

■■■■ Une invitée de la dernière chance : la tankyrase.

Le raccourcissement des télomères, qui entraîne normalement la cellule vers la sénescence, est contrôlé par deux protéines spécifiques : TRF1 et TRF2 (pour *telomeric repeat binding factor*), qui se lient à l'ADN télomérique. En utilisant TRF1 comme appât, l'équipe de l'institut Rockefeller (NY, USA) qui avait déjà démontré le rôle régulateur de ce facteur dans la longueur du télomère [1] et (*m/s* 1997, n° 4, p. 585) vient de découvrir une nouvelle enzyme qui est très probablement une partenaire de la télomérase [2], cette enzyme de jouvence, capable de reconstituer l'ADN perdu après la division cellulaire et de maintenir la longueur du télomère dans certaines cellules (ovogonies, spermatogonies, cellules cancéreuses et cellules immortalisées en culture) (*m/s* 1998, n° 10, p. 1142) [3]. Cette nouvelle enzyme possède un domaine central avec 24 motifs ankyrine et, dans la région carboxy-terminale, un motif SAM (*sterile alpha module*) considéré comme agent médiateur entre les protéines ainsi qu'un domaine catalytique de poly(adénosine diphosphate-ribose) polymérase, ou PARP, enzyme nucléaire très conservée chez les eucaryotes. En raison de cette constitution, elle a reçu le nom de tankyrase (*TRF1-interacting, ankyrin-related ADP-ribose polymerase*). Bien que l'expression de ce gène soit ubiquitaire, des transcrits sont particulièrement abondants dans le testicule. En culture de cellules HeLa, une protéine de 142 kD environ a été isolée qui correspond à la tankyrase. Sur des chromosomes mitotiques, elle se fixe sur les télomères au même site que TRF1 avec lequel elle doit former un complexe. *In vitro*, l'activité PARP de la tankyrase, par ADP-ribosylation, inhibe la capacité de TRF1 de se lier à l'ADN télomérique. On peut donc supposer qu'*in vivo*, cette inhibition permettrait à la télomérase d'accéder aux télomères pour remplacer les molécules d'ADN perdues. Il est également possible

qu'elle possède en outre une fonction réparatrice de certaines lésions de l'ADN. Bref, une compagne idéale pour la télomérase, qui pourrait intéresser les firmes pharmaceutiques à la recherche d'un élixir de jouvence [4].

- [1. Van Steensel B, de Lange T. *Nature* 1997; 385: 740-3.]
- [2. Smith S, et al. *Science* 1998; 282: 1484-7.]
- [3. Marcand S, et al. *Med Sci* 1997; 13: 1250-8.]
- [4. Pennisi E. *Science* 1998; 282: 1396-7.]

■■■■ Notre PARP n'est plus unique !

Nous qui croyions (presque) tout connaître sur la poly(ADP-ribose) polymérase [1-3], la seule enzyme capable de synthétiser des polymères d'ADP-ribose à partir du NAD<sup>+</sup>, activée lors de la rupture des brins d'ADN pour assurer la maintenance de l'intégrité génomique ! Comme attendu, les souris dont le gène codant pour la PARP a été invalidé ont une sensibilité extrême aux rayons  $\gamma$  et aux agents alkylants [3, 4]. Et voilà qu'on nous montre que les cellules issues de ces animaux synthétisent des polymères d'ADP-ribose en réponse à l'attaque de l'ADN par un agent alkylant, malgré l'absence de PARP [5]. Et que ces polymères ne peuvent être distingués de ceux formés en présence de PARP. Y aurait-il une autre protéine à activité PARP dans ces cellules ? Quoiqu'il en soit, cette activité est très réduite ce qui est en accord avec l'instabilité génomique de ces cellules.

- [1. Girish S, et al. *Med Sci* 1995; 11: 1487.]
- [2. Ruf A, et al. *Med Sci* 1996; 12: 1269.]
- [3. Pozo F, et al. *Med Sci* 1998; 14: 1196-1203.]
- [4. de Murcia JM, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7303-7.]
- [5. Shieh WM, et al. *J Biol Chem* 1998; 273: 30069-72.]

■■■■ L'immortalité n'est pas si simple...

En janvier dernier, un article de Bodnar *et al.* publié dans *Science* révolutionnait le monde de l'immortalisation (*m/s* 1998, n° 4, p. 517) [1]. Les auteurs démontraient que la simple introduction du gène codant pour la sous-unité catalytique de la télomérase était capable de conférer l'immortalité à des cellules embryonnaires. L'expression ectopique de cette télomérase était, à elle seule, capable d'inhiber les phénomènes de sénescence et de crise qui interviennent après quelques passages. L'éditorial de *Science* qui accompagnait l'article montre à quel point la médiatisation de cette information a fait couler de l'encre [2]. Un article paru dans un numéro de novembre de la revue *Nature* indique cependant que le débat est loin d'être clos : d'après Kiyono *et al.* l'activation de la télomérase n'est pas suffisante pour immortaliser les cellules embryonnaires [3]. L'une des premières étapes pour éliminer la sénescence est l'inactivation de la voie p16<sup>INK4a</sup>/Rb et c'est dans un second temps, une fois la crise passée, que l'activation de la télomérase pourrait intervenir. Ces résultats sont tout à fait en accord avec ceux obtenus par Serrano *et al.* qui montraient que la seule activation de l'oncogène *Ras* induisait une sénescence dépendante de la voie p16<sup>INK4a</sup>/Rb [4]. L'ensemble de ces résultats montre que, fort heureusement pour l'espèce humaine (mais malheureusement pour les chercheurs qui pensaient avoir trouvé le moyen d'immortaliser facilement tous les types cellulaires), l'immortalisation cellulaire est un phénomène complexe qui nécessite de franchir de nombreuses étapes.

- [1. Bodnar AG, et al. *Science* 1998; 279: 349-52.]
- [2. de Lange T. *Science* 1998; 279: 334-5.]
- [3. Kiyono T, et al. *Nature* 1998; 396: 84-8.]
- [4. Serrano M, et al. *Cell* 1997; 88: 593-602.]