

ÉTÉ

Donner de la voix au silence

À 46 ans, la généticienne Édith Heard vient de recevoir le Grand Prix de la Fondation pour la recherche médicale pour l'ensemble de ses recherches sur l'inactivation des gènes. Retour sur un parcours exemplaire.

Épissage

Processus qui permet de supprimer certaines séquences d'un ARN transcrit à partir d'un gène.

Épigénétique

Ensemble des mécanismes par lesquels l'environnement et l'histoire individuelle influent sur l'expression des gènes.

Xic

Région du chromosome X contrôlant son inactivation

Gène d'expression monoallélique

Gène, dont une seule des deux copies, ou allèles, est active.

La recherche l'a échappée belle. Si Édith Heard avait été meilleure en piano, elle n'aurait peut-être pas reçu le Grand Prix de la Fondation pour la recherche médicale. Car la jeune Londonienne, bien que douée pour les maths et la physique, se serait bien vue en pianiste soliste. « *Mais je n'avais pas le talent nécessaire* », reconnaît-elle. Curieuse de nature, « *toujours prête à essayer de résoudre des problèmes* », c'est tout naturellement que la jeune femme s'oriente vers des études supérieures en physique, à Cambridge. « *On devait aussi suivre des cours de biologie et c'est là que j'ai eu mon premier contact avec la génétique.* » À l'époque, au milieu des années 1980, elle était en pleine expansion, « *on découvrait les mécanismes de régulation des gènes, l'épissage [¶]...* ». Édith s'immerge alors dans ce domaine et intègre, pour sa thèse, un laboratoire de recherche sur le cancer et l'amplification génique, une des multiples formes d'instabilité génétique retrouvées dans des cellules tumorales. « *Bien que la lutte contre le cancer m'ait tout de suite inspirée, j'ai vite réalisé qu'il fallait avant tout comprendre comment fonctionnait une cellule normale au cours de l'embryogenèse et chez*

l'adulte. » C'est aussi à partir de là qu'elle s'intéresse à l'épigénétique [¶]. Les biologistes commençaient en effet à réaliser que les changements d'expression génique transmissibles au travers des divisions cellulaires - tant dans le cadre du développement que dans celui des pathologies - étaient rarement dus à des altérations de la séquence de l'ADN. Ces différents états d'activité des gènes, transmis de façon stable, relevaient en fait de mécanismes épigénétiques qu'il restait à élucider. Pour son post-doc, la jeune femme jette alors son dévolu sur le labo de Philippe Avner, à l'Institut Pasteur. C'est là que le CNRS la recrute comme chargée de recherche. Son souhait ? Comprendre comment, au cœur de chaque cellule chez les mammifères femelles, l'un des deux chromosomes X est inactivé.

“ Il fallait avant tout comprendre comment fonctionnait une cellule normale ”

© PHOTOS : FRANÇOIS GUÉNÉVIN/INSERM



EN BREF

● PRIX FRM

En parallèle de son Grand Prix, la Fondation pour la recherche médicale a également décerné six de ses neuf prix scientifiques et deux de ses trois prix de la recherche à des scientifiques travaillant dans des unités Inserm.

● PARCE QU'ELLES LE VALENT BIEN !

Alors que seuls 28 % des chercheurs sont des femmes, les bourses L'Oréal France-UNESCO-Académie des sciences « pour les femmes et la science » espèrent rétablir

la parité en récompensant 10 jeunes doctorantes pour l'excellence de leurs travaux.

Parmi les lauréates 2011, **Lucie Brisson** s'intéresse, au sein du laboratoire Inserm 921, Nutrition, croissance et cancer, aux mécanismes cellulaires

et moléculaires à l'origine du développement des métastases, première cause de décès par cancer.

● LE PRIX YOUNG INVESTIGATOR PROGRAMME

L'Institut de génétique et biologie moléculaire et cellulaire de

On savait qu'il existait sur l'X, une région, Xic [¶], importante pour le contrôle de l'inactivation. Mais les différentes étapes du mécanisme en jeu restent totalement inconnues. Édith réalise que pour déchiffrer les interactions moléculaires qui se produisent dans le noyau, il faut arrêter de penser en « *linéaire et 2D* ». C'est d'abord dans le laboratoire de David Spector à New York que la chercheuse plonge, durant un an, dans le monde du noyau et de son organisation tridimensionnelle. Puis, de retour en France, en 2001, elle monte une équipe ATIP (aide aux jeunes chercheurs) dans le laboratoire de Geneviève Almouzni [¶]. Là, elle met notamment en évidence que l'inactivation a lieu très tôt, avant que les cellules ne se différencient, et que les deux chromosomes X doivent entrer en contact en deux endroits différents de leurs régions Xics, pour que l'un des deux soit inactivé. Autant d'avancées qui dévoilent une part du mystère. Aujourd'hui directrice de l'unité de Génétique et biologie du développement [¶], à l'Institut Curie, l'épigénéticienne va poursuivre son chemin pour décortiquer tous les secrets de l'inactivation du chromosome X. Un objectif essentiel dans l'avancée des connaissances. Mais ce phénomène est aussi et surtout un modèle pour les gènes d'expression monoallélique [¶], un phénomène qui pourrait toucher entre 5 et 20 % du génome. Ainsi, certains gènes, présents sous deux formes alléliques, pourraient présenter une inactivation, programmée ou accidentelle, d'un des deux allèles. Et s'il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur

