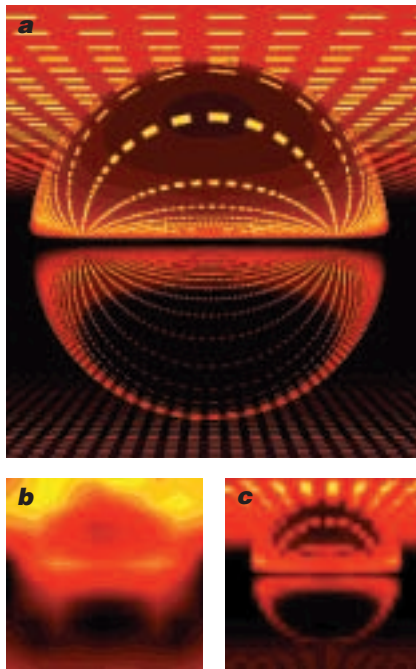




3. DES SIMULATIONS donnent un aperçu des possibilités de l'imagerie acoustique en son naturel. Ici on a calculé l'image que des systèmes complexes donneraient d'une sphère d'acier. On a supposé que le bruit ambiant proviendrait des vagues, représentées par des traits jaunes. Un système à 90 000 pixels donnerait une excellente résolution (a), mais il serait difficile à réaliser. Les images actuelles sont composées d'une centaine de pixels (b), mais on prévoit des systèmes qui formeront des images à 900 pixels (c).

dant les quelques secondes où elle resta visible, nous vîmes (de nos yeux) l'un des orques qui se déplaçait dans le champ de vision d'ADONIS. Durant cette période, les hydrophones et les entraîneurs ont confirmé que les orques eux-mêmes n'émettaient pas de sons, ce qui indiquait que les images que nous voyions résultaient du bruit de fond acoustique. Nous devons encore étudier les images des orques et les comparer avec les enregistrements vidéo que nous avons tournés simultanément pour confirmer que nous avons bien visualisé les orques, mais les observations préliminaires et l'expérience au large de la Californie nous rendent confiants.

Plusieurs applications de l'imagerie acoustique en son naturel sont envisageables. La technique pourrait notamment être utilisée pour la détection des mines sous-marines qui explosent à la réception d'un signal sonar. Elle pourrait également donner une «vision sonore» à des automates sous-marins qui, contournant les obstacles, permettraient, sans opérateur humain, de contrôler la structure des plates-

formes pétrolières. Indétectable, cette technique d'imagerie acoustique est adaptée au contrôle des ports. De même, l'absence d'interférences sonores avec les mammifères marins permettrait des dénombrements qui ne perturberaient pas le comportement des animaux. Du reste, on peut se demander si ces mammifères utilisent l'imagerie acoustique en son naturel.

Des progrès sont attendus. Au cours de récents essais, ADONIS a distingué, d'après leur couleur acoustique, des objets flottants : bouées en plastique, sphères en titane ou barils en polychlorure de vinyle qui contenaient du sable mouillé et de la mousse. Des analyses préliminaires laissent prévoir que ces barils pourront être vus même au fond de la mer.

Nous en sommes à un stade qui rappelle celui des premiers jours de la télévision : ce qui est important, ce n'est pas la qualité de l'image, mais le fait que des images existent. Au cours des mois à venir, nous remplacerons le réflecteur sphérique par un réseau à commande de phase constitué d'un millier d'hydrophones. Simultanément nous mettrons au point des algorithmes spécialisés pour renforcer les images et assurer la reconnaissance automatique de l'image. Nous espérons ainsi améliorer la qualité des images acoustiques, et donner aux successeurs d'ADONIS la possibilité d'être les caméras sous-marines du futur.

Michael BUCKINGHAM est professeur d'acoustique à l'Institut Scripps de La Jolla, où Chad EPIFANIO est chercheur. John POTTER est directeur du Laboratoire d'acoustique de l'Université de Singapour.

Michael J. BUCKINGHAM, Broderick V. BERKHOUT et Stewart A.L. GLEGG, *Imaging the Ocean with Ambient Noise*, in *Nature*, vol. 356, pp. 327-329, 26 mars 1992.

Michael J. BUCKINGHAM, *Theory of Acoustic Imaging in the Ocean with Ambient Noise*, in *Journal of Computational Acoustics*, vol. 1, n° 1, pp. 117-140, mars 1993.

John R. POTTER, *Acoustic Imaging Using Ambient Noise : Some Theory and Simulation Results*, in *Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 95, n° 1, pp. 21-33, janvier 1994.

Michael J. BUCKINGHAM et John R. POTTER, *Acoustic Daylight Imaging : Vision in the Ocean*, in *GSA Today*, vol. 4, n° 4, pp. 97-102, avril 1994.

Télomères, télomérase et cancer

CAROL GREIDER • ELIZABETH BLACKBURN

La télomérase est une enzyme qui agit sur les extrémités des chromosomes. Détectée dans de nombreux cancers humains, elle serait une cible nouvelle pour les traitements anticancéreux.

« Il ne faut point juger des gens sur l'apparence », rappelle La Fontaine à propos du paysan du Danube ; il ne faut juger ni des animaux ni des choses. Certains cailloux, au fond de l'eau, se révèlent être des poissons vénéneux ; des insectes carnivores à l'affût d'une proie prennent l'apparence de jolies fleurs. Même des composants cellulaires ont parfois une apparence trompeuse. Ainsi les extrémités des chromosomes, que l'on a longtemps crues immuables, s'allongent ou raccourcissent sans cesse dans la plupart des organismes.

