

UNE PROTEINE INFLUENCE LA DATE DE PEREMPTION DES CELLULES

Genève, le 30 septembre 2011

La durée de vie de nos cellules est déterminée par des éléments présents à l'extrémité des chromosomes, les télomères. A chaque division cellulaire, les télomères subissent une érosion qui se traduit par un signal de vieillissement. Le dépassement d'un seuil critique de raccourcissement enclenche alors un processus de mort cellulaire programmée. Les cellules tumorales, quant à elles, échappent à ce processus, dont il est essentiel de comprendre le fonctionnement. L'équipe de David Shore, à l'Université de Genève (UNIGE), a découvert une protéine capable de réguler la taille des télomères et de les protéger. Le mode d'action de cette molécule a fait l'objet d'une publication le 27 septembre 2011 dans l'édition en ligne avancée de *The EMBO Journal*.

La plupart de nos cellules sont programmées pour se diviser un certain nombre de fois avant de disparaître. Ce processus est régulé au niveau des télomères, des séquences répétitives d'ADN formant l'extrémité des chromosomes. Les télomères raccourcissent un peu à chaque division jusqu'à atteindre un seuil critique, dont le dépassement déclenche l'entrée en sénescence de la cellule. Le «contrôle qualité» de la cellule est assuré par la longueur de ses télomères, qui en déterminent la date de péremption.

Quand le sablier cellulaire se bouche

Divers types de cellules sont toutefois exemptes de ce contrôle. Cela concerne les cellules germinales et les cellules souches, dont la prolifération doit se dérouler sans entrave, ainsi que les cellules tumorales. Cette immortalité relative est notamment due à l'activité de la télomérase, un enzyme capable de rallonger les extrémités des brins d'ADN. Il est donc crucial de découvrir comment sont régulées la télomérase et la longueur des télomères, afin de pouvoir développer des traitements contre certaines formes de cancer.

Afin que le sablier cellulaire puisse fonctionner avec précision, les télomères doivent être continuellement entretenus. Protégés par un «capuchon» de protéines, les télomères subissent une érosion contrôlée, fruit d'un équilibre entre l'activité d'enzymes qui les réparent et ceux qui les dégradent. David Shore, membre du Pôle de recherche national *Frontiers in Genetics*, en étudie les mécanismes chez la levure, qui sert de modèle pour les cellules de mammifères.

Distinguer les extrémités naturelles de l'ADN

L'équipe du professeur s'est intéressée à une protéine appelée *Tbf1*, qui jouxte les télomères. «Nous avons découvert que *Tbf1* est capable de réguler la taille des télomères et de les protéger, afin qu'ils ne soient pas reconnus comme une cassure du chromosome», explique David Shore. Cette protéine permet ainsi à la cellule de faire la distinction entre l'extrémité d'un chromosome et celle d'un brin d'ADN ayant subi une cassure accidentelle et devant être réparé.

Les cellules humaines possèdent une protéine homologue de *Tbf1*, qui interagit de façon similaire avec leurs télomères. Cette molécule joue certainement aussi un rôle protecteur de ces extrémités, car une altération dans sa fonction a été mise en évidence dans certaines formes de cancer.

Une télomérase présente, mais muselée

Cette étude, menée à l'Université de Genève, réservait aussi une surprise. Jusqu'alors, la télomérase était connue pour interagir uniquement avec les télomères, afin de les rallonger. «Nous avons découvert que, en fait, cette enzyme se lie à tous les brins d'ADN endommagés, au site même de la cassure. La télomérase est toutefois inactivée, afin que ces derniers ne soient pas convertis en télomères», note Virginie Ribaud, membre du groupe au Département de biologie moléculaire. La prochaine étape des chercheurs sera de comprendre de quelle façon l'action de l'enzyme est entravée, comme démontré ici, en cas de danger.

CONTACT

Prof. David Shore, tél. : +41 22 379 61 83, david.shore@unige.ch