

# Téломères et cancer: les barrières tombent

**Katia Ancelin**  
**Marc Castellazzi**  
**Éric Gilson**

K. Ancelin, E. Gilson: Équipe biochimie et génétique des télomères, Laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire, Cnrs UMR 5665, École normale supérieure de Lyon, 46, allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07, France. M. Castellazzi: Équipe oncovirus, Laboratoire de virologie humaine, Inserm U. 412, École normale supérieure de Lyon, 46, allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07, France.

► Les extrémités des chromosomes, ou télomères, jouent un rôle très important dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Des modifications de leur structure peuvent déclencher, suivant les cas, soit un arrêt des divisions (ou sénescence répliquative), soit une mort par apoptose. Ces « barrières télomériques de prolifération » font obstacle au développement de cellules tumorales. Un certain nombre de résultats récents, acquis en particulier en exploitant le modèle des souris dépourvues de l'enzyme télomérase, confirment que les télomères jouent un rôle primordial dans l'immortalisation cellulaire et le développement des cancers. Manipuler la structure et la fonction des télomères dans les cellules tumorales devient donc un enjeu thérapeutique majeur. ◀

**L**a structure des télomères et le fonctionnement de la télomérase ayant été décrits en détail dans deux articles publiés récemment dans *médecine/sciences* [1] et *m/s* 1999, n° 11, p. 1286) et dans l'article de M. Ouelette [2] (voir p. 473 de ce numéro), nous ne ferons sur ces points qu'un bref rappel. Les télomères préservent l'intégrité du matériel génétique au cours du cycle cellulaire et participent à l'architecture fonctionnelle des chromosomes. L'ADN télomérique est de nature répétée. Il est raccourci à chaque division cellulaire car la réplication des extrémités d'une molécule d'ADN linéaire est incomplète. Cette dégradation des télomères peut être compensée grâce à une enzyme de type transcriptase inverse, la télomérase. Chez l'homme, la télomérase est présente dans les cellules de la lignée germinale et dans certaines cellules souches somatiques, mais elle est absente de la plupart des cellules somatiques adultes. Elle est réactivée

dans plus de 90% des cancers, toutes origines confondues [3]. Les fonctions télomériques dépendent d'une structure particulière de la chromatine des extrémités des chromosomes [4, 5]. Un ou plusieurs types de complexes impliquent des facteurs qui se lient spécifiquement aux répétitions d'ADN télomérique, comme TRF1 et TRF2 (*TAGGG repeat factor 1* et 2) ainsi que des protéines associées, comme la tankyrase, une protéine qui interagit avec TRF1 et qui possède une activité enzymatique de poly(ADP)-ribosylation ([2, 6] et *m/s* 1999, n° 11, p. 1286-91) (figure 1). De plus, certaines protéines impliquées dans la reconnaissance et la réparation de l'ADN endommagé participent à la structure et à la fonction des télomères. C'est le cas de l'auto-antigène Ku [7], de la protéine kinase dépendante de l'ADN (DNA-PKcs) [8], de la protéine mutée dans l'ataxie-télangectasie (ATM) [9] et de la poly(ADP)ribose polymérase (PARP1) (voir p. 547 de ce numéro) [10].