Au cours des 15 dernières années, les études de ces variations de longueur ont révélé l'existence d'une enzyme, la télomérase, qui favoriserait le développement de nombreux cancers chez l'homme. Des médicaments qui inhiberaient cette enzyme feraient peut-être régresser plusieurs de ces cancers. Simultanément les biochimistes ont trouvé une relation entre la longueur des télomères et le vieillissement : les variations de cette longueur joueraient un rôle dans le vieillissement des cellules humaines.

On s'intéresse aux télomères et à la télomérase depuis les expériences réalisées dans les années 1930 par Barbara McClintock, à l'Université de Columbia, et par Herman Muller, à l'Université d'Édimbourg. Ces deux chercheurs, qui étudiaient séparément des organismes différents, ont compris qu'un élément particulier assurait la stabilité de l'extrémité des chromosomes. H. Muller inventa le mot «télomère», à partir des mots grecs signifiant

«la fin» (*telos*) et «la partie» (*meros*). B. McClintock observa qu'en l'absence de ces éléments terminaux les chromosomes fusionnent, changent de structure et présentent diverses anomalies, ce qui menace la fiabilité de la réplication des chromosomes, ainsi que la survie des cellules qui les contiennent.

C'est seulement dans les années 1970 que l'on a déterminé la composition exacte des télomères. En 1978, nous avons montré que les télomères de *Tetrahymena*, un organisme unicellulaire cilié, fréquent dans les mares, ne sont composés que d'une séquence de nucléotides simple et très courte – *TTGGGG* – qui se répète plusieurs fois (les nucléotides sont les briques constitutives de l'ADN ; on les désigne généralement par une lettre qui représente la base chimique qui caractérise chaque nucléotide ; ainsi, pour les nucléotides *T*, la base est la thymine, et pour les nucléotides *G*, c'est la guanine).

Depuis notre travail, de nombreux biologistes ont caractérisé les télomères de divers animaux, de plantes et de micro-organismes. Dans la plupart des cas, les télomères ont de petites sous-unités répétées, souvent riches en nucléotides *T* et *G*. Ainsi, les télomères de l'homme et de la souris ont une séquence caractéristique *TTAGGG*, et les vers de terre une séquence *TTAGGC* (*A* et *C* désignent respectivement les nucléotides nommés adénine et cytosine).

La découverte de la télomérase a permis aux biologistes de résoudre une énigme ancienne : comment l'ADN se réplique-t-il à ses extrémités ? Au début des années 1980, on avait montré que,

pour une raison inconnue, le nombre des sous-unités répétées des télomères varie selon les organismes, selon les cellules d'un même organisme et même selon l'âge des cellules (toutefois, chaque espèce a ses caractéristiques : chez *Tetrahymena*, le nombre moyen de répétitions dans chaque télomère est égal à 70 ; chez l'homme, il est égal à 2 000). Pourquoi ces variations ?

À la recherche de la télomérase

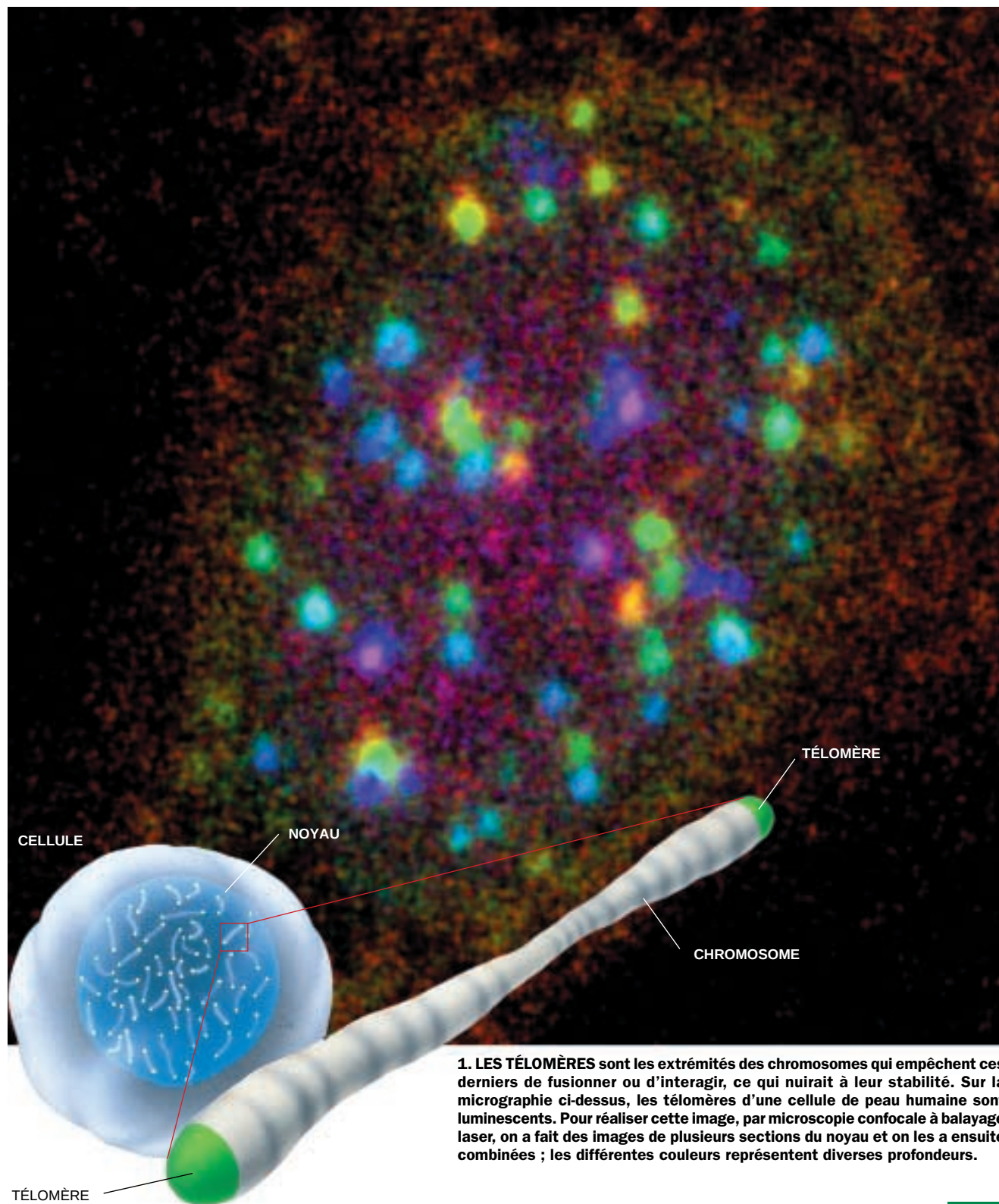
Les cellules qui se divisent doivent reproduire tous leurs gènes en deux exemplaires, de façon que chaque cellule fille reçoive un lot complet de gènes. Si le bagage héréditaire était incomplet, les cellules filles ne fonctionneraient pas correctement et mourraient, car les gènes, constitués de séquences de nucléotides, servent à fabriquer l'ARN et les protéines, les molécules qui assurent les fonctions cellulaires. Dans un chromosome, les gènes sont répartis sur la molécule d'ADN, limitée par les deux télomères.

