une dizaine d'années, elles s'efforcent de démasquer les stratagèmes de ces cellules dormantes pour développer des contre-offensives.

Première interrogation : quels sont les processus évolutifs en jeu ? La question ravive le vieux débat entre darwiniens et lamarckiens. Darwin défend la loi de la sélection



naturelle : parmi toutes les variations possibles créées par le hasard, seuls survivent et se multiplient les individus porteurs des variations qui les favorisent, dans un milieu donné. Lamarck, lui, prônait l'hérédité des caractères acquis : l'environnement lui-même produirait des variations, qui seraient transmises à la descendance. La suite donnera raison à Darwin. Mais pour les cellules cancéreuses ? « La persistance des cellules cancéreuses, en théorie, fait appel à deux principaux mécanismes, racontent les auteurs de la synthèse dans *Cell*. Soit ces cel-

« UNE ARMÉE  
INVINCIBLE EN  
TEMPS DE PAIX,  
INVISIBLE  
EN TEMPS  
DE GUERRE »

EXTRAIT D'UNE ÉTUDE  
PARUE DANS « CELL »

lules préexistent avant la mise en route du traitement médicamenteux, et elles sont sélectionnées par ce traitement selon les lois classiques de l'évolution darwinienne. Soit elles deviennent persistantes à cause de ce traitement, selon un processus d'adaptation de type lamarckien. » Dans cette dernière hypothèse, la capacité de résister à la drogue serait induite par le traitement. Il n'est pas exclu que les deux scénarios coexistent dans une même tumeur.

De fait, une adaptation de type lamarckien contribue bel et bien au développement des

résistances dans des mélanomes. C'est ce qu'a montré l'équipe du professeur Jean-Christophe Marine, de l'université de Louvain en Belgique (Rambow F. *et al.*, *Cell*, 2018). Un an plus tard, une équipe italienne découvre que, sous la pression des traitements, les cellules de cancer colorectal humaines peuvent doper leur aptitude à muter (Russo M. *et al.*, *Science*, 2019). Ces cellules, en effet, inhibent leurs mécanismes de réparation de l'ADN. Conséquence logique : des erreurs se produisent quand leur ADN est copié, lors des divisions cellulaires. Et cela favorise les mutations. « Tout comme les bactéries exposées à des antibiotiques, les cellules tumorales persistantes échappent à la pression des médicaments en augmentant leur capacité à muter. Cette hypermutabilité est temporaire. Elle cesse dès que les cellules se sont adaptées à leur nouvel environnement, par exemple en acquérant une résistance permanente aux médicaments », explique le professeur Alberto Bardelli, de l'université de Turin (Italie), à l'origine de ce travail.

## UNE FENÊTRE POUR AGIR

Les cellules persistantes ont une autre caractéristique : leur hétérogénéité. Prenons une lignée de cellules cancéreuses en culture, toutes issues du même clone – donc génétiquement identiques. Pour autant, « elles ne sont ni homogènes ni synchrones », souligne Caroline Robert. Elles ne se divisent pas au même moment (elles sont dans des « états du cycle » différents) et ne se nourrissent pas de la même façon (elles sont dans des « états métaboliques » différents). Maintenant, appliquons une chimiothérapie anticancer sur ces cellules en culture. Presque toutes meurent, mais quelques-unes subsistent. « Elles sont dans un état d'invulnérabilité transitoire vis-à-vis de ce médicament. » Retirons maintenant ce dernier du milieu, pendant une dizaine de jours. Les cellules perdent alors cette invulnérabilité. Mais si l'on maintient très longtemps la pression de sélection du médicament, elles vont finir par acquérir des mutations de résistance. « Chez les patients, cela nous laisse, en théorie, une fenêtre thérapeutique pour agir avant leur apparition », explique Stéphane Vagner, directeur de l'unité Biologie de l'ARN, signalisation et cancer (Inserm, CNRS) à l'Institut Curie. L'enjeu : tuer ces cellules avant qu'elles n'acquière ces mutations irréversibles.