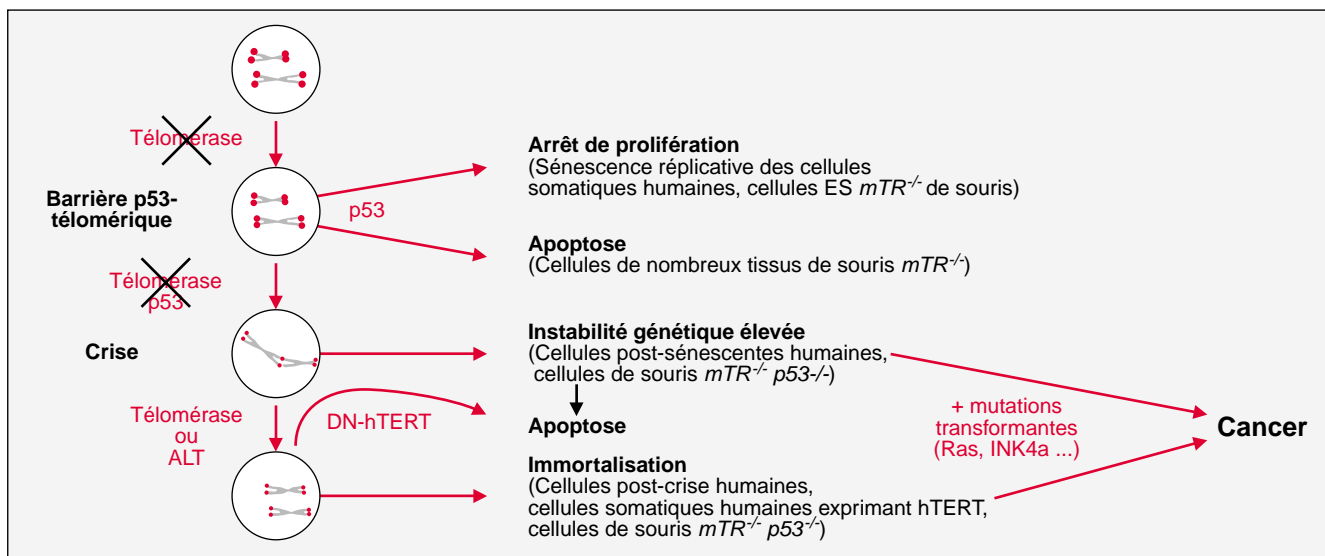


Figure 1. **Un modèle de développement tumoral.** Ce schéma est fondé sur la compilation des données présentées dans ce texte, concernant les relations entre télomère, prolifération cellulaire et transformation tumorale, chez l'homme et chez la souris. Les cellules dépourvues de télomérase érodent leurs télomères graduellement, ce qui s'accompagne d'une instabilité génétique qui va en s'amplifiant et qui fait rapidement courir de grands risques à l'organisme, en exposant individuellement chaque cellule à l'émergence de mutations transformantes de type Ras<sup>+</sup> (tumorigène) ou INK4a<sup>-</sup> (suppresseur de tumeur). Il est proposé que la perte de l'intégrité télomérique constitue un signal perçu par les cellules et relayé par p53. L'activation de p53 est capable de déclencher une entrée en sénescence, voire d'induire une mort cellulaire par apoptose. Cette limite imposée à la prolifération est appelée barrière p53-télomérique. La présence de mutations additionnelles qui inactivent la voie p53 va forcer le passage à travers cette première barrière et faire entrer les cellules dans un état d'érosion télomérique extrême et de très forte instabilité génétique, pour aboutir à une mort cellulaire massive, la crise, qui peut être considérée comme une deuxième barrière télomérique de prolifération, indépendante de p53. Pour surmonter la crise, les cellules doivent absolument réactiver un mécanisme de stabilisation des extrémités télomériques (télomérase ou ALT). Il est vraisemblable que de nombreuses cellules cancéreuses ont effectivement surmonté à la fois la barrière p53-télomérique et la crise.

### **p53 et les «barrières télomériques» limitent la prolifération des cellules humaines**

La sénescence répliquative peut être considérée comme un processus qui s'oppose à une prolifération cellulaire excessive [11, 12]. Elle semble se manifester précocement lors de la prolifération des cellules, ce qui pourrait prévenir une accumulation trop importante de lésions de l'ADN engendrée par les divisions successives. Dans de nombreuses cellules somatiques humaines, la sénescence résulte du raccourcissement progressif de l'ADN télomérique qui survient en l'absence de télomérase. L'expression ectopique de la télomérase dans des cellules épithéliales de rétine ou dans des fibroblastes de peau apparaît en effet suffisante pour stabiliser

la taille des télomères et pour prolonger la prolifération cellulaire qui semble alors illimitée [12, 13]. Il est très important de souligner que l'expression forcée de la télomérase dans les cellules présénescents les immortalise, mais sans entraîner aucun changement cellulaire ou génétique parallèlement à l'apparition d'un phénotype tumoral [14, 15]. En particulier, les voies Rb et p53 (*m/s* 1989, n°8, p. 598; 1998, n°8-9, p. 973) sont fonctionnelles, démontrant que les signaux de contrôle du cycle cellulaire sont toujours intacts. La modification télomérique responsable de la sénescence n'est pas connue. Elle ne semble pas coïncider avec une perte totale des fonctions télomériques car l'instabilité chromosomique n'est que légèrement augmentée au moment de la sénescence et les télomères des cellules qui