En 1972, à l'Université Harvard, James Watson constata que les ADN polymérases, les enzymes qui assurent la réplication de l'ADN, ne recopient pas les chromosomes jusqu'aux extrémités : elles omettent de copier une petite région, un fragment du télomère. Si les cellules ne compensaient cet «oubli», les chromosomes raccourciraient à chaque division cellulaire et, en quelques générations, les télomères des gènes essentiels seraient réduits : ce serait la fin de la lignée cellulaire

concernée. À l'évidence, toutes les espèces unicellulaires qui subissent ce raccourcissement télomérique le compensent, sinon elles seraient éteintes depuis longtemps. C'est aussi le cas des cellules germinales (les pré-curseurs des spermatozoïdes et des ovules), qui assurent la reproduction des organismes pluricellulaires. Comment leurs télomères sont-ils protégés?

La fluctuation de longueur des télomères apparut comme un signe que les cellules tentent de la maintenir à peu près constante : elle diminue effectivement au cours de la division cellulaire, mais elle est parfois augmentée par ajout de nouvelles sous-unités télomériques. Aussi a-t-on soupçonné qu'une enzyme inconnue était douée d'une capacité dont les ADN polymé-

rases normales étaient dépourvues. Lorsque les cellules recopient leurs chromosomes, constitués de deux brins d'ADN enroulés l'un autour de l'autre, elles commencent par dissocier cette double hélice en séparant les deux brins. Les polymérases utilisent chacun de ces brins «parentaux» comme matrice, ou modèle, pour synthétiser un brin fils complémentaire nouveau.



1. LES TÉLOMÈRES sont les extrémités des chromosomes qui empêchent ces derniers de fusionner ou d'interagir, ce qui nuirait à leur stabilité. Sur la micrographie ci-dessus, les télomères d'une cellule de peau humaine sont luminescents. Pour réaliser cette image, par microscopie confocale à balayage laser, on a fait des images de plusieurs sections du noyau et on les a ensuite combinées ; les différentes couleurs représentent diverses profondeurs.

L'enzyme inconnue que recherchaient les biochimistes devait être capable de prolonger des brins d'ADN, sans recopier un modèle préexistant.

En 1984, nous avons élaboré un protocole pour chercher cette hypothétique télomérase. Nous l'avons bientôt trouvée : en mélangeant des télomères synthétiques et des extraits cellulaires de *Tetrahymena*, nous avons constaté que les télomères acquéraient des sous-unités supplémentaires : l'enzyme que l'on recherchait était présente dans les cellules de *Tetrahymena*.

Comme toutes les polymérases et presque toutes les enzymes, la télomérase est une protéine, mais elle a une particularité : elle contient un segment d'ARN qui sert de modèle à la fabrication des sous-unités télomériques. La télomérase dispose son ARN contre l'extrémité d'un brin d'ADN, de sorte que le modèle soit adjacent à cette extrémité. Elle ajoute alors, un à un, les nucléotides d'ADN jusqu'à ce qu'une sous-unité télomérique soit achevée. Puis elle glisse jusqu'à la nouvelle extrémité du chromosome et répète les opérations.

Télomérase et vieillissement

Ultérieurement, plusieurs groupes ont trouvé des télomérases chez d'autres micro-organismes ciliés, chez la levure, le crapaud et la souris. En 1989, à l'Université Yale, Gregg Morin en trouva également une dans une lignée de cellules cancéreuses humaines, c'est-à-dire dans des cellules malignes maintenues en culture pendant plusieurs générations. Aujourd'hui, on sait que presque tous les organismes dont les cellules ont un noyau possèdent une télomérase. Sa composition chimique varie selon les espèces, et l'ARN modèle permettant la fabrication des sous-unités télomériques ajoutées est spécifique de l'espèce.