“ Il faut arrêter de penser en linéaire et en 2D ”



par exemple, dont l'un des allèles est éteint et l'autre est muté, le réveil du premier pourrait être une stratégie thérapeutique. Heureuse maman de deux grands enfants, la chercheuse semble s'épanouir autant dans son parcours de chercheuse que dans sa vie de famille. ■

Julie Coquart

Geneviève Almouzni : UMR 218, CNRS/Institut Curie/Université Pierre-et-Marie-Curie, Dynamique nucléaire et plasticité du génome

Unité 934 Inserm/Paris 6

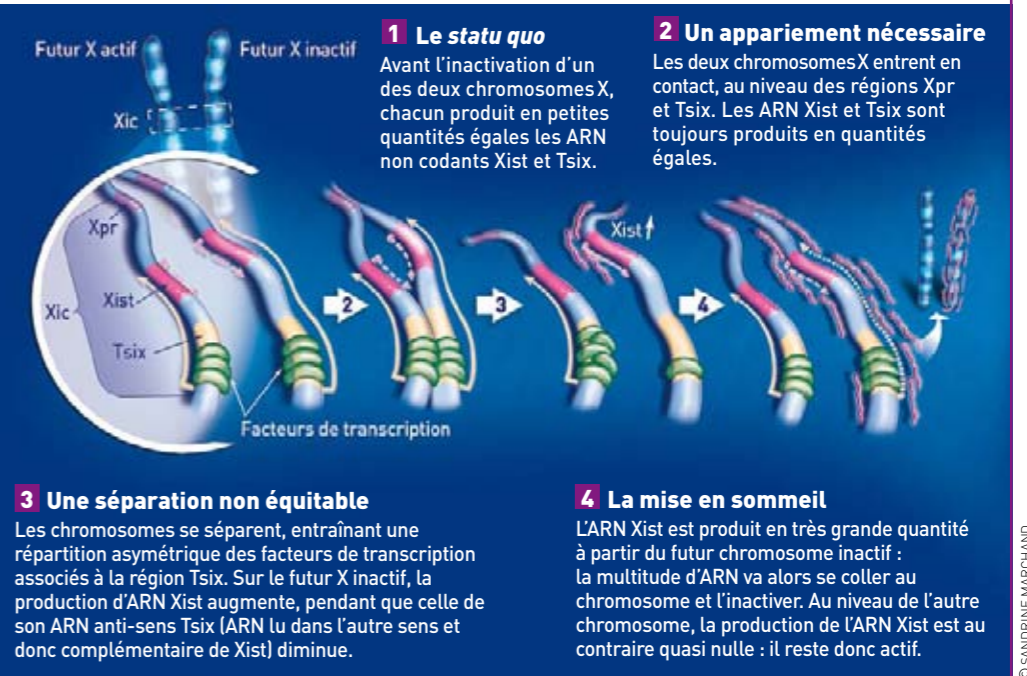
Une cellule diploïde, un seul X actif

Si les noyaux de cellules des femmes possèdent deux chromosomes X, ceux des hommes n'en ont qu'une copie qui côtoie un chromosome Y. Avec leur double lot de gènes liés à l'X, les femmes auraient l'avantage du nombre. Pour rétablir la parité, un des deux chromosomes X de chaque cellule est

inactivé. Et pour chacune d'entre elles, le choix du chromosome, d'origine paternelle ou maternelle, est aléatoire dans la plupart des tissus (selon l'étape du développement et l'espèce considérées). Cette inactivation, sans altération de la séquence d'ADN, est transmise au fil des divisions cellulaires.



Chromosome X (en vert) et le gène Xist (en rouge) dans le noyau (en bleu)



1 Le statu quo

Avant l'inactivation d'un des deux chromosomes X, chacun produit en petites quantités égales les ARN non codants Xist et Tsix.

2 Un appariement nécessaire

Les deux chromosomes X entrent en contact, au niveau des régions Xpr et Tsix. Les ARN Xist et Tsix sont toujours produits en quantités égales.

3 Une séparation non équitable

Les chromosomes se séparent, entraînant une répartition asymétrique des facteurs de transcription associés à la région Tsix. Sur le futur X inactif, la production d'ARN Xist augmente, pendant que celle de son ARN anti-sens Tsix (ARN lu dans l'autre sens et donc complémentaire de Xist) diminue.

4 La mise en sommeil

L'ARN Xist est produit en très grande quantité à partir du futur chromosome inactif : la multitude d'ARN va alors se coller au chromosome et l'inactiver. Au niveau de l'autre chromosome, la production de l'ARN Xist est au contraire quasi nulle : il reste donc actif.

© E. HEARD/INSTITUT CURIE

© SANDRINE MARCHAND