échappent à la sénescence continuent de raccourcir. Une transition de la structure de la chromatine d'une ou de plusieurs extrémités de chromosomes pourrait être en cause. Cette transition dépend certainement d'une diminution de la taille de l'ADN télomérique, mais probablement aussi des facteurs associés évoqués plus haut, TRF1 ou TRF2, Ku ou ATM. Il faut noter que le déclenchement du processus de sénescence requiert la présence de p53, suggérant que la modification télomérique responsable de la sénescence est reconnue comme une perte de l'intégrité du génome. Dans certains cas, et toujours en présence de p53, des modifications des télomères peuvent aussi déclencher une mort cellulaire par apoptose. C'est le cas par exemple de cellules humaines d'origine fibroblastique,

dans lesquelles la protéine télomérique TRF2 est inactivée [16]. La réponse télomérique y est due à une modification de la structure de la chromatine télomérique sans changement apparent du nombre des répétitions d'ADN télomérique présentes aux extrémités des chromosomes.

En conclusion, un signal télomérique peut, en présence de p53, s'opposer à la prolifération cellulaire en provoquant une entrée en sénescence ou une mort par apoptose. Le choix entre ces deux modes d'arrêt de la prolifération dépend probablement de la nature du signal télomérique, du contexte génétique et du type cellulaire. Ces contrôles sont appelés collectivement « barrières p53-télomériques » (figure 1).

### **La « crise », ultime protection contre une prolifération incontrôlée des cellules humaines**

Si la protéine p53 est inactivée, il n'y a pas d'étape de sénescence et la prolifération de nombreuses cellules somatiques peut se poursuivre. Cependant, cette prolifération se faisant en l'absence d'une activité télomérase ou d'un tout autre moyen de conserver la taille des télomères, ceux-ci continuent de se raccourcir [17]. Cette période est marquée par une instabilité croissante des chromosomes, qui est inversement proportionnelle à la taille des télomères [17-19]. Cette instabilité s'exacerbe quand les télomères atteignent leur taille minimale, après un certain nombre de divisions cellulaires au-delà duquel les cellules commencent à entrer en « crise », c'est-à-dire à mourir massivement par apoptose. On peut penser que les télomères sont suffisamment déstabilisés pour ne plus protéger efficacement les extrémités des chromosomes. L'instabilité du génome devient trop importante et la cellule meurt. La perte quasi totale des télomères constitue donc une barrière ultime contre une prolifération postsénescence.

De même que la présence ectopique de télomérase permet aux cellules en culture primaire d'échapper à la sénescence, l'expression de la télomérase dans des cellules postsénescences est suffisante pour les immor-

taliser [20, 21]. En accord avec ces résultats, toutes les cellules qui échappent spontanément à la crise ont stabilisé leurs télomères, par un processus qui fait intervenir soit une réactivation de la télomérase, soit un mécanisme encore mal compris, appelé ALT (*alternative lengthening of telomeres*), indépendant de la télomérase [22] (figure 1). Un phénomène en apparence similaire à ALT a été décrit dans les levures dépourvues de télomérase, ce qui, dans ce cas, correspond à des formes particulières de recombinaison homologue [23].

Les chromosomes des cellules qui ont échappé à la crise sont généralement plus stables que ceux des cellules correspondantes avant la crise, du moins *in vitro* [17, 19]. Cependant, dans de nombreuses lignées immortalisées obtenues à partir de tumeurs, on observe une grande instabilité avec des fusions entre chromatides sœurs et avec d'autres chromosomes [24-26]. La plupart de ces lignées expriment la télomérase, ce qui suggère que cette enzyme n'est pas suffisante pour garantir une complète stabilisation des extrémités de chromosomes.