La télomérase est essentielle chez de nombreux organismes unicellulaires : ces organismes sont immortels, car, à moins d'accidents ou d'anomalies génétiques acquises, ils se divisent indéfiniment, à condition que la télomérase soit fonctionnelle. Lorsque l'enzyme est anormale, les télomères raccourcissent et les cellules meurent (cela a été montré pour *Tetrahymena* et pour des levures).

Quel est le rôle de la télomérase dans l'organisme humain, bien plus complexe que *Tetrahymena* ou que la levure ? On constate avec étonnement que de

nombreuses cellules humaines sont dépourvues de télomérase. Jusque dans les années 1960, on pensait que les cellules humaines, capables de se diviser, pouvaient se multiplier indéfiniment. Puis Leonard Hayflick et ses collaborateurs de l'Institut Wistar montrèrent qu'il n'en était rien : en culture, des cellules somatiques (toutes les cellules, à l'exception des cellules de la reproduction) se divisent 80 à 90 fois lorsqu'elles proviennent de nou-

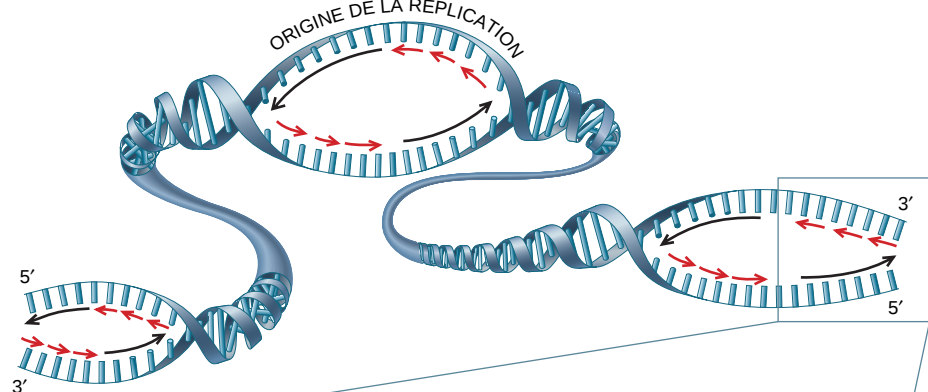
veau-nés, mais 20 à 30 fois seulement quand elles sont prélevées sur un septuagénaire. Des cellules humaines qui cessent de se reproduire deviennent sénescences : elles changent d'aspect, leurs fonctions se détériorent et, au bout de quelque temps, elles meurent.

Dans les années 1970, le biologiste soviétique A. Olovnikov supposa que cet arrêt programmé de la division cellulaire était lié aux anomalies de réplification des télomères : les cellules

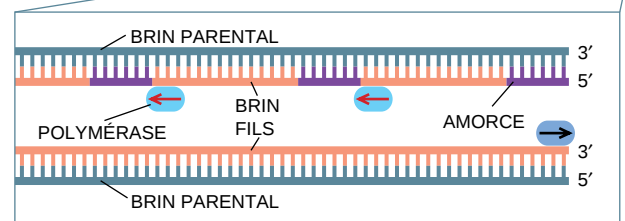
La répllication des extrémités

Les mécanismes de répllication des chromosomes n'assurent pas complètement leur tâche : ils ne répliquent pas les extrémités des chromosomes. Une fois les deux brins «parentaux» de l'ADN chromosomique séparés, des enzymes nommées ADN polymérases les recopient, mais l'une des deux extrémités de chaque «brin fils» est trop courte (il s'agit de l'extrémité nommée 5'). Quand les cellules ne compensent pas ce défaut de répllication, les chromosomes raccourcissent inexorablement. Pour résoudre cette difficulté, on envisagea, au début des années 1980, l'existence de la télomérase, une enzyme qui prolonge les télomères.

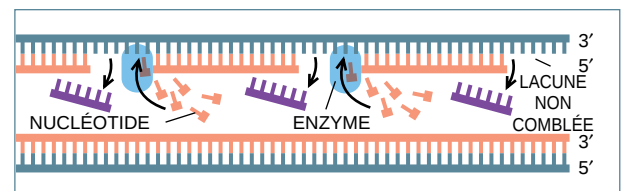
- 1 La copie de l'ADN chromosomique commence au centre, là où les brins parentaux se séparent. La synthèse de chaque brin fils est continue (les flèches noires) d'un côté, et discontinue (les flèches rouges) de l'autre.



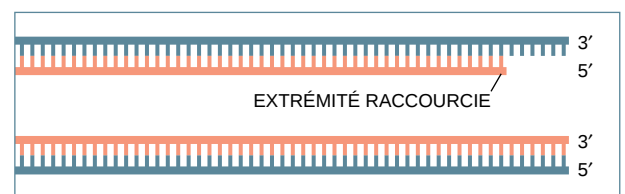
- 2 Les brins parentaux séparés servent de modèles aux polymérases qui synthétisent les brins fils. L'assemblage se fait à partir de fragments d'ARN nommés amorces.



- 3 D'autres enzymes enlèvent les amorces et remplissent les lacunes entre fragments adjacents.



- 4 Ces enzymes ne comblent pas la lacune qui persiste à l'extrémité 5' des brins fils.



somatiques humaines ne corrigeraient pas le raccourcissement chromosomique qui survient au cours de la réplication de l'ADN, et la division n'aurait plus lieu dès que les cellules reconnaîtraient que les chromosomes sont devenus trop courts.

