

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

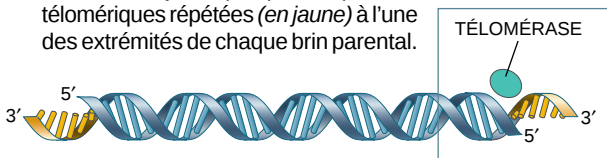
On s'interrogea sur le rôle de la télomérase dans les cancers humains dès 1990, mais c'est seulement en 1994 que Christopher Counter, Silvia Bacchetti, C. Harley et leurs collègues de l'Université McMaster montrèrent que la télomérase reste active dans des lignées de cellules cancéreuses cultivées en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

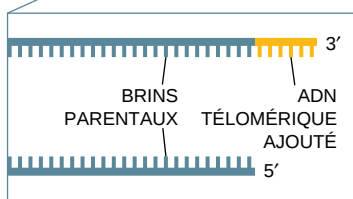
Le rôle de la télomérase

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.

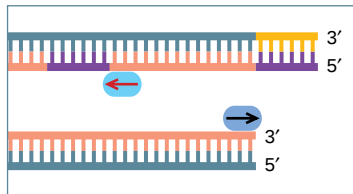
- 1 Avant le début de la réplication, la télomérase ajoute quelques séquences télomériques répétées (en jaune) à l'une des extrémités de chaque brin parental.



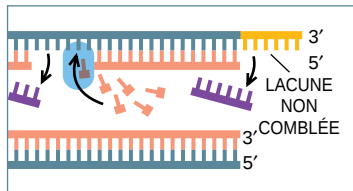
- 2 Les brins parentaux se séparent.



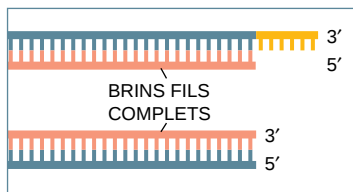
- 3 La synthèse des brins fils se déroule de façon classique.



- 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-

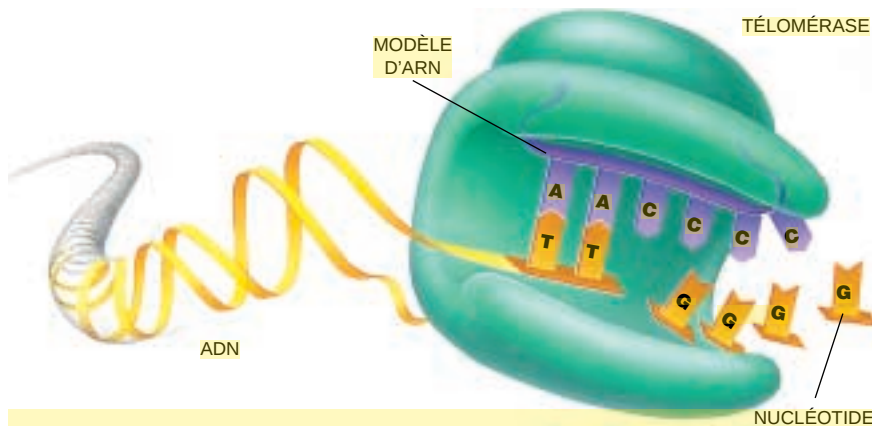
loppement, les cellules de la lignée germinale fabriquent de la télomérase. Lorsque le développement est achevé, de nombreuses cellules somatiques cessent de produire l'enzyme, et les télomères raccourcissent à chaque division cellulaire. Quand la longueur des télomères atteint une taille critique, un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

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

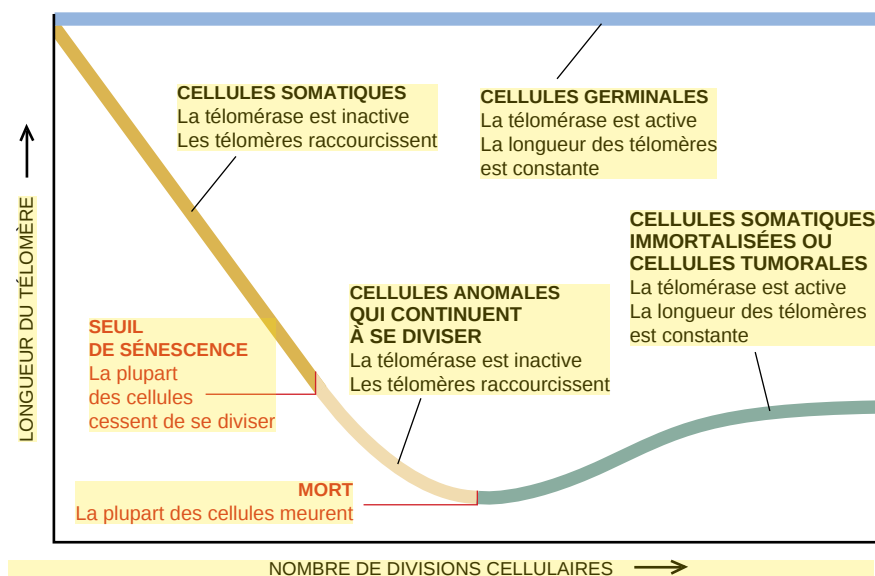
ou permettent aux cellules de les ignorer, la multiplication cellulaire se poursuit au-delà de la sénescence. Les cellules continuent vraisemblablement à perdre des séquences télomériques et à subir des altérations chromosomiques qui favorisent la survenue de nouvelles mutations potentiellement cancérogènes. 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).



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.

De nouveaux traitements du cancer

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