### **Barrière télomérique et transformation des cellules humaines**

Les cellules qui ont surmonté la sénescence et survécu à la crise ne sont pas forcément cancéreuses, c'est-à-dire capables de se multiplier *in vivo* pour former une tumeur. Les cellules cancéreuses non seulement sont immortelles (ou en tout cas capables de croissance à long terme *in vitro*), mais elles présentent aussi deux autres propriétés caractéristiques du phénotype transformé: (1) une prolifération continue exacerbée même en l'absence de facteurs de croissance; et (2) une perte de la propriété d'inhibition de contact et une capacité de former des colonies en l'absence de support. Il semble, de façon peut-être un peu schématique, que ces propriétés puissent être induites par la protéine Ras, qui, dans un grand nombre de tumeurs humaines (au moins 50 % des tumeurs du côlon et 90 % des tumeurs pancréatiques), est présente sous une forme constitutivement activée. Des travaux récents du laboratoire de R. Weinberg [27] ont montré

que l'introduction d'un mutant de Ras dans les cellules immortelles (télomérases positives et inactivées pour p53 par l'expression de l'antigène T de SV40) rend ces cellules tumorigènes (capables de développer des tumeurs) *in vivo* (m/s 1999, n°8-9, p.1061). On peut ainsi transformer des cultures primaires humaines *in vitro* par l'introduction des 3 gènes *hTERT*, *T* de SV40 et *Ras*, codant respectivement pour la sous-unité catalytique de la télomérase, pour une activité anti-p53 et anti-Rb, et pour un signal mitotique fort lié à des changements de structure des cellules. Les travaux de R. Weinberg ont l'avantage de limiter et de définir les acteurs du passage d'une cellule normale vers l'état cancéreux. Comme dans une tragédie antique, leur ordre d'apparition, le sens de leur intervention et leurs interactions vont précipiter ou retarder le dénouement, dans ce cas le développement d'un cancer.

### **Les souris dépourvues de télomérase (*mTR*<sup>-/-</sup>) développent des cancers avec une fréquence accrue**

Par rapport à la situation connue chez l'homme, la souris de laboratoire *Mus musculus* présente deux grandes différences. Premièrement, les télomères de souris sont plus longs (10-60 kb voire 40-150 kb, selon les estimations) que les télomères humains (10-15 kb). On peut donc penser que, en l'absence de télomérase, les cellules murines peuvent accomplir un plus grand nombre de cycles de multiplication que les cellules humaines avant la sénescence. Effectivement, les cellules ES (*embryonic stem cells*) de souris invalidées pour le gène codant pour l'ARN de la télomérase (*mTR*) peuvent se diviser pendant 450 générations, ce qui est bien au-delà du nombre que peut produire une cellule humaine n'exprimant pas la télomérase [28]. Il reste à démontrer que cette barrière télomérique de prolifération des cellules ES est dépendante de p53 (figure 1). Deuxièmement, on peut, à partir de cultures primaires de cellules de souris, établir des cultures à long terme avec une relative facilité après une période de sénescence qui apparaît dès 10 générations en culture. Au contraire, les

cultures primaires humaines sont quasi impossibles à immortaliser spontanément dans des conditions analogues, mais prolifèrent pendant 40-80 générations avant le processus de sénescence. La survenue rapide de cette étape de sénescence des cellules de souris ne dépend pas d'un raccourcissement des télomères et ne semble donc pas correspondre à une barrière télomérique de prolifération [29]. Malgré ces différences entre les télomères humains et murins, le phénotype et l'évolution des souris *mTR*<sup>-/-</sup>, initialement développées dans les laboratoires de C. Greider et R.A. DePinho, illustrent parfaitement le rôle complexe et parfois contradictoire de l'activité télomérase dans la cancérogenèse [29-34]. Vraisemblablement à cause de la grande taille de leurs télomères, les souris *mTR*<sup>-/-</sup> ne présentent aucune pathologie visible à la première génération (G1); il faut attendre la troisième (G3) pour que se développe une pathologie complexe, qui s'aggrave et conduit, à la sixième génération (G6), à la production d'animaux mâles stériles. Chez les souris *mTR*<sup>-/-</sup>, la réduction de la taille des télomères est proportionnelle au nombre de divisions cellulaires (100 bases par division cellulaire) et au nombre des générations (4,8 ± 2,4 kb par génération). Il existe une instabilité génomique liée à l'accumulation de remaniements chromosomiques de plus en plus fréquents (fusions télocentriques et aneuploïdies). Ces altérations chromosomiques sont associées progressivement à une réduction de la prolifération cellulaire dans des organes à index mitotique élevé: cellules reproductrices germinales, cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse et de la rate, et cellules épidermiques. La durée de vie des souris est réduite à 18 mois en moyenne pour les souris *mTR*<sup>-/-</sup> de 6<sup>e</sup> génération (alors qu'elle est de 24 mois pour les souris sauvages et les souris *mTR*<sup>-/-</sup> des premières générations, G1 à G3) et leur réponse au stress est diminuée [33]. De façon générale, les souris apparaissent comme « plus vieilles que leur âge » ce qui est particulièrement flagrant au niveau de la peau (alopécie, cicatrisation laborieuse des lésions cutanées, et souris « grisonnantes »). Les souris *mTR*<sup>-/-</sup> G6

constituent de ce point de vue un modèle général d'étude du vieillissement [33].

