

Téломères : quand le compte à rebours s'enraie

C'est notamment en faisant obstacle au raccourcissement progressif de leurs télomères - des séquences d'ADN situées à leurs extrémités - que les cellules cancéreuses assurent leur prolifération illimitée. Aussi toutes les voies menant à la maintenance des télomères constituent-elles des cibles potentielles pour les thérapies anticancéreuses.

L'intégrité de nos chromosomes est assurée par des structures spécialisées situées à leurs extrémités. Baptisées télomères, elles sont composées de séquences itératives de bases d'ADN revêtant, chez l'homme, la forme TTAGGG - thymine (T), adénine (A), guanine (G). La présence des télomères s'oppose à une dégradation des extrémités chromosomiques par des nucléases, enzymes capables de scinder les acides nucléiques (ADN et ARN), et à la fusion des chromosomes entre eux.

Pour garantir cette double protection, les télomères adoptent une configuration spatiale particulière : ils forment une boucle à l'extrémité chromosomique, suggérant ainsi, dans la pensée imagée, une sorte de bouchon ou de pansement. Une bonne maintenance des télomères est indispen-

sable lors de l'embryogenèse, période au cours de laquelle les cellules souches se divisent à foison pour mener à la formation de l'individu, mais aussi par la suite, afin de permettre aux cellules souches de remplir leur office de réparation tissulaire et de renouvellement cellulaire. Songeons, par exemple, aux cellules souches de la moelle osseuse, qui assurent le renouvellement des cellules sanguines.

Un compte à rebours

Une fois le développement embryonnaire achevé, chaque division cellulaire est associée à la perte d'un fragment de télomère, sauf dans les cellules cancéreuses. En se réduisant par étapes successives, notre « stock » de télomères agit en quelque sorte comme un compte à rebours qui ampute petit à petit le temps (le nombre de divi-

90%

Dans environ 90% des cas, la cellule cancéreuse réussit à réenclencher l'expression de la télomérase à son profit

sions cellulaires) qu'il nous reste. Ce processus est le bras armé du vieillissement.

Si l'épuisement des télomères nous expose aux cicatrices du temps, il constitue aussi un rempart contre la prolifération cellulaire illimitée caractérisant les cellules cancéreuses. En effet, comment expliquer l'« éternelle jeunesse » de celles-ci, alors que les cellules souches ne disposent que d'un potentiel limité de prolifération et que, n'ayant plus accès naturellement à la division cellulaire, la majorité des cellules somatiques sont réduites à la quiescence ? En 2009, les biologistes américains Elizabeth Blackburn, Carol Greider et Jack Szostak ont obtenu le prix Nobel de médecine et physiologie pour avoir élucidé cette question et mis en évidence le rôle d'une enzyme, la télomérase, dans le maintien des télomères au sein de cellules en division.

La télomérase est exprimée dans toutes les cellules au cours des premiers stades du développement embryonnaire, tant

que la différenciation cellulaire n'est pas entamée. Elle est ensuite perdue dans la plupart des cellules spécialisées, et ce quel que soit l'âge de l'organisme qui les abrite.

Les cellules souches, elles, disposent de télomérase, mais à un niveau trop bas pour obvier à tout raccourcissement télomérique. Ainsi, leurs télomères sont nettement plus courts chez une personne de 80 ans que chez un individu de 20 ans. Elles finissent donc par épuiser leur potentiel de division et par vieillir.

Le maintien des télomères

Dans environ 90% des cas, la cellule cancéreuse a cette particularité d'avoir réussi à réenclencher l'expression de la télomérase à son profit. Mais dans quelque 10% des cas, l'expression de la télomérase reste réprimée dans la cellule cancéreuse. On observe alors la mise en œuvre de mécanismes alternatifs de maintien des télomères. « Cela se produit, par exemple, dans la moitié des ostéosarcomes (cancers de l'os) et dans une fraction importante des tumeurs cérébrales chez l'enfant », souligne le professeur Anabelle Decottignies, chercheuse qualifiée du FNRS, coresponsable (avec Charles De Smet) du groupe Altérations génétiques et épigénétiques de l'Institut de Duve. Et d'ajouter : « Une chose est certaine : seules les cellules qui auront été à même d'activer un mécanisme de

maintien de leurs télomères au cours du processus de tumorigénèse échapperont à la mort cellulaire et pourront former des tumeurs capables de donner naissance à des cellules métastatiques. » De là à considérer les télomères comme une cible de la lutte contre le cancer, il n'y a qu'un pas. Qui fut franchi.

Depuis quelques années ont notamment été entrepris des essais cliniques centrés sur des inhibiteurs de la télomérase. Cette approche devra toutefois contourner l'écueil de son manque de spécificité, dans la mesure où l'enzyme est théoriquement produite dans toutes les cellules souches de l'organisme. « L'idée actuelle est de combiner l'administration d'inhibiteurs de la télomérase avec une chimiothérapie plus classique afin de diminuer les doses de celle-ci », commente la chercheuse de l'Institut de Duve.

