

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.

Des explosions au cœur des galaxies

SYLVAIN VEILLEUX • GERALD CECIL • JONATHAN BLAND-HAWTHORN

Les flots de gaz brûlants qui s'échappent du centre des galaxies proches seraient à l'origine des étoiles et du milieu intergalactique.

Alors que des millions de galaxies luisent grâce à la lumière combinée de leurs milliards d'étoiles, certaines seulement ont un noyau central dont l'éclat est prépondérant. Ces noyaux sont trop petits pour que les télescopes, même les plus puissants, en révèlent la structure, mais des débris des colossales explosions dont ils sont le siège apparaissent parfois en dehors du cœur compact où elles se produisent. Ces débris, des gaz chauffés à des millions de degrés, sont éjectés suffisamment loin des noyaux galactiques pour être visibles de la Terre.

Les traînées de cette matière surchauffée, dans le gaz et la poussière interstellaires, nous renseignent sur la nature et sur l'histoire des forces à l'œuvre au sein des noyaux galactiques. Aujourd'hui, les astrophysiciens identifient les moteurs de ces phénomènes et les effets de leurs gigantesques flots sur l'évolution des galaxies.

De surcroît, ces cataclysmes, qui ont commencé très tôt dans l'histoire de l'Univers, ont contribué à forger l'environnement où a évolué la Voie lactée. L'étude de ces événements pourrait éclairer la répartition des éléments chimiques dans notre Galaxie, cruciale pour comprendre la formation des planètes et l'existence de la vie.

Les astrophysiciens ont proposé deux mécanismes différents pour expliquer l'origine de ces noyaux actifs de galaxies. Le premier est l'œuvre de Martin Rees, de l'Université de Cambridge, et de Roger Blandford, de l'Institut de technologie de Californie. Au début des années 1970, tous deux cherchaient à expli-

quer la forte luminosité des quasars (des milliers de fois celle de la Voie lactée), ainsi que l'origine des «jets radio» spectaculaires qui proviennent de ces objets lointains, donc jeunes : noyaux de galaxies hyperactives, les quasars émettent des jets de matière (visibles dans le domaine radio) qui s'étendent sur des millions d'années-lumière autour des noyaux. M. Rees et R. Blandford supposèrent qu'un

trou noir massif, guère plus grand que le Soleil mais un million de fois plus massif, fournissait à un quasar l'énergie nécessaire à ces émissions de matière.

Les trous noirs n'émettent pas de lumière, mais ils attirent un disque de gaz qui s'échauffe en tombant sur du gaz plus dense. La partie interne du disque, plus chaude, produit des photons dans une large



1. LA GALAXIE MESSIER 82, située à plusieurs millions d'années-lumière de la Terre (a, b), laisse échapper du gaz incandescent de la région proche de son noyau (c). Les astrophysiciens en ont déduit qu'une intense formation d'étoiles à proximité du noyau est responsable de ce bouleversement. L'échauffement et l'émission (de rayons X, en particulier) qui en découlent évacuent le gaz et la poussière du disque galactique. L'activité de la galaxie peut avoir été déclenchée par l'interaction avec sa voisine, la galaxie Messier 81.

bande de fréquence, de l'ultraviolet jusqu'aux rayons X. Une partie de ces photons est absorbée par le gaz environnant, qui émet à son tour de la lumière visible et des ultraviolets. Dans les années qui suivirent la formulation de l'hypothèse de M. Rees et R. Blandford, les astrophysiciens ont compris que l'énergie des galaxies actives les plus proches provenait de trous noirs possédant de tels disques d'accrétion.