Informées de cette hypothèse en 1988, nous avons cherché si les chromosomes humains raccourcissent au cours du temps. Rapidement on a observé que la plupart des cellules

somatiques perdent des segments télomériques au cours des divisions cellulaires, ce qui indique que la télomérase n'est pas active. En outre, dans certains tissus humains normaux, les télomères raccourcissent avec le vieillissement (en revanche, les télomères des cellules de la reproduction restent intacts). Ainsi les cellules humaines «compteraient» leurs divisions d'après le nombre de répétitions télomériques perdues ; elles cesseraient de se diviser dès que la longueur des télomères serait inférieure à une valeur critique. Toutefois, cette hypothèse n'a pas encore été validée.

Le raccourcissement des télomères et la perte de la capacité de multiplication des cellules sont-ils parmi les causes du vieillissement chez l'homme ? Ce n'est probablement pas la cause principale, car les cellules peuvent se reproduire plus qu'il n'est nécessaire dans toute une vie. En revanche, le fonctionnement d'un organisme âgé risque d'être compromis par la sénescence de certaines cellules : une plaie, par exemple, cicatriserait moins vite si le nombre de cellules capables de renouveler la peau à l'endroit de la lésion était insuffisant, et si la diminution du nombre de certains globules blancs rendait inefficaces les réactions immunitaires. De surcroît, on sait que l'athérosclérose apparaît aux endroits où les parois des vaisseaux sanguins sont endommagées : on suppose que les cellules situées dans des zones lésées sans relâche finissent par épuiser leur capacité répliquative, de sorte que les vaisseaux ne remplacent plus les cellules perdues ; les lésions persisteraient et l'athérosclérose s'installerait.

Certains biologistes pensent que la perte de la capacité répliquative observée sur les cellules humaines dépourvues de télomérase ne servirait pas à nous faire vieillir, mais plutôt à éviter le cancer. Un

cancer survient quand une cellule a accumulé assez de mutations génétiques pour échapper aux contrôles normaux de la réplication et de la migration. La cellule et sa descendance prolifèrent alors de façon anarchique, elles envahissent les tissus voisins et les endommagent. Certaines s'échappent parfois de la tumeur formée, migrant vers des tissus éloignés, où elles sont à l'origine de tumeurs secondaires nommées métastases. L'absence de télomérase devrait retarder la croissance tumorale, puisque les cellules qui se divisent en permanence perdent leurs télomères et finissent par disparaître avant de causer trop de dommages. Au contraire, des cellules cancéreuses pourvues de télomérase conserveraient leurs télomères et survivraient indéfiniment.

Télomérase et cancer

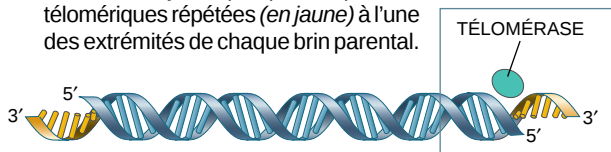
On s'interrogea sur le rôle de la télomérase dans les cancers humains dès 1990, mais c'est seulement en 1994 que Christopher Counter, Silvia Bacchetti, C. Harley et leurs collègues de l'Université McMaster montrèrent que la télomérase reste active dans des lignées de cellules cancéreuses cultivées en laboratoire et dans des tumeurs ovariennes humaines, *in vivo*. Plusieurs équipes ont ensuite trouvé de la télomérase active dans 90 des 101 prélèvements de tumeurs humaines examinés (correspondant à 12 types de tumeurs) ; en revanche, aucun des 50 échantillons de tissus somatiques sains analysés n'en contenait (ces prélèvements correspondaient à quatre types de tissu). Autrement dit, la télomérase est activée dans les cellules qui prolifèrent sans contrôle.

D'autre part, on comprit pourquoi les cellules tumorales humaines ont des télomères beaucoup plus courts que les cellules du tissu sain environnant : après avoir fait produire par des cellules humaines normales une protéine virale qui leur fait ignorer les signaux de fin de division, plusieurs équipes observèrent que les cellules traitées continuaient à proliférer alors qu'elles auraient dû devenir sénescents. Dans la plupart des cellules, les télomères raccourcissaient notablement, et l'on ne détectait pas de télomérase ; les cellules finissaient par mourir, à l'exception de quelques-unes qui survivaient et devenaient immortelles. Les survivantes avaient des télomères très courts et contenaient une télomérase.

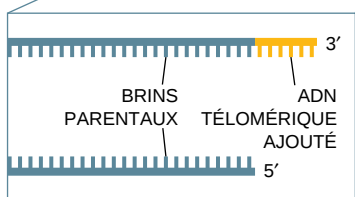
Le rôle de la télomérase

La télomérase semble ajouter de l'ADN aux chromosomes avant le début de la réplication. Cet ADN est composé d'une ou de plusieurs sous-unités télomériques, de courtes séquences nucléotidiques répétées de nombreuses fois dans les télomères. Cet ajout garantit qu'un brin fils est au moins aussi long que le brin parental dont il est issu ; la longueur des chromosomes étant quasi constante, les cellules continuent à se diviser.

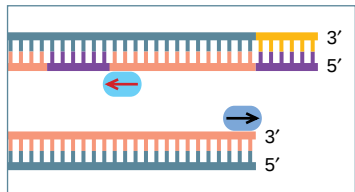
- 1 Avant le début de la réplication, la télomérase ajoute quelques séquences télomériques répétées (en jaune) à l'une des extrémités de chaque brin parental.



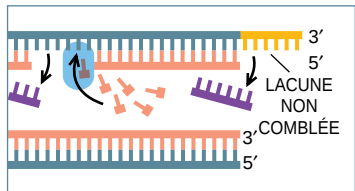
- 2 Les brins parentaux se séparent.