Maintenant, examinons à quoi ressemblent les cellules résiduelles de mélanome, après un traitement médicamenteux des patients. « Nous avons trouvé des cellules très différentes au sein d'une même lésion, raconte Jean-Christophe Marine. Cela indique qu'elles sont capables d'activer des programmes d'échappement aux traitements très distincts, ce qui complique le développement de traitements dédiés. » Certaines cellules devenaient plus spécialisées, d'autres moins. Celles-là étaient les plus dangereuses : « Elles reformaient bien plus rapidement des tumeurs réfractaires aux traitements. »

## LE NOMBRE DE DIAGNOSTICS DE CANCERS EN CHUTE DE 23,3 % EN 2020

Le 1<sup>er</sup> février, l'Institut national du cancer (INCA) a publié ses recommandations sur la vaccination contre le SARS-CoV-2 des personnes atteintes de cancer. Il y précise qui sont, parmi ces malades, ceux qui doivent bénéficier de la vaccination en ultra-haute-priorité. Des priorités sans impact sur les retards de diagnostic liés à la première vague de Covid-19, au printemps dernier.

« En septembre 2020, j'ai vu arriver en consultation des patients avec des cancers avancés, bien plus nombreux que d'ordinaire », témoigne Sarah Watson, oncologue à l'Institut Curie. Ils avaient présenté des symptômes

dès février ou mars mais, avec le premier confinement, « ils se sont terrés chez eux ou se sont heurtés aux difficultés d'accès aux soins ». Tel cet homme de 30 ans qui a cherché, en vain, à consulter un médecin pour des douleurs dans le bassin. En septembre, pouvant à peine marcher, il consulte à Curie. Le scanner révèle les métastases diffusées d'un sarcome osseux. Telle, aussi, cette femme de 65 ans souffrant de l'abdomen dès mars-avril. En septembre, le couperet tombe : cancer du pancréas avancé.

« Seule une prise en charge palliative a pu leur être proposée », déplore Sarah Watson. Six mois plus tôt, ils auraient peut-être bénéficié

d'une prise en charge curative. » Le deuxième confinement a été moins strict. « Et la population a été alertée par des campagnes de sensibilisation : "N'arrêtez pas de consulter !" Du coup, il y a eu moins de retards. »

## Impact sur la mortalité

L'impact du Covid-19 a aussi été mesuré dans les centres de lutte contre le cancer – un quart des patients français y sont pris en charge. Résultats : « Entre janvier et juillet 2020, le nombre de nouveaux diagnostics a chuté de 6,8% », résume le professeur Jean-Yves Blay, président de la Fédération nationale des centres de lutte contre

le cancer. Les données nationales, elles, sont plus sombres : pour l'ensemble des patients en France, cette chute atteint 23,3 % en 2020.

En toute logique, elle s'est traduite par un déclin des activités chirurgicales en oncologie. Prenons le cancer du poumon. Un registre, Epithor, collige l'activité nationale de chirurgie thoracique. « Il montre clairement l'impact des deux premières vagues. En 2020, on observe un déficit de 1000 interventions pour cancer du poumon sur la France entière. Soit une baisse de 10% par rapport à l'attendu », indique le professeur Pascal Thomas, chef du service de chirurgie thoracique à l'hôpital Nord

de Marseille. Que sont devenus ces patients sortis des radars ?

Et quel peut être l'impact des retards de diagnostic sur la mortalité ? « C'est difficile à chiffrer », admet Jean-Yves Blay. Une récente analyse a passé en revue les études publiées entre 2000 et 2020. Verdict : pour chaque mois de retard de diagnostic, la mortalité augmenterait de 6% dans les années à venir, pour les cancers du sein, du côlon, de la vessie, de la prostate, du poumon et ORL. « Sur cette base, et d'après la chute de 6,8% des diagnostics sur les sept premiers mois de 2020, nous prévoyons 1000 à 6000 morts en excès dans les années à venir », souligne

M. Blay. Une estimation optimiste, la baisse nationale étant de 23,3 %.

Autre effet de la pandémie : entre janvier et mai 2020, le nombre de nouveaux essais cliniques a chuté de 60%. « Le Covid-19 pourrait avoir des effets indirects à long terme, liés à l'arrêt du développement de médicaments contre le cancer », estiment les auteurs d'une étude américaine. Une hypothèse que tempère le professeur Fabrice André, directeur de la recherche de l'Institut Gustave-Roussy (Villejuif) : « Pour les candidats-médicaments très prometteurs, les essais cliniques ont probablement été maintenus. » ■

Mais comment font ces cellules pour résister aux thérapeutiques ? Elles déploient quatre grands stratagèmes. « Toutes sont capables d'adopter ces quatre stratégies, mais pas forcément en même temps », indique Caroline Robert.