Une autre caractéristique de ces souris est l'augmentation de la fréquence globale des cancers spontanés, fréquence qui s'accroît avec les générations, puisqu'elle est de 3,3% en G1, atteint 13% en G3 et enfin 19% à la dernière génération G6 [33]. Ces cancers se développent dans des tissus à fort index mitotique et présentent une incidence accrue d'anomalies chromosomiques avec des télomères de taille réduite, mais apparemment stabilisés. Ces résultats montrent qu'un défaut de télomérase peut faciliter le développement des cancers, vraisemblablement en induisant une instabilité génétique dans les cellules en phase active de prolifération. Les cellules cancéreuses stabilisent leurs télomères, probablement par un mécanisme identique ou similaire à celui décrit plus haut sous le nom de ALT.

Pour préciser l'effet d'une absence de télomérase sur la fréquence d'apparition des cancers, la mutation *mTR*<sup>-/-</sup> a été introduite chez des souris ayant un contexte génétique particulier, puisque dépourvues de gènes supresseurs de tumeur *INK4a* et *p53* [31, 32], et qui sont particulièrement susceptibles au développement de nombreux types de cancers. La mutation *INK4a*<sup>-/-</sup> invalide deux gènes de contrôle du cycle, p16 et p19, sans altérer la voie *p53* (*m/s* 1996, n°2, p. 224 et 1999, n°5, p. 735). En revanche, la mutation *p53*<sup>-/-</sup> supprime le principal point de contrôle de l'intégrité du génome.

**L'absence de télomérase diminue la tumorigenèse chez les souris *INK4a*<sup>-/-</sup>**

De façon étonnante, l'addition d'une mutation nulle *INK4a*<sup>-/-</sup> aux souris *mTR*<sup>-/-</sup> entraîne une réduction sensible de la fréquence d'apparition des tumeurs dans les générations tardives. De même, les cellules MEF (*mouse embryo fibroblasts*) issues de ces souris *INK4a*<sup>-/-</sup> *mTR*<sup>-/-</sup> ont une moindre capacité de proliférer à long terme, et à développer des tumeurs, que les cellules MEF des souris *INK4a*<sup>-/-</sup>. La réintroduction du gène *mTR* dans les fibroblastes issus des animaux provenant de générations tardives de souris

*mTR*<sup>-/-</sup> *INK4a*<sup>-/-</sup> possédant des télomères très courts, restaure une sensibilité à la transformation par Ras [32]. Selon Greenberg *et al.*, la réduction de la fréquence de transformation *in vitro* et de la tumorigenèse chez l'animal provoquée par l'absence de télomérase dans les souris *INK4a*<sup>-/-</sup> s'expliquerait par le déclenchement de barrières p53-télomériques (*figure 1*).

**La tumorigenèse est accrue lorsque la télomérase et p53 sont invalidées**

En accord avec l'hypothèse émise ci-dessus, les cellules issues de générations tardives (G6) de souris *mTR*<sup>-/-</sup> présentent une activation anormale de p53 [31]. De façon surprenante, alors que les souris *mTR*<sup>-/-</sup> de sixième génération ne peuvent plus se reproduire, les souris *mTR*<sup>-/-</sup> *p53*<sup>-/-</sup> sont fertiles, y compris au-delà des générations G7, et même G8 [31]. Contrairement aux souris *mTR*<sup>-/-</sup> G6, les animaux de la sixième génération ayant un double défaut de mTR et de p53 ont des cellules germinales mâles histologiquement presque normales et ne montrant qu'une faible apoptose. Ces observations sont en accord avec une barrière télomérique p53 qui conduit à la mort cellulaire par apoptose (*figure 1*). D'une certaine façon donc, les souris *mTR*<sup>-/-</sup> *p53*<sup>-/-</sup> survivent mieux que les souris *mTR*<sup>-/-</sup> *p53*<sup>+/+</sup> au moins... pendant un certain temps. En effet, l'accumulation d'altérations génétiques sans arrêt de prolifération en G6 va entraîner des conséquences dramatiques évidentes dès les générations suivantes ! Ainsi, en G8, l'analyse histologique montre une mortalité massive des cellules germinales. Cette mortalité, à l'évidence, est indépendante de p53 et met un terme à la lignée des souris *mTR*<sup>-/-</sup> invalidées pour p53. Elle semble donc correspondre à la crise, barrière ultime contre la prolifération de cellules dépourvues de télomérase et de p53 (*figure 1*).