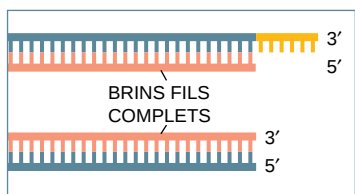
- 3 La synthèse des brins fils se déroule de façon classique.



- 4 Les amorces sont retirées, les lacunes comblées.



- 5 Les brins-fils ne sont pas plus courts que les brins parentaux d'origine (en gris).



Ainsi les cellules cancéreuses ont-elles de petits télomères, car elles ne commencent à synthétiser la télomérase qu'après avoir commencé à proliférer : elles perdent d'abord un nombre notable de sous-unités télomériques, puis l'enzyme, activée, stabilise les télomères raccourcis, et ces cellules deviennent immortelles. L'ensemble des observations a conduit à une théorie que l'on cherche aujourd'hui à confirmer. On pense que, chez l'embryon en déve-

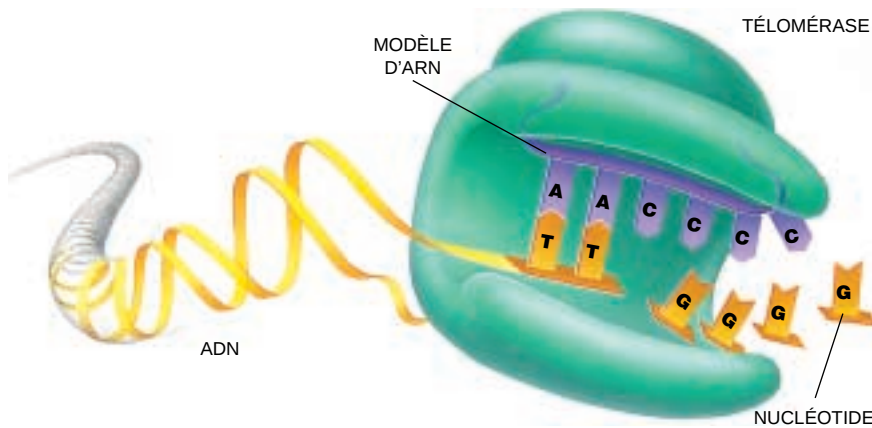
loppement, les cellules de la lignée germinale fabriquent de la télomérase. Lorsque le développement est achevé, de nombreuses cellules somatiques cessent de produire l'enzyme, et les télomères raccourcissent à chaque division cellulaire. Quand la longueur des télomères atteint une taille critique, un signal bloque la division des cellules.

Au contraire, quand les mutations génétiques associées au cancer bloquent l'émission de ces signaux de sécurité

ou permettent aux cellules de les ignorer, la multiplication cellulaire se poursuit au-delà de la sénescence. Les cellules continuent vraisemblablement à perdre des séquences télomériques et à subir des altérations chromosomiques qui favorisent la survenue de nouvelles mutations potentiellement cancérogènes. Les cellules ne meurent qu'au moment où les télomères disparaissent totalement (ou presque).

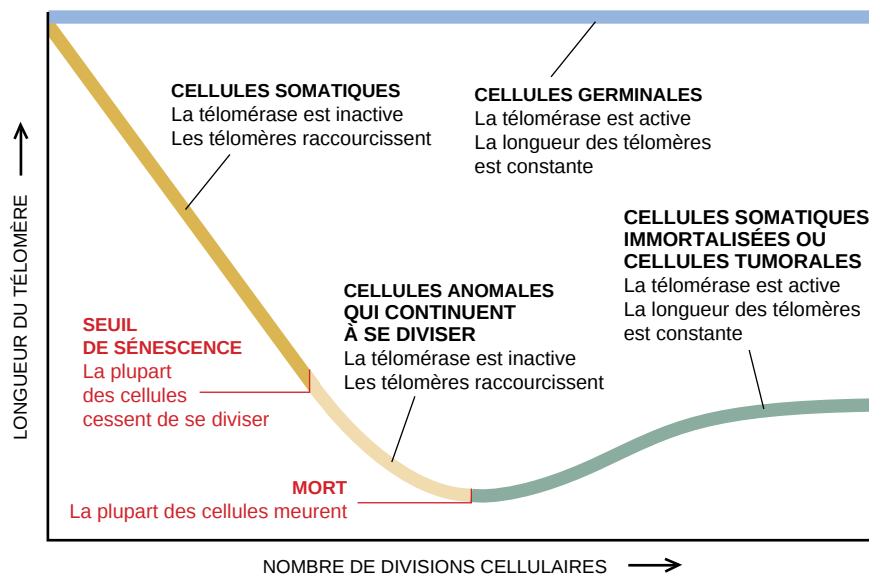
Si les réarrangements génétiques déclenchent la fabrication de télomérase, les cellules ne perdent pas complètement leurs télomères, puisqu'ils sont sans arrêt réparés et entretenus ; ces cellules génétiquement anormales acquièrent l'immortalité caractéristique des cellules cancéreuses.

Différents résultats étayaient cette théorie, bien que certaines tumeurs soient dépourvues de télomérase et que certaines cellules somatiques (notamment les globules blancs nommés macrophages et lymphocytes) en fabriquent. Quoi qu'il en soit, la télomérase semble indispensable à la multiplication sans fin de la plupart des cellules tumorales.



2. LA TÉLOMÉRASE est une enzyme qui contient un segment d'ARN (en violet), à partir duquel elle fabrique l'ADN télomérique. Sur ce schéma, l'enzyme ajoute la séquence **TTGGGG** (en jaune) à un chromosome du micro-organisme unicellulaire *Tetrahymena*. La télomérase ajoute les nucléotides qui sont « complémentaires » de ceux du modèle : la thymine (T) en face de l'adénine (A), et la guanine (G) en face de la cytosine (C).