Première ruse : elles détournent l'environnement tissulaire à leur profit. « C'est la stratégie en amont des trois autres », estime Raphaël Rodriguez, chercheur du CNRS qui dirige l'équipe Chimie et biologie du cancer à l'Institut Curie. Décidément retorses, ces cellules vont, par exemple, réduire celles qui les entourent (fibroblastes, macrophages...) pour qu'elles leur fournissent des nutriments et des cytokines (EGF, TGF- $\beta$ ...). « Elles pourront alors déployer leurs autres ruses. Pour cela, elles devront activer certains de leurs gènes et en inhiber d'autres. » Cette reprogrammation met en jeu des processus épigénétiques. En clair, l'activité des gènes est modifiée sans toucher à la séquence de l'ADN. Comment ? A l'aide de modifications chimiques (méthyles) présentes tout au long de l'ADN, en des sites bien spécifiques. Des « Post-it » en somme, qui signalent les gènes à activer et ceux à réprimer.

Une énigme demeure : quel est le rôle des tissus normaux où se terrent ces cellules tumorales persistantes ? Divers types de cellules – fibroblastes, cellules adipeuses, cellules des vaisseaux sanguins, de l'immunité, etc. – peuvent interagir avec elles. « Comment ces cellules saines interviennent-elles dans l'émergence et le maintien de ces cellules tumorales ? C'est un domaine largement inexploré », souligne Steven Altschuler, professeur de chimie pharmaceutique à l'université de Californie à San Francisco.

Deuxième ruse déployée par ces cellules : elles modifient leur façon de se nourrir et de fonctionner (leur « métabolisme »). Voici ce qui se passe, par exemple, pour des mélanomes porteurs de mutations du gène BRAF (présentes chez la moitié des patients). Ces cancers peuvent être traités par une thérapie inhibant les gènes BRAF et MEK. « Cette combinaison est très efficace, mais son action est le plus souvent limitée dans le temps », note Caroline Robert. En cause dans les récides, les cellules cancéreuses persistantes. « Nous avons montré qu'elles modifient leur source d'énergie. Au lieu de dégrader le glucose dans le cytoplasme, elles oxydent des acides gras dans des structures intracellulaires, les peroxysomes et les mitochondries », raconte Caroline Robert. Dans d'autres cancers, d'autres équipes ont dressé le même constat.

Cette découverte a inspiré des pistes thérapeutiques. Parmi les cibles pointées, une enzyme indispensable à cette source d'énergie alternative, nommée « bêta-oxydation des acides gras ». L'équipe de Gustave-Roussy est parvenue à inhiber cette enzyme-clé par un neuroleptique (un médicament abandonné à cause de sa toxicité cardiaque, « mais on pourrait facilement trouver d'autres médicaments avec le même effet », juge Caroline Robert). Résultat : les lipides s'accumulent dans les cellules cancéreuses. Et celles-ci meurent, asphyxiées par tout ce gras. « Chez des souris greffées avec un mélanome humain BRAF muté, nous obtenons une réponse thérapeutique durable en combinant trois molécules : les deux thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK et notre molécule inhibant cette enzyme », se réjouit Caroline Robert, dernière auteure de ce travail (Shen S. et al., *Cell Report*, 2020).

Troisième subterfuge : tels des espions infiltrés dans l'organisme des patients, ces cellules changent d'identité et travestissent leur apparence. Voici une de leurs spectaculaires métamorphoses. Elles peuvent passer d'une forme « épithéliale » à une forme « mésenchymateuse ». Alors que les cellules épithéliales adhèrent entre elles et présentent une polarité (un haut et un bas, une droite et une gauche avec des formes et des fonctions différentes), les cellules mésenchymateuses, elles, perdent cette adhérence et cette polarité. Elles se détachent et migrent facilement, ce qui est propice à la dissémination métastatique. Et elles « entrent dans un état réfractaire à la chimiothérapie », relève Raphaël Rodriguez.