Bien qu'aucune donnée sur la tumorigenèse chez les souris *mTR*<sup>-/-</sup> *p53*<sup>-/-</sup> n'ait été rapportée, les cellules MEF issues de souris de générations tardives G6, à télomères courts, deviennent très susceptibles à la transformation maligne [31]. Ces cellules présentent un taux particulièrement

élevé de fusions télomériques et d'aneuploidies, sont incapables de s'arrêter en G1/G2 après un stress génotoxique, et sont efficacement transformées *in vitro* par l'oncogène Ras. La réintroduction d'un gène mTR réduit nettement la fréquence de transformation, montrant que dans la situation  $p53^{-/-}$  (et contrairement à la situation  $INK4a^{-/-}$ ), l'absence de télomérase est un facteur aggravant pour ce qui est de l'induction des cancers. Cette différence peut s'expliquer par le fait que l'inactivation de p53, mais pas de INK4a, prive la cellule de la barrière p53-télomérique. De ce fait, les cellules  $mTR^{-/-} p53^{-/-}$ , lorsqu'elles sont exposées à un signal mitogène anormal, ont une capacité plus grande de poursuivre leur prolifération que celle des cellules  $mTR^{-/-} INK4a^{-/-}$ , ce qui conduit à l'accumulation de mutations.

### Perspectives cliniques

Des inhibitions généralement partielles de la télomérase ont été obtenues dans des cellules en culture, par l'expression d'ARN antisens de la sous-unité ARN de la télomérase [35, 36] ou par l'utilisation de produits chimiques qui inhibent l'activité télomérase [37]. Très récemment, une nouvelle stratégie fondée sur l'expression d'un allèle *trans*-dominant négatif du gène hTERT (DN-hTERT) s'est montrée très efficace pour inhiber complètement l'activité télomérase, réduire la taille des télomères et induire l'apoptose de cellules tumorales après un nombre de divisions variable suivant les cellules [38, 39]. Ce nombre de divisions est d'autant plus élevé que la taille initiale des télomères est importante. Le traitement antitélomérase serait plus rapide et donc plus efficace pour éliminer des cellules cancéreuses dont les télomères sont courts. Il faut noter que l'apoptose induite par DN-hTERT n'est pas sous le contrôle de p53 et ressemble fortement à la crise des cellules humaines postsénescentes ou des cellules des générations tardives de souris  $mTR^{-/-}$  (figure 1). De plus, pour au moins une lignée dérivée d'un cancer de l'ovaire, l'expression de DN-hTERT, mais pas d'hTERT, abolit la capacité des cellules à former des tumeurs chez des souris *nude* [38]. Ces résultats démontrent

très clairement que l'absence de télomérase peut compromettre la prolifération de cellules tumorales (effet suppresseur de tumeur), probablement en activant des barrières télomériques de prolifération.

La perte de la télomérase peut aussi participer à l'instabilité génétique génératrice de mutations (effet tumorigène). Par exemple, nous avons vu que les invalidations de p53 et de la télomérase coopèrent pour initier la cancérogenèse chez la souris [31]. L'importance relative des deux effets, tumorigène et suppresseur de tumeur, dépend vraisemblablement du stade de développement de la tumeur et/ou de son contexte génétique. Malheureusement, on peut imaginer que ces effets antagonistes de l'absence de télomérase peuvent cohabiter au sein d'une même tumeur, diminuant ainsi les chances de succès de thérapies ciblées sur la télomérase. De même, les cellules tumorales ALT échappent à l'inhibition spécifique de la télomérase. Pire encore, leur prolifération pourrait être sélectionnée et donc favorisée lors de ces traitements. Il est donc très important d'approfondir nos connaissances sur l'état fonctionnel des télomères dans les tumeurs humaines pour essayer de « prédire » leur comportement vis-à-vis de thérapeutiques ayant pour cibles la télomérase, voire les télomères. Par exemple, les résultats récemment obtenus avec DN-hTERT suggèrent qu'une thérapie ayant pour objectif de s'opposer à l'action de la télomérase sera plus rapidement efficace sur des tumeurs à télomères courts qu'à télomères longs. Ainsi, dans l'avenir, il faudra évaluer le rôle des facteurs de la chromatine télomérique dans la réponse d'une cellule tumorale à l'inhibition de la télomérase ■

