

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-

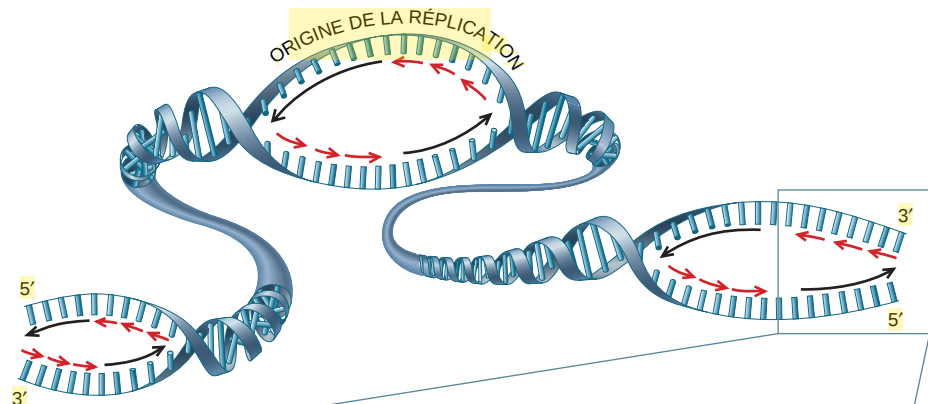
veau-nés, mais 20 à 30 fois seulement quand elles sont prélevées sur un septuagénaire. Des cellules humaines qui cessent de se reproduire deviennent sénescences : elles changent d'aspect, leurs fonctions se détériorent et, au bout de quelque temps, elles meurent.

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

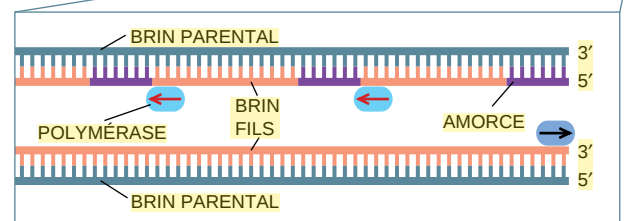
La répllication des extrémités

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.

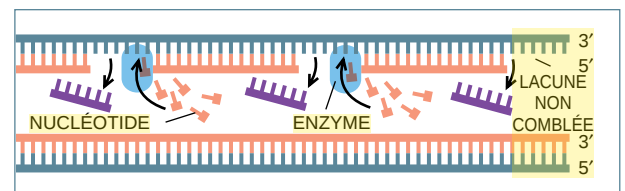
- 1 La copie de l'ADN chromosomique commence au centre, là où les brins parentaux se séparent. La synthèse de chaque brin fils est continue (les flèches noires) d'un côté, et discontinue (les flèches rouges) de l'autre.



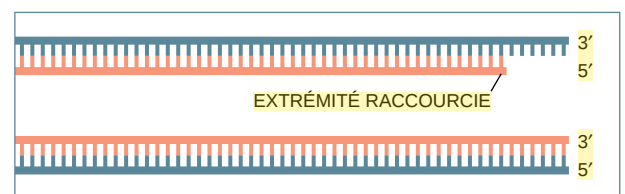
- 2 Les brins parentaux séparés servent de modèles aux polymérases qui synthétisent les brins fils. L'assemblage se fait à partir de fragments d'ARN nommés amorces.



- 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

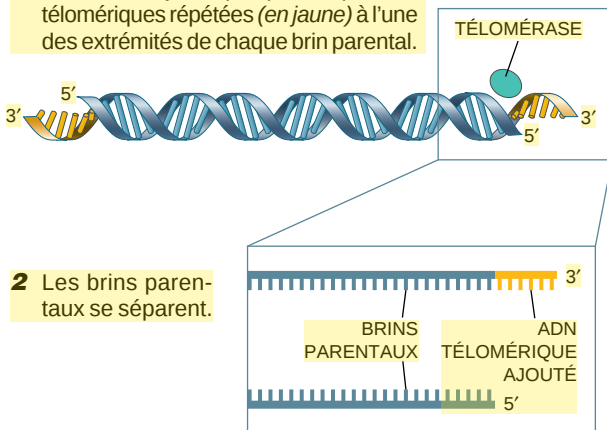
On s'interrogea sur le rôle de la télomérase dans les cancers humains dès 1990, mais c'est seulement en 1994 que Christopher Counter, Silvia Bacchetti, C. Harley et leurs collègues de l'Université McMaster montrèrent que la télomérase reste active dans des lignées de cellules cancéreuses cultivées en 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.

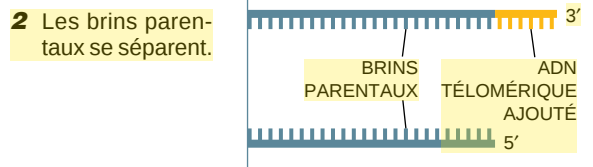
Le rôle de la télomérase

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.

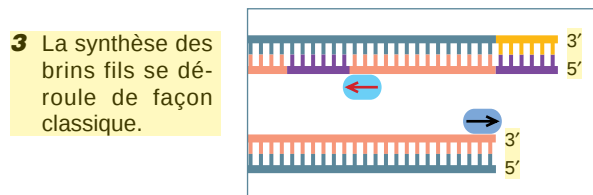
- 1 Avant le début de la réplication, la télomérase ajoute quelques séquences télomériques répétées (en jaune) à l'une des extrémités de chaque brin parental.



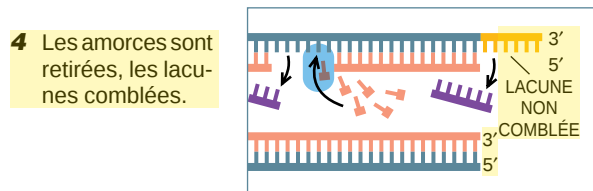
- 2 Les brins parentaux se séparent.



- 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).