Cette transformation a livré une nouvelle cible thérapeutique. Le fer en est le sésame. Voici comment : pour adopter un état mésenchymateux, les cellules cancéreuses doivent capter énormément de fer. Pour cela, elles exploitent une voie d'entrée originale : une protéine membranaire nommée CD44, présente en quantité à leur surface (cette protéine interagit avec de longs filaments extra-cellulaires, les hyaluronates, pour faire entrer le fer dans la cellule). Une fois le fer internalisé, il aboutit dans la mitochondrie et le noyau. Là, il favorise l'activation des gènes nécessaires à l'état mésenchymateux – un processus épigénétique. Cette découverte a été publiée dans *Nature Chemistry*, 2020.

Surtout, elle a révélé un talon d'Achille de ces cellules. « Cette addiction au fer les rend vulnérables au stress oxydant et à une forme particulière de mort, la "ferroptose" », souligne le chercheur. Une stratégie thérapeutique est née. Des molécules comme l'ironomycine parviennent à séquestrer le fer dans un compartiment cellulaire (le lysosome). Résultat : elles bloquent la plasticité de ces cellules et peuvent induire leur mort à plus long terme (*Nature Chemistry*, 2017). Une alchimie par le fer, en somme, qui transforme en poussière ces cellules nocives ! Ces travaux ont valu à Raphaël Rodriguez un prix international (Tetrahedron) en 2019. Cinq brevets ont été déposés par le CNRS, et une molécule est en cours de développement par une start-up, SiderOS.

#### PRÉDIRE LA RÉPONSE

D'autres laboratoires exploitent cette même vulnérabilité. A l'université de Californie, à San Diego, l'équipe du professeur Matt Hangauer a mis le doigt sur une autre cible prometteuse, baptisée GPX4. « Ce gène antioxydant protège les cellules persistantes de la mort par ferroptose », explique le chercheur (Hangauer M. et al., *Nature*, 2017). Ces cellules sont donc vulnérables à l'inhibition de ce gène. « C'est une cible thérapeutique de choix pour tuer ces cellules et prévenir le développement de mutations de résistance. »

Quatrième et dernière ruse : ces cellules ralentissent leur prolifération. En se multipliant à bas bruit, elles passent sous le radar du système immunitaire et de l'imagerie médicale. Là encore, les processus en jeu ont été décryptés pour certains mélanomes. Dans cet état très ralenti, ces cellules cancéreuses ne fabriquent que très peu de protéines à partir de leur stock d'ARN messagers (ARNm). Pourtant, une sous-population d'ARNm, qui reste traduite en protéines, conduit aux résistances thérapeutiques, ont montré les équipes de Caroline Robert et Stéphane Vagner (Shen S. et al., *Nature Communications*, 2019). Une piste thérapeutique est donc développée par ces équipes, dans le cadre d'une collaboration entre Gustave-Roussy et l'Institut Curie : le blocage sélectif de la traduction de ces ARNm.

Autre découverte, toujours sur les mélanomes : soumises à la pression des médicaments, « les cellules persistantes activent des voies de signalisation normalement utilisées par les cellules de la peau », raconte le professeur Peter Sorger, de l'école de médecine de Harvard (Massachusetts). Elles produisent alors des signaux favorables à leur croissance. Mais ces signaux sont émis d'une façon pulsatile, d'où leur division ralentie. Un travail publié dans *Cell Systems* fin 2020 (Gerosa L. et al.).

Dernier exemple de la créativité des chercheurs. A l'université de Nice Sophia Antipolis, l'équipe de Jérémie Roux, du CNRS, s'attache à dresser les profils d'activation des gènes qui prédisent la réponse des cellules cancéreuses à tel ou tel médicament. Puis elle compare les profils des cellules qui répondent à ceux des cellules qui résistent à ce même médicament. Objectif : améliorer l'efficacité des traitements grâce à des combinaisons optimales. « Prenons un médicament donné. Imaginons un gène surexprimé dans une cellule que notre approche prédit résistante. Pour booster son efficacité, on pourrait lui associer un autre médicament qui inhiberait ce gène », explique Jérémie Roux. Une démarche originale, publiée dans *Cell Systems* en 2020.