De nouveaux traitements du cancer



3. LA LONGUEUR DES TÉLOMÈRES HUMAINS est invariable dans les cellules germinales (les cellules de la reproduction), car celles-ci contiennent la télomérase, qui allonge les télomères à mesure qu'ils se raccourcissent, lors des divisions cellulaires (courbe bleue). Au contraire, de nombreuses cellules somatiques (toutes les cellules à l'exception des cellules germinales) sont vraisemblablement dépourvues de télomérase, de sorte que leurs télomères raccourcissent à chaque division (en brun). La plupart des cellules somatiques finissent par vieillir : elles cessent de se diviser et subissent diverses transformations. Toutefois, certaines cellules aberrantes (en beige) continuent à se diviser. Elles finissent par perdre la quasi-totalité de leurs sous-unités télomériques répétées, cessent de se diviser et meurent. Quand ces cellules anormales réussissent à fabriquer de la télomérase, elles peuvent se diviser indéfiniment (en vert). Cette propriété, qu'acquièrent de nombreuses cellules tumorales, est l'immortalité cellulaire.

La télomérase, présente dans différents cancers humains et absente de la plupart des cellules normales, semble être une cible de choix pour les médicaments anticancéreux. Les substances qui inhiberaient la télomérase anéantiraient les cellules tumorales sans perturber le fonctionnement des cellules saines, parce qu'elles permettraient aux télomères de raccourcir (la plupart des traitements dont on dispose aujourd'hui s'attaquent autant aux cellules malignes qu'aux cellules normales, et sont souvent toxiques). De plus, ces médicaments seraient efficaces contre divers types de tumeurs, puisque la télomérase y est généralement présente.

Les laboratoires pharmaceutiques et biotechnologiques explorent cette nouvelle voie de recherche, mais plusieurs questions restent ouvertes. On a déjà identifié quelques cellules saines qui fabriquent de la télomérase ; en existe-t-il d'autres ? Quelle est l'importance de l'enzyme pour ces cellules ? Cette dernière question est importante, car si la télomérase est indispensable à leur fonctionnement, des substances qui inhiberaient l'enzyme leur seraient toxiques. Toutefois, on peut imaginer

La fin d'un dogme

La perspective d'utiliser des drogues antitélomérases pour traiter le cancer est séduisante, à condition que les biologistes démontrent que la télomérase est effectivement indispensable à la multiplication sans fin des cellules tumorales.

Or, Roger Reddel et ses collègues de l'Université de Sidney ont récemment montré que 15 des 35 lignées cellulaires établies *in vitro* qu'ils étudiaient étaient immortelles sans qu'ils puissent détecter d'activité télomérase. Et pourtant, ces lignées télomérase-négatives ont des télomères très longs, plus longs que les cellules normales. De plus, avec John Murnane, de l'Université de San Francisco, nous avons suivi l'évolution de la longueur des séquences télomériques et de l'instabilité chromosomique dans des clones d'une lignée télomérase-négative. Nous avons montré la grande hétérogénéité de la taille des séquences télomériques et l'importance de l'instabilité chromosomique qui en résultait : même en l'absence apparente de télomérase, certains télomères étaient beaucoup plus longs que dans les cellules normales.

On ignore encore comment, dans ces lignées télomérase-négatives, la taille des télomères est maintenue ou allongée. Plusieurs hypothèses sont avancées : la télomérase agirait, mais de façon fugace ; la télomérase

serait mutée et perdrait le contrôle de la longueur des télomères ; des mécanismes de recombinaison, dont l'existence a été montrée dans la levure, compenseraient par transfert de fragments chromosomiques le raccourcissement des télomères ; enfin, des éléments transposables, des fragments d'ADN qui « sautent » d'un endroit à l'autre d'un chromosome, compenseraient la perte de sous-unités télomériques.

Ces résultats remettent en cause le dogme selon lequel la télomérase est indispensable pour conférer leur immortalité aux cellules cancéreuses.

Si ces mécanismes de compensation existent *in vivo*, des drogues antitélomérase seraient bénéfiques au début du traitement, car elles élimineraient les cellules cancéreuses synthétisant de la télomérase. Au bout de quelque temps, ne resteraient que les cellules tumorales ne fabriquant pas de télomérase et auxquelles les longs télomères confèreraient un potentiel de divisions cellulaires notablement supérieur à celui des cellules normales. Les drogues antitélomérase risqueraient de sélectionner des cellules tumorales se divisant de nombreuses fois, c'est-à-dire accumulant les mutations potentiellement dangereuses : elles auraient un pouvoir malin supérieur.

Laure SABATIER – CEA

Département de radiobiologie et de radiopathologie

que les substances inhibitrices de la télomérase détruiraient les cellules cancéreuses bien avant les cellules saines, puisque leurs télomères sont plus courts dans certaines tumeurs.

On devra également démontrer que l'inhibition de la télomérase détruit effectivement les tumeurs qui produisent l'enzyme. En septembre 1995, nous avons montré qu'un inhibiteur de la télomérase provoque effectivement un raccourcissement des télomères de cellules tumorales en culture ; les cellules meurent au bout de 25 divisions environ. Malheureusement, ces cellules compensent parfois la perte de télomérase en réparant les extrémités raccourcies par un mécanisme de recombinaison, par exemple (un chromosome prélève de l'ADN sur un autre chromosome). Si ces mécanismes de compensation sont fréquents dans les tumeurs humaines, les substances visant la télomérase ne pourront traiter efficacement les cancers.