### Remerciements

Les recherches dans le laboratoire d'Éric Gilson sont soutenues par la Ligue nationale contre le cancer. Celles développées dans le laboratoire de Marc Castellazzi sont soutenues par l'Association pour la recherche sur le cancer.

### RÉFÉRENCES

- Gire V, Wynford-Thomas D. La sénescence dans les cellules humaines : un obstacle au développement tumoral? *Med Sci* 1999; 15: 1096-104.
- Ouellette M, Savre-Tain I. Les télomères et le vieillissement des cellules. *Med Sci* 2000; 16: 473-80.
- Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, *et al.* Specific associations of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266: 2011-4.
- Brun C, Marcand S, Gilson E. Proteins that bind to double-stranded regions of telomeric DNA. *Trends Cell Biol* 1997; 7: 317-24.
- Ancelin K, Brun C, Gilson E. Role of the telomeric DNA-binding protein TRF2 in the stability of human chromosome ends. *Bioessays* 1998; 20: 879-83.
- Smith S, Giriati I, Schmitt A, de Lange T. Tankyrase, a poly(ADP-ribose) polymerase at human telomeres. *Science* 1998; 282: 1484-7.
- Hsu HL, Gilley D, Blackburn EH, Chen DJ. Ku is associated with the telomere in mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 12454-8.
- Hande P, Slijepcevic P, Silver A, Bouffler S, Van Buul P, Bryant P, Lansdorp P. Elongated telomeres in sad mice. *Genomics* 1999; 56: 221-3.
- Smilenov LB, Morgan SE, Mellado W, Sawant SG, Kastan MB, Pandita TK. Influence of ATM function on telomere metabolism. *Oncogene* 1997; 15: 2659-65.
- d'Adda di Fagagna F, Hande MP, Tong WM, Lansdorp PM, Wang ZQ, Jackson SP. Functions of poly(ADP-ribose) polymerase in controlling telomere length and chromosomal stability. *Nat Genet* 1999; 23: 76-80.
- Wynford-Thomas D. Cellular senescence and cancer. *J Pathol* 1999; 187: 100-11.
- Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, *et al.* Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998; 279: 349-52.
- Vaziri H, Benchimol S. Reconstitution of telomerase activity in normal human cells leads to elongation of telomeres and extended replicative life span. *Curr Biol* 1998; 8: 279-82.
- Morales CP, Holt SE, Ouellette M, *et al.* Absence of cancer-associated changes in human fibroblasts immortalized with telomerase. *Nat Genet* 1999; 21: 115-8.
- Vaziri H, Squire JA, Pandita TK, *et al.* Analysis of genomic integrity and p53-dependent G1 checkpoint in telomerase-induced extended-life-span human fibroblasts. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 2373-9.
- Karlseder J, Broccoli D, Dai Y, Hardy S, de Lange T. p53- and ATM-dependent apoptosis induced by telomeres lacking TRF2. *Science* 1999; 283: 1321-5.