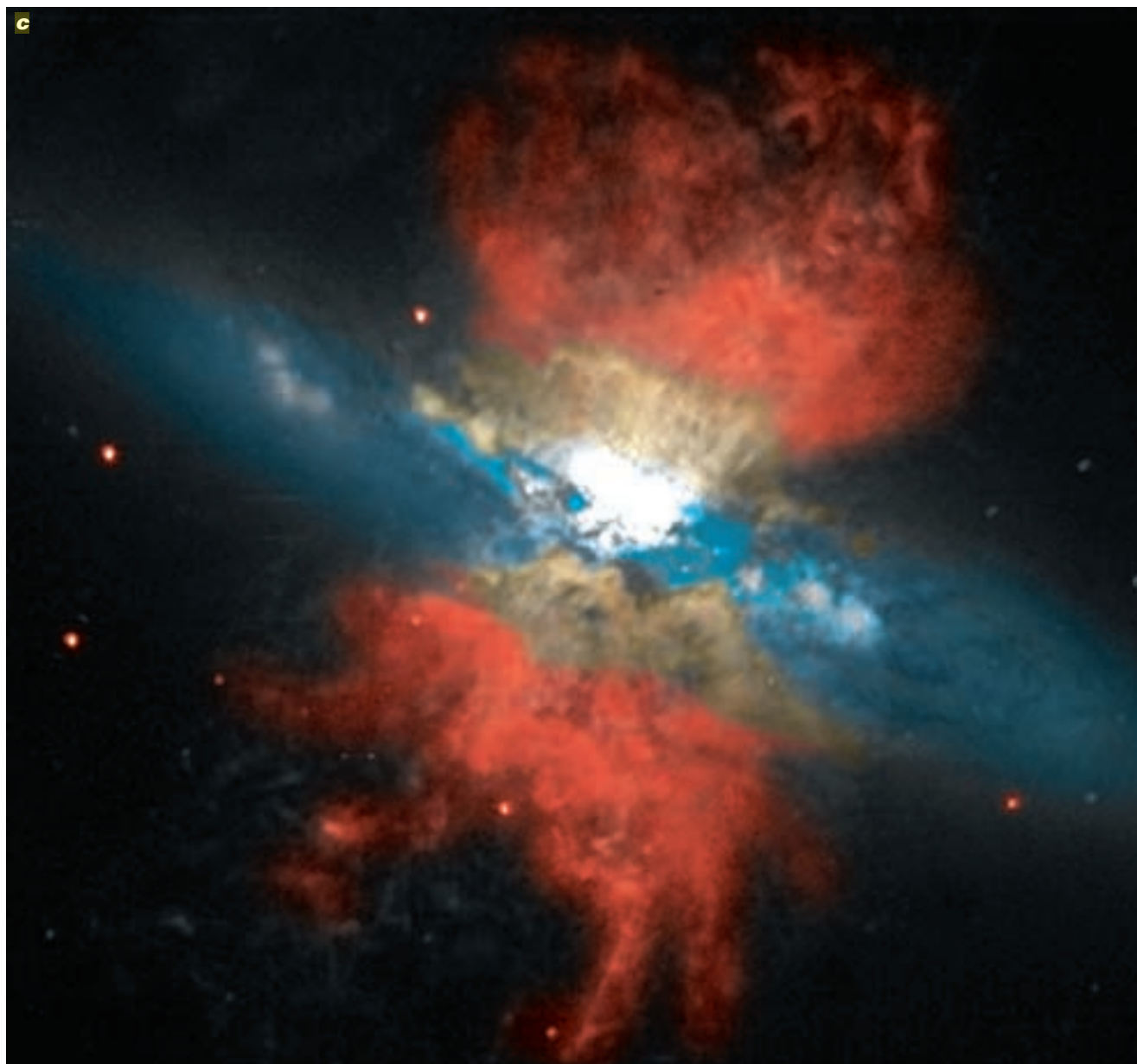
À mesure que le disque s'échauffe, le gaz avoisinant est chauffé à des températures de plusieurs millions de degrés. En se dilatant, il s'éloigne rapidement du noyau galactique. Ce flot de matière, analogue aux vents stellaires à une échelle bien supérieure, repousse le gaz interstellaire loin du