Les études animales nous aideront à répondre à ces questions. Elles montreront également si des inhibiteurs de la télomérase éliminent des tumeurs et s'ils agissent suffisamment rapidement pour que les tissus sains ne soient pas lésés.

Pour mettre au point des inhibiteurs de la télomérase, on devra également comprendre comment agit l'enzyme. Comment se lie-t-elle à l'ADN ? Comment « décide »-t-elle du nombre de sous-unités télomériques à ajouter ? L'ADN du noyau est soumis à l'action de diverses protéines, notamment à celles qui s'associent aux télomères ; comment ces protéines commandent-elles l'activité de la télomérase ? Leur inhibition modifierait-elle la longueur des télomères ?

Les recherches sur les télomères devraient avoir d'autres applications, en thérapie génique par exemple. Cette méthode consiste à prélever des cellules sur un patient, à y insérer le gène thérapeutique, puis à réinjecter au malade les cellules corrigées génétiquement. Cette méthode reste délicate, car les cellules se développent difficilement en culture. L'adjonction de télomérase, seule ou associée à divers facteurs, augmenterait la capacité répliquative des cellules cultivées, de sorte que l'on pourrait réinjecter au patient davantage de cellules corrigées.

La recherche sur les télomères a considérablement progressé depuis la découverte des premières sé-

quences répétées aux extrémités des chromosomes de *Tetrahymena*. L'élongation des télomères par la télomérase, qui semblait initialement une petite astuce permettant à quelques êtres unicellulaires de maintenir la longueur de leurs chromosomes, s'est révélée bien plus importante qu'on ne le croyait. Pour la plupart des animaux, la télomérase permet aux cellules nucléées de protéger les segments terminaux des chromosomes, et l'étude de cette « astuce » aboutira peut-être à des traitements anticancéreux efficaces.

Carol GREIDER est biologiste moléculaire au Laboratoire Cold Spring Harbor. Elizabeth BLACKBURN dirige le Département de microbiologie et d'immunologie de l'Université de San Francisco.

G.L. YU, J.D. BRADLEY, L.D. ATTARDI et E.H. BLACKBURN, *In Vivo Alteration of Telomere Sequences and Senescence Caused by Mutated Tetrahymena Telomerase RNAs*, in *Nature*, vol. 344, pp. 126-132, 8 mars 1990.

Telomeres, sous la direction de E.H. Blackburn et C.W. Greider, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1995.

Des explosions au cœur des galaxies

SYLVAIN VEILLEUX • GERALD CECIL • JONATHAN BLAND-HAWTHORN

Les flots de gaz brûlants qui s'échappent du centre des galaxies proches seraient à l'origine des étoiles et du milieu intergalactique.

Alors que des millions de galaxies luisent grâce à la lumière combinée de leurs milliards d'étoiles, certaines seulement ont un noyau central dont l'éclat est prépondérant. Ces noyaux sont trop petits pour que les télescopes, même les plus puissants, en révèlent la structure, mais des débris des colossales explosions dont ils sont le siège apparaissent parfois en dehors du cœur compact où elles se produisent. Ces débris, des gaz chauffés à des millions de degrés, sont éjectés suffisamment loin des noyaux galactiques pour être visibles de la Terre.

Les traînées de cette matière surchauffée, dans le gaz et la poussière interstellaires, nous renseignent sur la nature et sur l'histoire des forces à l'œuvre au sein des noyaux galactiques. Aujourd'hui, les astrophysiciens identifient les moteurs de ces phénomènes et les effets de leurs gigantesques flots sur l'évolution des galaxies.

De surcroît, ces cataclysmes, qui ont commencé très tôt dans l'histoire de l'Univers, ont contribué à forger l'environnement où a évolué la Voie lactée. L'étude de ces événements pourrait éclairer la répartition des éléments chimiques dans notre Galaxie, cruciale pour comprendre la formation des planètes et l'existence de la vie.

Les astrophysiciens ont proposé deux mécanismes différents pour expliquer l'origine de ces noyaux actifs de galaxies. Le premier est l'œuvre de Martin Rees, de l'Université de Cambridge, et de Roger Blandford, de l'Institut de technologie de Californie. Au début des années 1970, tous deux cherchaient à expli-

quer la forte luminosité des quasars (des milliers de fois celle de la Voie lactée), ainsi que l'origine des «jets radio» spectaculaires qui proviennent de ces objets lointains, donc jeunes : noyaux de galaxies hyperactives, les quasars émettent des jets de matière (visibles dans le domaine radio) qui s'étendent sur des millions d'années-lumière autour des noyaux. M. Rees et R. Blandford supposèrent qu'un

trou noir massif, guère plus grand que le Soleil mais un million de fois plus massif, fournissait à un quasar l'énergie nécessaire à ces émissions de matière.

Les trous noirs n'émettent pas de lumière, mais ils attirent un disque de gaz qui s'échauffe en tombant sur du gaz plus dense. La partie interne du disque, plus chaude, produit des photons dans une large



1. LA GALAXIE MESSIER 82, située à plusieurs millions d'années-lumière de la Terre (a, b), laisse échapper du gaz incandescent de la région proche de son noyau (c). Les astrophysiciens en ont déduit qu'une intense formation d'étoiles à proximité du noyau est responsable de ce bouleversement. L'échauffement et l'émission (de rayons X, en particulier) qui en découlent évacuent le gaz et la poussière du disque galactique. L'activité de la galaxie peut avoir été déclenchée par l'interaction avec sa voisine, la galaxie Messier 81.