« Seules les cellules qui auront été à même d'activer un mécanisme de maintien de leurs télomères au cours du processus de tumorigénèse échapperont à la mort cellulaire. »

Structure hétérochromatinienne

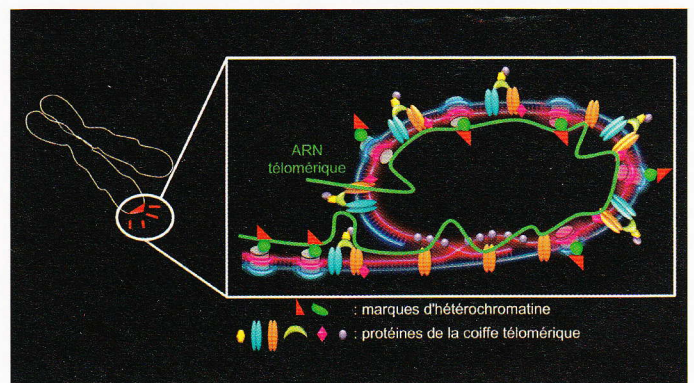
Jusqu'il y a peu, la télomérase polarisait toutes les attentions. On sait aujourd'hui que la formation et la maintenance des télomères requièrent aussi l'intervention d'autres acteurs.

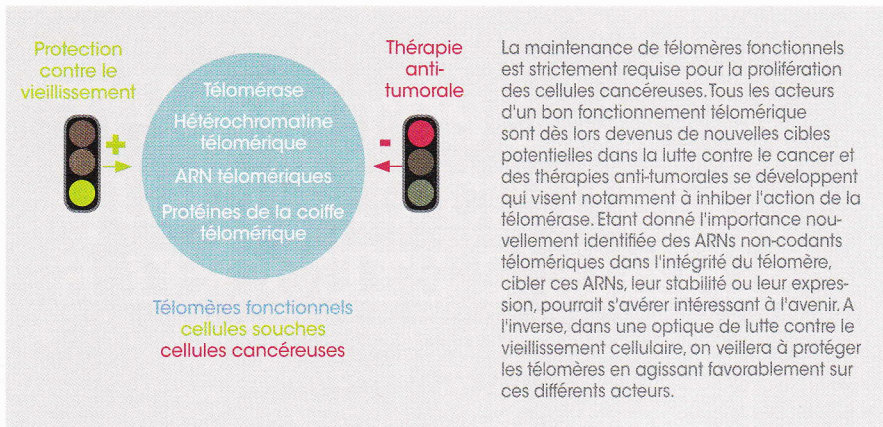
En particulier, la bonne fonctionnalité des télomères nécessite que leur structure soit hétérochromatinienne. De quoi s'agit-il ? La chromatine est composée d'ADN et de diverses protéines, dont majoritairement des histones. Elle n'est pas figée ; au contraire, sa structure est dynamique, pouvant tantôt être ouverte (on parle alors d'« euchromatine »), tantôt être fermée (hétérochromatine). En réalité, lorsqu'on évoque un changement de structure de la chromatine, on se réfère à une modification des histones par des enzymes dites modificatrices de la chromatine,

Les télomères protègent les extrémités des chromosomes grâce à une structure en boucle dont la formation et le maintien sont assurés par la collaboration entre une série de protéines, appelées protéines de la coiffe télomérique, des marques d'hétérochromatine (triméthylation de l'histone H3 sur le résidu lysine 9, liaison d'HP1, ...) et des ARN télomériques non-codants produits à partir de promoteurs situés directement en amont des répétitions d'ADN télomérique.

« Une fois le développement embryonnaire achevé, chaque division cellulaire est associée à la perte d'un fragment de télomère. »

Pr Anabelle Decottignies, UCL





« Nos travaux suggèrent l'existence d'un mécanisme de rétrocontrôle qui module la production de ces molécules d'ARN en fonction des besoins de la cellule. »

qui peuvent - entre autres - les méthyle ou les acétyler. L'acétylation conduit en principe à une chromatine ouverte, tandis que la méthylation de certains résidus lysine, à une chromatine fermée.

Les dogmes bafoués

Une priorité au cœur des travaux du groupe Altérations génétiques et épigénétiques de l'Institut de Duve est d'élucider plus précisément comment les marques d'hétérochromatine (chromatine fermée) sont apportées aux télomères. Car si des enzymes spécialisées sont recrutées, il est acquis désormais qu'elles ne tiennent pas seules le devant de la scène. Produites à partir de promoteurs situés directement en amont des télomères, des molécules d'ARN non codant, c'est-à-dire n'intervenant pas dans la synthèse des protéines et demeurant dès lors sous la forme d'ARN, ont également un rôle à jouer. « En contradiction avec tous les dogmes, il est apparu que les télomères

sont transcrits, alors qu'il était communément admis que les régions hétérochromatiques ne pouvaient l'être », indique Anabelle Decottignies.

