

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-

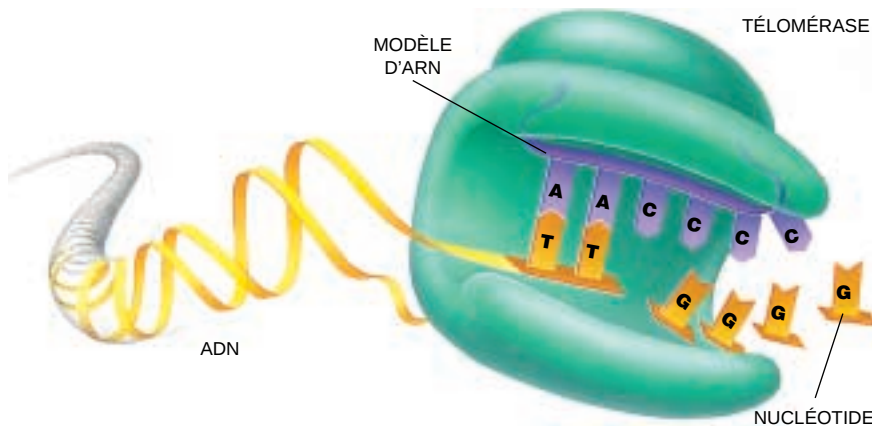
loppement, les cellules de la lignée germinale fabriquent de la télomérase. Lorsque le développement est achevé, de nombreuses cellules somatiques cessent de produire l'enzyme, et les télomères raccourcissent à chaque division cellulaire. Quand la longueur des télomères atteint une taille critique, un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

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

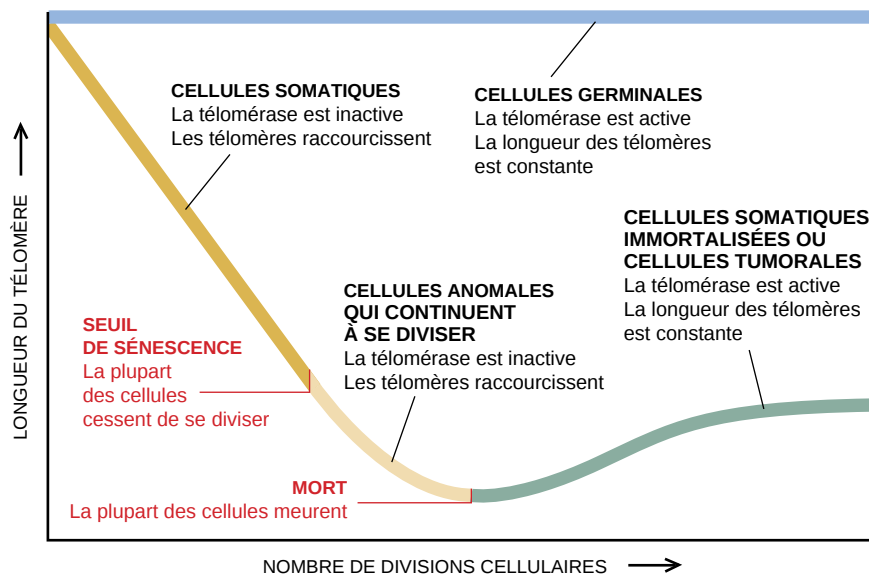
ou permettent aux cellules de les ignorer, la multiplication cellulaire se poursuit au-delà de la sénescence. Les cellules continuent vraisemblablement à perdre des séquences télomériques et à subir des altérations chromosomiques qui favorisent la survenue de nouvelles mutations potentiellement cancérogènes.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

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.