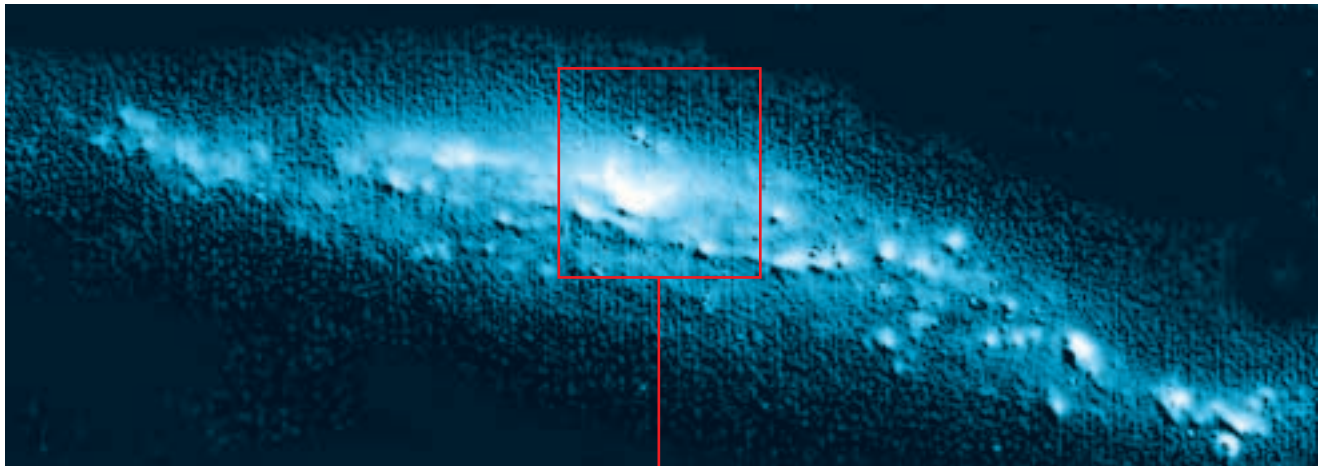
noyau. Les ondes de choc qui en résultent couvrent plusieurs milliers d'années-lumière (ce qui est comparable aux tailles visibles des galaxies elles-mêmes) et sont étudiées à partir des observatoires spatiaux ou terrestres. Certaines de ces galaxies engendrent également des jets radio ; ceux-ci sont des filaments gazeux, très rapides, qui émettent des ondes radio en traversant le champ magnétique, parfois ancré au disque d'accrétion.

Les trous noirs ne sont pas les seules sources d'événements galactiques violents. Certaines galaxies connaissent de brefs épisodes de formation stellaire intense dans leurs cœurs. Les nouveaux astres émettent alors de puissants vents stellaires. Puis, lorsque les étoiles vieillissent, elles dispersent leur matière

lors des supernovae ; cette matière, éjectée à grande vitesse, percute alors la poussière et le gaz interstellaires environnants, ce qui les chauffe à des millions de degrés.

En se dilatant, la bulle formée par le gaz chaud pousse, tel un piston, les poussières et le gaz froids du milieu interstellaire, qui s'accumulent en une coquille dense en surface de la bulle, ralentissant sa vitesse d'expansion. Près de cette coquille, à la frontière entre le flot de gaz en expansion à grande vitesse dans la bulle et le milieu interstellaire non perturbé (quasi stationnaire), une zone de turbulence est visible de la Terre. Si l'énergie de la bulle est suffisante, la perturbation dépasse les limites du disque gazeux galactique et éjecte les fragments de



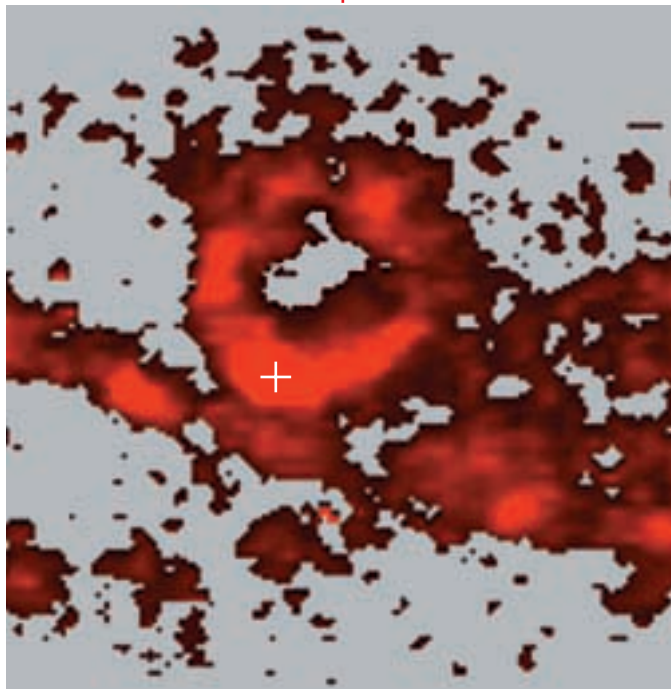


la coquille ainsi que le gaz chaud dans le halo galactique et au-delà, à des milliers d'années-lumière de leurs origines.