Le combat contre ces cellules retorses ne fait que commencer. « Une leçon importante des recherches récentes en oncologie est que nous apprenons beaucoup des réponses des patients à un nouveau médicament, indique Peter Sorger. Notre but est d'améliorer l'utilisation des traitements disponibles et d'accélérer le développement des médicaments de deuxième et troisième générations. » Cette quête, souligne-t-il, se traduit déjà par des progrès lents mais constants, en termes de survie. ■

FLORENCE ROSIER

# Effets limités du Brexit sur la recherche au Royaume-Uni

UNIVERSITÉS - Les principaux financements européens sont maintenus

LONDRES - correspondance

L'université d'Edimbourg a été créée en 1583. « Nous avons survécu aux guerres napoléoniennes et nous survivrons au Brexit », plaisante Jonathan Seckl, professeur de médecine et responsable de la recherche de l'établissement. Il ne cache néanmoins pas le soulagement ressenti en découvrant les détails de l'accord entre Londres et Bruxelles sur les relations post-Brexit, signé le 24 décembre. Après des années de doute, la recherche est l'un des rares domaines où le statu quo l'a emporté. Le Royaume-Uni reste dans Horizon Europe, le principal programme de financement européen, doté de 95 milliards d'euros de 2021 à 2027. « C'est une excellente nouvelle pour nos collègues, une excellente nouvelle pour la recherche et une excellente nouvelle pour le monde », estime M. Seckl. Son université a reçu 238 millions d'euros de fonds européens de 2014 à 2020, pour 370 projets, ce qui la place au cinquième rang de son pays. Cet argent a notamment permis de participer à des études sur les fonds sous-marins de l'Atlantique Nord ou d'utiliser l'intelligence artificielle dans la lutte contre le cancer.

#### Rester dans les réseaux

Ce soupir de soulagement est partagé par l'ensemble du monde de la recherche au Royaume-Uni. A l'instar de seize autres nations, dont la Suisse et Israël, le pays va devenir un membre associé d'Horizon Europe. Il reste aussi dans le projet Copernicus, une constellation de satellites d'étude de la planète et du climat, ainsi que dans ITER, un projet de recherche sur la fusion nucléaire, situé à Cadarache (Bouches-du-Rhône).

« On a travaillé pendant des années pour obtenir ça, on est très contents », confirme Catherine Guinard, du Wellcome Trust, une importante association britannique qui cofinance de nombreux projets de recherche dans le domaine de la santé, souvent en partenariat avec les fonds européens. Outre l'aspect financier, elle souligne l'importance de maintenir les universités britanniques au sein des réseaux européens. « Beaucoup de projets se font dans le cadre d'Horizon Europe et il aurait été bien plus difficile de maintenir la collaboration en n'en faisant pas partie. »

Le Royaume-Uni ne fera cependant pas partie d'un sous-programme destiné à financer les start-up. Il n'aura pas non plus accès au signal sécurisé de Galileo, le réseau satellite de géolocalisation (concurrent du GPS), réservé à des usages de défense.

Cet accord de partenariat dans le domaine de la science était loin d'être acquis d'avance. Entre le vote pour sortir de l'Union européenne (UE), en juin 2016, et la signature de l'accord la veille de Noël, le gouvernement britannique était volontairement resté vague sur ses intentions. « On l'a échappé belle », estime dans une vidéo postée en ligne Mike Galsworthy, le fondateur du groupe de pression anti-Brexit Scientists for EU (« Les scientifiques pour l'UE »).

Sur le principe, tout le monde était d'accord : il était dans l'intérêt général que les universités britanniques, parmi les plus pointues, continuent à collaborer avec celles du continent. De 2014 à 2020, le Royaume-Uni a été le deuxième pays européen à recevoir le plus de fonds d'Horizon, avec 7,2 milliards d'euros, après l'Allemagne et devant la France. Mais le Brexit étant très politique,

le Royaume-Uni ne voulait pas faire de promesses tant que l'accord final n'était pas signé. Il s'inquiétait en particulier que l'UE lui demande une participation financière trop élevée. Celle-ci n'est d'ailleurs pas encore arrêtée : les négociations sur les modalités exactes de la participation britannique restent en cours, même si les principaux paramètres sont arrêtés (la participation est au prorata du PIB britannique, et elle sera réduite ou augmentée chaque année en fonction des fonds perçus).

