

Valérie Gabelica a longtemps cherché à hisser la science des mesures, parfois considérée à tort comme une science annexe, au rang de discipline de recherche à part entière. Défi relevé ! Nommée directrice de l'Institut européen de chimie et de biologie (IECB), près de Bordeaux, et lauréate du prix Liliane Bettencourt pour les sciences du vivant en 2021, la scientifique d'origine belge a su développer des outils innovants d'analyse de l'ADN et de l'ARN, qui ont achevé de convaincre ses pairs.

VALÉRIE GABELICA

La preuve par la mesure

En Belgique, l'avenir de la jeune étudiante de l'université de Liège semblait tout tracé. Ses parents, et en particulier son père chercheur en chimie des minéraux, ont tôt fait de la convaincre de l'intérêt d'une vie professionnelle tournée vers la recherche. Mais Valérie Gabelica crée, dès sa thèse, sa propre niche : étudier comment interagissent les acides nucléiques – l'ADN et l'ARN – par spectrométrie de masse. Cette technique d'analyse permet de détecter et d'identifier des molécules en mesurant leurs masses respectives, et de repérer ainsi des interactions entre elles. « *Ce n'était pas du tout à la mode à l'époque, s'amuse Valérie Gabelica. Et ça ne l'est toujours pas, d'ailleurs !* »

Cette idée tout à fait originale a germé très tôt, dès sa thèse. « *Mon directeur m'a fait confiance, et j'ai eu carte blanche pour lancer des recherches* », se réjouit-elle. Elle étudie alors plus particulièrement les changements de structure des acides nucléiques, ADN et ARN, induits par la liaison avec des molécules-médicaments. « *Il s'agissait d'une nouvelle approche thérapeutique. C'était passionnant. Le plus souvent, notre technique révélait la formation de complexes totalement inattendus !* » Premiers résultats, premières publications dans

des revues internationales, invitations à des séminaires... La carrière de la jeune chimiste semble lancée.

Valérie Gabelica fait entre-temps la connaissance de **Jean-Louis Mergny**, spécialiste de structures non conventionnelles d'ADN, notamment des G-quadruplex, des structures en quadruple hélices formées par des acides nucléiques riches en guanine, une des quatre lettres du code génétique. Entre les deux scientifiques, le courant passe immédiatement. Jean-Louis Mergny est convaincu de l'intérêt d'utiliser la spectrométrie de masse pour sonder la matière et ne cache pas, quelques années plus tard, son souhait d'accueillir la jeune chimiste dans les locaux de l'**Institut européen de chimie et de biologie (IECB)**, à Pessac. « *J'en rêvais, se souvient Valérie Gabelica. L'IECB bénéficie d'un statut un peu particulier dans le système français. L'institut a été fondé en 1998 pour permettre à de jeunes équipes d'être indépendantes scientifiquement et financièrement.* » Si bien que, quand un profil de chef de groupe en spectrométrie de masse se libère à l'IECB en 2011, Jean-Louis Mergny en avertit aussitôt la scientifique. Valérie Gabelica dépose sa candidature. Premier obstacle. Après un entretien devant le conseil scientifique de l'IECB,

la chercheuse est recrutée, non pas en tant que cheffe de groupe, mais comme membre associée à la plateforme. Pugnace, celle-ci se met en quête de financements. Elle décroche rapidement une bourse ATIP-Avenir en 2012 et un financement du Conseil européen de la recherche (ERC)

DATES CLÉS

1998-2002. Thèse en chimie à l'université de Liège (Belgique)

2005. Chercheuse qualifiée au Fonds de la recherche scientifique (Belgique)

2012. Lauréate ATIP-Avenir de l'Inserm-CNRS

2013. Directrice de recherche Inserm au laboratoire Acides nucléiques : régulations naturelles et artificielles, et professeure invitée à l'IECB

2013. Lauréate d'une bourse ERC Consolidator Grant

2019. Cheffe de groupe à l'IECB

2021. Directrice de l'IECB

en 2013, puis se présente de nouveau devant le comité scientifique de l'IECB en 2014. Nouvelle déconvenue. Alors quand, en 2018, la chimiste candidate pour la troisième fois, celle-ci décide « d'arrêter de déguiser » la nature de ses travaux en chimie analytique, jusqu'alors présentés à l'aune de leurs applications potentielles dans l'espoir de convaincre le jury... et met l'accent sur ses travaux engagés en recherche fondamentale. Bingo ! Valérie Gabelica est nommée cheffe de groupe : la science des mesures a gagné sa place dans le centre d'excellence bordelais.