**RÉFÉRENCES**

17. Counter CM, Avilion AA, Le Feuvre CE, *et al.* Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. *EMBO J* 1992; 11: 1921-9.
18. Klingelutz AJ, Barber SA, Smith PP, Dyer K, McDougall JK. Restoration of telomeres in human papillomavirus-immortalized human anogenital epithelial cells. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 961-9.
19. Ducray C, Pommier JP, Martins L, Bousin FD, Sabatier L. Telomere dynamics, end-to-end fusions and telomerase activation during the human fibroblast immortalization process. *Oncogene* 1999; 18: 4211-23.
20. Counter CM, Hahn WC, Wei W, *et al.* Dissociation among *in vitro* telomerase activity, telomere maintenance, and cellular immortalization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14723-8.
21. Zhu J, Wang H, Bishop JM, Blackburn EH. Telomerase extends the lifespan of virus-transformed human cells without net telomere lengthening. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3723-8.
22. Bryan TM, Englezou A, Dalla-Pozza L, Dunham MA, Reddel RR. Evidence for an alternative mechanism for maintaining telomere length in human tumors and tumor-derived cell lines. *Nat Med* 1997; 3: 1271-4.
23. Lundblad V, Blackburn EH. An alternative pathway for yeast telomere maintenance rescues *est-1*-senescence. *Cell* 1993; 73: 347-60.
24. Hastie ND, Allshire RC. Human telomeres: fusion and interstitial sites. *Trends Genet* 1989; 5: 326-31.
25. Saltman D, Morgan R, Cleary ML, De Lange T. Telomeric structure in cells with chromosome end associations. *Chromosoma* 1993; 102: 121-8.
26. Sprung CN, Afshar G, Chavez EA, Lansdorp P, Sabatier L, Murnane JP. Telomere instability in a human cancer cell line. *Mutat Res* 1999; 429: 209-23.
27. Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS, Beijersbergen RL, Brooks MW, Weinberg RA. Creation of human tumour cells with defined genetic elements. *Nature* 1999; 400: 464-8.
28. Niida H, Matsumoto T, Satoh H, Shiwa M, Tokutake Y, Furuichi Y, Shinkai Y. Severe growth defect in mouse cells lacking the telomerase RNA component. *Nat Genet* 1998; 19: 203-6.
29. Blasco MA, Lee HW, Hande MP, Samper E, Lansdorp PM, DePinho RA, Greider CW. Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. *Cell* 1997; 91: 25-34.
30. Lee HW, Blasco MA, Gottlieb GJ, Horner JW, 2nd, Greider CWD, ePinho RA. Essential role of mouse telomerase in highly proliferative organs. *Nature* 1998; 392: 569-74.
31. Chin L, Artandi SE, Shen Q, *et al.* p53 deficiency rescues the adverse effects of telomere loss and cooperates with telomere dysfunction to accelerate carcinogenesis. *Cell* 1999; 97: 527-38.
32. Greenberg RA, Chin L, Femino A, *et al.* Short dysfunctional telomeres impair tumorigenesis in the INK4a(delta2/3) cancer-prone mouse. *Cell* 1999; 97: 515-25.
33. Rudolph KL, Chang S, Lee HW, *et al.* Longevity, stress response, and cancer in aging telomerase-deficient mice. *Cell* 1999; 96: 701-12.
34. Herrera E, Samper E, Martin-Caballero J, Flores JM, Lee HW, Blasco MA. Disease states associated with telomerase deficiency appear earlier in mice with short telomeres. *EMBO J* 1999; 18: 2950-60.
35. Feng J, Funk WD, Wang SS, *et al.* The RNA component of human telomerase. *Science* 1995; 269: 1236-41.
36. Raymond E, Sun D, Chen SF, Windle B, Von Hoff DD. Agents that target telomerase and telomeres. *Curr Opin Biotechnol* 1996; 7: 583-91.
37. Strahl C, Blackburn E. Effects of reverse transcriptase inhibitors on telomere length and telomerase activity in two immortalized human cell lines. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 53-65.
38. Hahn WC, Stewart SA, Brooks MW, *et al.* Inhibition of telomerase limits the growth of human cancer cells. *Nat Med* 1999; 5: 1164-70.
39. Zhang X, Mar V, Zhou W, Harrington L, Robinson MO. Telomere shortening and apoptosis in telomerase-inhibited human tumor cells. *Genes Dev* 1999; 13: 2388-99.

**ms2000**

**Summary**

**Telomeres and cancer: barriers break down**

The extremities of chromosomes, or telomeres, play a critical role in the control of cell proliferation. Changes in their structure can induce either an arrest of cell division (replicative senescence) or cell death (apoptosis). These « telomeric barriers against proliferation » can stop the development of tumor cells. Some recent results obtained with mice lacking a functional telomerase enzyme and in successive generations of mice doubly inactivated for telomerase and the INK4a or the p53 tumor suppressor genes are particularly relevant to oncogenesis. It appears that manipulating telomeres becomes a challenge for the design of future anti-oncogenic approaches.

**TIRÉS À PART**

E. Gilson.