#### Après Erasmus, Turing

Le même accord de principe existait pour Erasmus, le programme d'échange d'étudiants, d'apprentis et d'enseignants que toutes les universités voulaient conserver. Mais le gouvernement britannique y a renoncé. Boris Johnson, le premier ministre britannique, a estimé que c'était trop cher. Il va lancer à la place un programme « Turing », pour aider les étudiants britanniques qui veulent aller dans des universités européennes. Son budget sera de 100 millions de livres (113 millions d'euros) mais ses contours restent flous.

Pour un étudiant européen, cela signifie qu'étudier au Royaume-Uni nécessitera désormais de payer les frais qui étaient appliqués jusqu'à présent aux étudiants internationaux, souvent plus de 20 000 euros par an. Quant aux chercheurs qui voudraient venir dans une université britannique, il leur faudra obtenir un visa. Répondre aux critères d'admission devrait être relativement facile pour ce personnel très qualifié, mais le coût administratif représente un problème : il peut atteindre 17 000 euros pour une famille de quatre personnes sur cinq ans. ■

ÉRIC ALBERT

## TÉLESCOPE

#### GÉNÉTIQUE

##### Talen plus fort que Crispr dans l'édition de l'ADN dense

Certaines régions de notre ADN, plus denses, sont moins accessibles que d'autres aux outils d'édition qui permettent de le modifier. Une équipe de l'université de l'Illinois (Urbana-Champaign) l'a montré en comparant les performances du système Crispr-Cas9 à une technologie plus ancienne, dite « Talen ». Les chercheurs ont constaté, en observant au microscope à fluorescence le nombre de coupes ciblées effectuées dans le génome de cellules de mammifères, que, si Crispr a de meilleures performances dans les parties les moins denses de l'ADN, Talen est jusqu'à cinq fois plus efficace dans les régions où la molécule est la plus enroulée, appelée hétérochromatine. Des maladies telles que le syndrome de l'X fragile, la bêta-thalassémie ou l'anémie falciforme découlent de défauts dans l'hétérochromatine. Cette découverte pourrait conduire à un usage différencié des techniques d'édition du génome selon la région ciblée. > Jain et al., « *Nature Communications* », 27 janvier.

#### ZOOLOGIE

##### Des dialectes chez les rats-taupes glabres

Les rats-taupes glabres, qui vivent dans des colonies regroupant plusieurs générations sous l'autorité d'une matriarche, dépendent de celle-ci pour la reproduction, mais aussi pour leurs communications. En analysant, grâce à une technique d'intelligence artificielle, 36 000 vocalisations enregistrées dans différentes colonies de plusieurs laboratoires à travers le monde, des chercheurs ont constaté que chaque groupe avait un pépiement distinct. Ce dialecte local est déterminé par la reine, et appris par les petits au début de leur existence. Ce dialecte n'est pas fixe : si la matriarche meurt, il peut changer. Des petits adoptés l'apprennent eux aussi, ce qui suggère que la transmission est plus culturelle que génétique. > Barker et al., « *Science* », 28 janvier.



##### « B. nana », le plus petit reptile du monde ?

Madagascar est riche en caméléons minuscules. Pas moins de douze espèces du genre *Brookesia* y ont été décrites, ne dépassant pas 30 millimètres du museau à l'anus – une mesure prise par les zoologistes. Une équipe germano-malgache décrit une treizième espèce, *Brookesia nana*, la plus petite de toutes, à partir de deux spécimens trouvés dans la litière de feuilles qui tapisse les forêts du nord de l'île. Le mâle ne faisait que 13,5 mm, la femelle atteignait 19,2 mm. Tous deux étaient adultes, comme en témoigne la maturité de leurs organes génitaux. C'est d'ailleurs là un des points que soulignent les chercheurs : chez ces caméléons, le mâle est plus petit que la femelle, mais ses hémipènes – une sorte de double pénis propre aux squamates – sont proportionnellement plus grands. Peut-être « pour permettre un meilleur ajustement mécanique avec la femelle lors de la copulation ». Une hypothèse qui nécessitera d'autres études, reconnaissent les chercheurs. PHOTO : FRANK GLAW > Glaw et al., « *Scientific Reports* », 28 janvier.

« CES CELLULES SONT CAPABLES D'ACTIVER DES PROGRAMMES D'ÉCHAPPEMENT AUX TRAITEMENTS TRÈS DISTINCTS »

JEAN-CHRISTOPHE MARINE  
BIOLOGISTE MOLÉCULAIRE