Dans un article publié online en août 2012 dans la revue américaine *Nature Structural & Molecular Biology*⁽¹⁾, Nausica Arnoult, Amandine Van Beneden et Anabelle Decottignies ont apporté de nouvelles informations sur la régulation de la production des molécules d'ARN télomérique. Leurs travaux montrent que la quantité des ARNs télomériques non codants est finement régulée afin de permettre un recrutement idoine des enzymes de formation de l'hétérochromatine et, par là même, une hétérochromatination optimale. « En particulier, nos travaux suggèrent l'existence d'un mécanisme de rétrocontrôle qui module la production de ces molécules d'ARN en fonction des besoins de la cellule », précise Anabelle Decottignies.

Les études de son équipe ressortissent à la recherche fondamentale. Certes, elles ne sont pas appelées à déboucher à brève échéance sur de nouvelles applications en clinique humaine, mais elles concourent à en baliser la voie. En aidant à mieux comprendre comment la chromatine des télomères est régulée dans les cellules cancéreuses, ces recherches permettent d'envisager à terme la conception et le développement de thérapies anticancéreuses inédites centrées sur les télomères. « Eu égard à l'importance nouvellement identifiée des ARNs télomériques non codants dans l'intégrité du télomère, cibler ces ARNs, leur stabilité ou leur expression pourrait s'avérer intéressant à l'avenir », insiste Anabelle Decottignies.

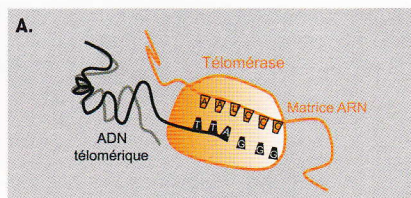
C'est dans cette optique que les biologistes de l'Institut de Duve travaillent à l'identification des voies et des facteurs de transcription des télomères. « Tout me laisse à penser que si l'on parvenait

à inhiber ce processus, les télomères seraient dysfonctionnels et la cellule cancéreuse ne pourrait continuer à se diviser », dit encore la chercheuse.

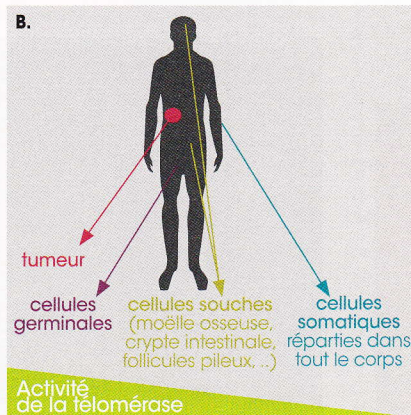
Philippe LAMBERT

(1) Nausica Arnoult, Amandine Van Beneden et Anabelle Decottignies, Telomere length regulates TERRA levels through increased trimethylation of telomeric H3K9 and HP1 α , *Nature Structural & Molecular Biology*, 2012, 19: 948-956.

A. La télomérase est une transcriptase inverse qui, au départ d'une matrice d'ARN, est capable de synthétiser les répétitions d'ADN télomérique présentes aux extrémités des chromosomes. Ces répétitions sont de séquence (TTAGGG) $_n$ chez les vertébrés.



B. La télomérase n'est exprimée de façon ubiquitaire que lors des premiers stades du développement embryonnaire et son expression est rapidement perdue lors de la différenciation cellulaire. La télomérase reste toutefois active dans la lignée germinale. Dans les cellules souches, l'activité de la télomérase est faible et on assiste donc, au cours de la vie, à un raccourcissement progressif des télomères dans les cellules issues de ces cellules souches, comme les lymphocytes. Ce phénomène est à l'origine du vieillissement cellulaire et des organes lorsqu'on avance en âge. Suite aux perturbations (épi) génétiques survenant lors de la tumorigenèse, la télomérase est également réactivée dans environ 90% des tumeurs de l'adulte.



TÉLOMÈRES ET RADICAUX LIBRES

Face à la sénescence pathologique précoce rencontrée dans une maladie comme la progeria, ou même face au vieillissement cellulaire normal, la stimulation fine des voies impliquées dans la transcription des télomères pourrait théoriquement freiner la décrépitude, accélérée ou progressive, liée à l'avancement en âge. « Même dans les cellules somatiques, les télomères subissent les attaques de différents éléments, dont en particulier les radicaux libres, souligne Anabelle Decottignies. L'érosion télomérique est d'autant plus importante que le stress oxydatif est élevé et la capacité antioxydante de la cellule, faible. » A priori, la stimulation adéquate de la transcription des ARNs télomériques serait de nature à renforcer la protection des télomères.