

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

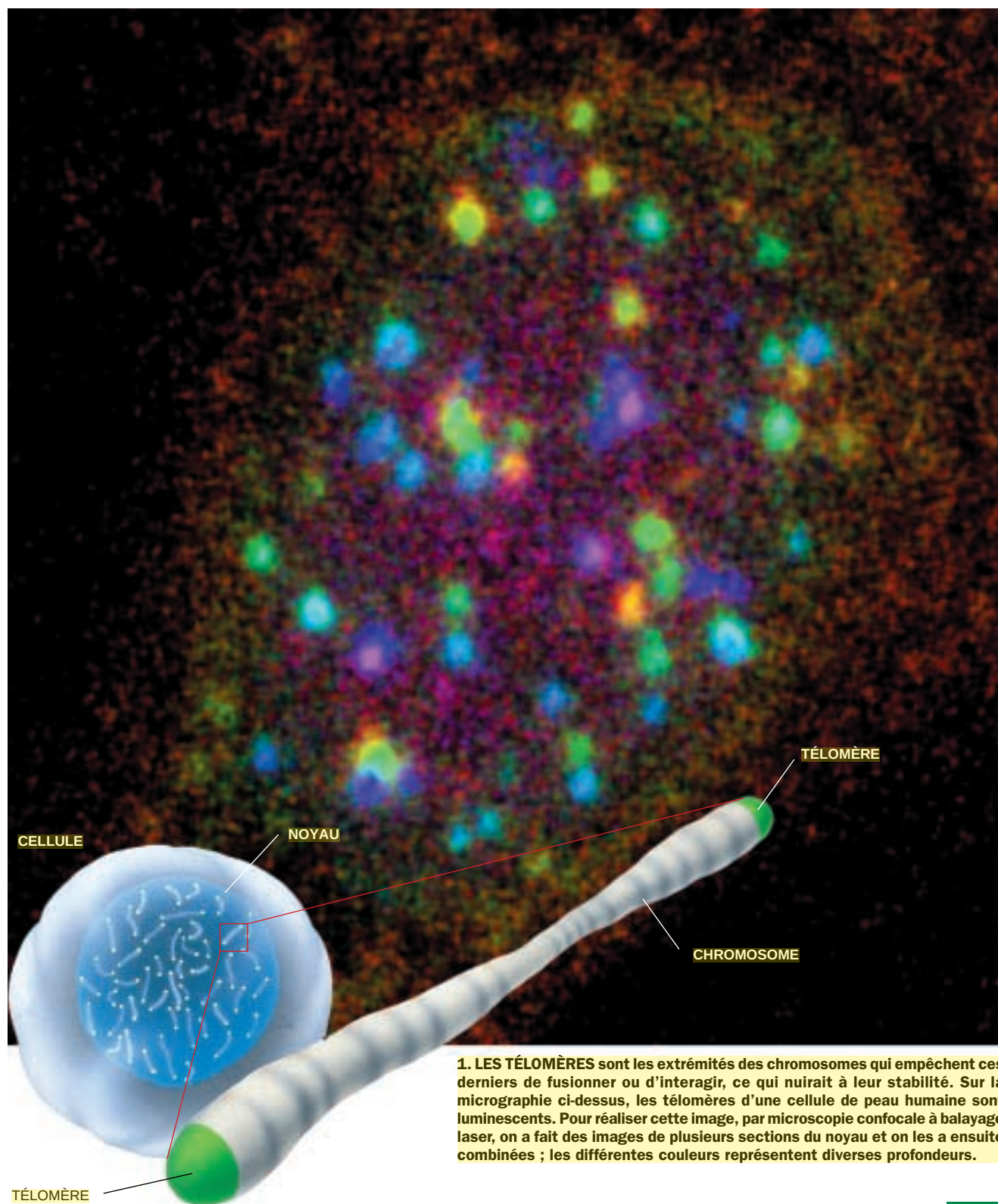
Les cellules qui se divisent doivent reproduire tous leurs gènes en deux exemplaires, de façon que chaque cellule fille reçoive un lot complet de gènes. Si le bagage héréditaire était incomplet, les cellules filles ne fonctionneraient pas correctement et mourraient, car les gènes, constitués de séquences 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-

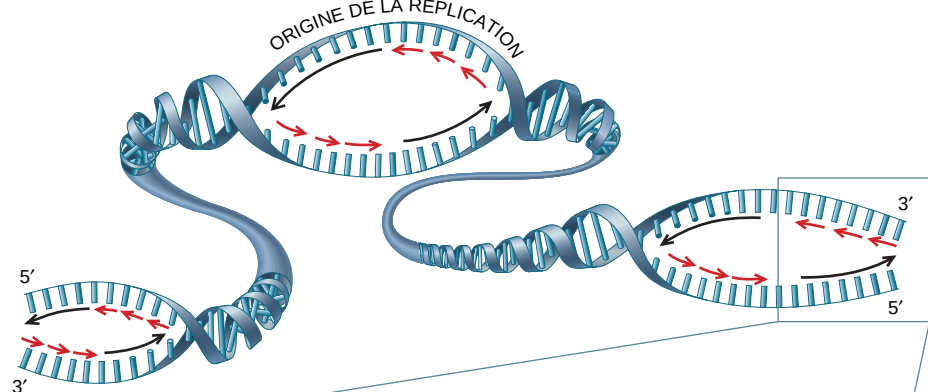
veau-nés, mais 20 à 30 fois seulement quand elles sont prélevées sur un septuagénaire. Des cellules humaines qui cessent de se reproduire deviennent sénescences : elles changent d'aspect, leurs fonctions se détériorent et, au bout de quelque temps, elles meurent.

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

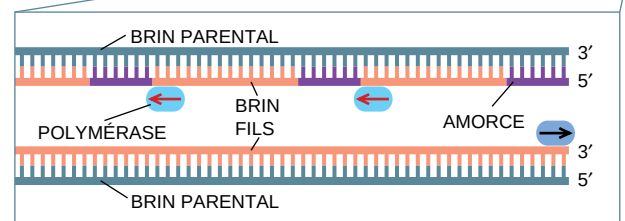
La répllication des extrémités

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.

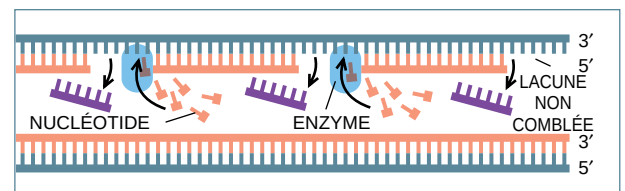
- 1 La copie de l'ADN chromosomique commence au centre, là où les brins parentaux se séparent. La synthèse de chaque brin fils est continue (les flèches noires) d'un côté, et discontinue (les flèches rouges) de l'autre.



- 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.