Une place largement méritée. Pour preuve, les travaux réalisés en spectrométrie dite « de mobilité ionique », qui sonde la compacité des structures. « Nos expériences sur les acides nucléiques ont permis des avancées fondamentales pour les sciences de la mesure. Le modèle établi avait longtemps supposé que la structure des biomolécules était préservée dans le spectromètre de masse, confie Valérie Gabelica, et que cette technique était donc parfaitement adaptée à l'étude de l'ADN et de l'ARN. Grâce à nos travaux, nous nous sommes aperçus – à quelques exceptions près – que cette hypothèse n'était pas valable pour les acides nucléiques. » Leur structure s'est révélée plus compacte que prévu dans le spectromètre... Il fallait donc revoir l'interprétation de tous les travaux de recherche fondés sur cette technique. « La présentation des résultats devant nos pairs a donné lieu à des discussions très animées. Quand on contredit une hypothèse ou des travaux existants, il convient d'avancer des preuves solides ! Mais nous avons confiance en nos résultats. Les mesures ne trichent pas. »

Pour Valérie Gabelica, cet épisode a été l'occasion d'une nouvelle évolution. « In fine, nous avons été plus contrariés que nos contradicteurs. J'avais fondé mon programme ATIP-Avenir sur l'utilisation de la spectrométrie de mobilité ionique pour étudier les changements de configuration de l'ADN ou de l'ARN. Tout était donc remis en question ! » Notamment pour les séquences G-quadruplex présentes près des promoteurs d'oncogènes et dans les télomères, qui régulent la division cellulaire. Elles constituent des cibles potentiellement intéressantes pour des liaisons avec des médicaments anti-cancéreux. « Le cœur du G-quadruplex est bien préservé, mais comme les autres parties se compactent, la spectrométrie de mobilité ionique ne nous

donnait pas la finesse d'information désirée, précise Valérie Gabelica. Cela nous a ainsi poussés à explorer une tout autre technique pour sonder les structures des acides nucléiques : la spectroscopie laser. » L'équipe continue d'étudier ces séquences dans le but de développer des médicaments spécifiques pour lutter contre les cellules tumorales, et non des molécules qui viseraient l'ADN de toutes les cellules en division, comme c'est le cas aujourd'hui en chimiothérapie. Grâce au financement du prix Liliane Bettencourt pour les sciences du vivant, elle peut maintenant étendre ses travaux aux effets des modifications chimiques naturelles des ADN et des ARN. « Nous savons que les molécules présentes dans notre environnement, ainsi que les molécules sécrétées par nos cellules – en particulier sous l'effet du stress – impriment leur marque sur l'ADN ou l'ARN. Ces empreintes chimiques peuvent modifier l'expression des gènes en protéines et nous allons développer une méthode pour mesurer ces modifications dites "épigénétiques". » Une toute nouvelle voie vers une médecine personnalisée ?

Séverine Duparcq



🔗 **ATIP-Avenir.** Programme qui permet aux jeunes chercheurs de constituer leur propre équipe de recherche dans les domaines des sciences de la vie et de la santé

🔗 **Oncogène.** Gène impliqué dans les cancers

🔗 **Télomère.** Extrémité des chromosomes

Jean-Louis Mergny : unité 1182 Inserm/CNRS/École polytechnique, Laboratoire d'optique et biosciences

Institut européen de chimie et de biologie (IECB) : unité 1212 Inserm/CNRS/Université de Bordeaux