Roberto Terlevich et ses collègues de l'Institut d'astronomie de Cambridge ont cherché si les flambées d'étoiles pouvaient entraîner, à elles seules, les déversements de gaz chauds caractéristiques des galaxies actives. En 1985, ils soutenaient que beaucoup de ces galaxies contenaient des étoiles peu communes, qu'ils nommèrent «radiateurs». Ces étoiles extrêmement chaudes (leur température de surface est supérieure à 100 000 degrés, alors que celle du Soleil n'est que de 5 000 degrés) produisent de puissants vents stellaires. Elles apparaîtraient naturellement lorsqu'une flambée stellaire se produit dans une région enrichie en éléments chimiques lourds par des supernovae antérieures, et donneraient lieu aux spectres et à diverses caractéristiques de certaines galaxies actives.

Trou noir ou flambée?

Comment savoir si les galaxies actives contiennent un trou noir ou si elles sont plutôt le siège d'une flambée stellaire? Alors qu'un trou noir convertit en énergie jusqu'à dix pour cent de la masse de la matière en effondrement, la formation d'étoiles résulte de la fusion nucléaire, qui ne peut libérer que 0,1 pour cent de la masse réagissante; elle



2. UNE FLAMBÉE GALACTIQUE, due à la naissance de nombreuses étoiles au centre de la galaxie NGC 3079, semble être responsable de l'activité observée (en haut). Le centre de la galaxie semble renfermer un trou noir. Un gros plan de la région proche du noyau (celui-ci est marqué par une croix blanche) révèle le contour d'une énorme bulle en expansion dans le milieu interstellaire, gonflée par la chaleur des étoiles qui se forment en son sein.

requiert donc 100 fois plus de matière, dont la majorité s'accumule comme combustible non brûlé. Sur l'ensemble de la vie d'un quasar alimenté par des flambées d'étoiles, la masse accumulée dans le noyau de la galaxie atteindrait un milliard de fois la masse du Soleil, soit presque la masse de la Voie lactée.

Plus un noyau galactique est massif, plus les vitesses orbitales des étoiles sont grandes. Les observations à partir du sol, dans le domaine visible, sont limitées par la turbulence atmosphérique et n'ont longtemps révélé aucun mouvement rapide dans un noyau de

galaxie. Récemment, toutefois, des observations à l'aide de radiotélescopes ont montré qu'un disque d'accrétion d'une demi-année-lumière de rayon interne, tournant rapidement autour d'une masse 20 millions de fois supérieure à celle du Soleil était confiné au centre de la galaxie spirale proche NGC 4258.

Aujourd'hui, plusieurs groupes d'astrophysiciens mesurent la répartition des mouvements stellaires à travers les noyaux galactiques à l'aide du spectrographe du télescope spatial *Hubble*. Cette technique a déjà prouvé son efficacité en montrant que, dans le cœur de la galaxie active M 87, le gaz se mouvait de manière analogue à un disque d'accrétion autour d'un trou noir.

Les flambées d'étoiles et les trous noirs diffèrent également par les spectres des photons les plus énergétiques qu'ils engendrent. Près des trous noirs, la conjugaison d'un champ magnétique intense et d'un disque d'accrétion dense crée un plasma de particules chaudes et rapides qui émettent des rayons X et des rayons gamma. En revanche, dans le cas des flambées d'étoiles, la majorité du rayonnement de haute énergie provient de la collision de la matière éjectée par les supernovae avec la poussière galactique et le gaz environnants. Cette collision chauffe le gaz à une température de un milliard de degrés et ne peut produire de rayonnement gamma, qui nécessiterait une température dix fois