

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