

EDITH HEARD

AU SERVICE

DES GÈNES SILENCIEUX

« **Je travaille sur les phénomènes d'inactivation des gènes.** » En France depuis plus de 18 ans, Edith Heard raconte son sujet de recherche avec cet accent charmant que les Anglais ne perdent jamais. Elle suit les traces de Mary Lyon, également britannique, et célèbre découvreuse de l'inactivation d'un des deux chromosomes X chez les mammifères femelles (« lyonisation »). D'ailleurs, depuis son laboratoire de l'Institut Curie. Edith Heard, pétillante chercheuse de 43 ans, est toujours en contact avec sa doyenne. « Les travaux de Mary Lyon publiés en 1961 sur l'inactivation du chromosome X chez les mammifères ont été une révolution en génétique et surtout en épigénétique. Elle nous a ouvert la voie. Et même si elle est aujourd'hui à la retraite, elle s'intéresse de près à nos travaux sur le processus qu'elle a découvert. »

Le parcours de la généticienne Edith Heard est assez atypique. « À l'école j'aimais les mathématiques et la physique. C'est lors de mes études à Cambridge que j'ai pu choisir plusieurs matières différentes en sciences naturelles. J'ai alors découvert la génétique : une révélation ! Du coup, j'ai eu beaucoup à rattraper et j'ai l'impression que j'en apprend tous les jours. »

Aujourd'hui chef de service d'un laboratoire en pointe sur un sujet aussi important que l'inactivation d'un chromosome entier, elle a bien rattrapé ses lacunes en biologie ! Le thème est ambitieux : nos gènes codent pour les protéines nécessaires à la vie, mais ces gènes ne sont pas activés n'importe où ni n'importe quand, le miracle de la vie est justement dans cette orchestration précise. Comprendre cela est fondamental pour avoir une idée claire des phénomènes épigénétiques, c'est-à-dire les modifications transmissibles et réversibles de l'expression des gènes qui ne s'accompagnent pas de changements dans la séquence de nucléotides qu'est l'ADN.

« **LE MIRACLE DE LA VIE EST JUSTEMENT DANS CETTE ORCHESTRATION PRÉCISE...** »

« J'ai débuté en 1990 en France, quand j'ai commencé mon post-doc chez Philip Avner à l'Institut Pasteur. Après dix ans de recherche sur l'inactivation du X, avec des approches de biologie moléculaire, j'ai réalisé que nous n'arrivions toujours pas à expliquer

certains aspects de ce processus de manière simple. Il manquait quelque chose pour expliquer des données de transgénése par exemple, que j'avais obtenues lors de mon post-doc - il s'agissait de l'organisation nucléaire. J'ai réalisé que le fait que les chromosomes soient organisés dans l'espace en trois dimensions pouvait avoir des implications importantes pour leur régulation différentielle, lors de l'inactivation du X. »

Du coup, en 2000, Edith Heard part aux États-Unis pour une année sabbatique dans le laboratoire de David Spector, spécialiste en biologie cellulaire et organisation nucléaire. Elle s'intéresse de près au placement et à la dynamique du chromosome X dans le noyau. À son retour en France, elle décroche une ATIP¹ au CNRS et un poste de *Junior Group Leader* au sein de l'unité dirigée par Geneviève Almouzni².

ELLE DÉCOUVRE QUE LE PROCESSUS D'INACTIVATION DU X EST EXTRÊMEMENT DYNAMIQUE AU COURS DE L'EMBRYOGENÈSE PRÉCOCE.

De nombreuses découvertes ont jalonné la carrière d'Edith Heard. Son modèle animal étant la souris, elle découvre que le processus d'inactivation du X est extrêmement dynamique au cours de l'embryogenèse précoce. En utilisant des techniques permettant l'analyse d'embryons au niveau cellulaire, son équipe montre que le X du père s'inactive une première fois dans toutes les cellules de l'embryon à un stade très précoce, puis se réactive ; ensuite soit le X du père soit celui de la mère est inactivé. En travaillant sur des cellules souches embryonnaires, son équipe s'aperçoit qu'il existe une association transitoire des deux chromosomes sur une zone précise au moment de l'inactivation. « On appelle cela du *kissing* ou *pairing* (appariement), responsable du déclenchement de l'inactivation. Ces découvertes ont sûrement joué un rôle dans la décision de m'octroyer la Médaille d'argent du CNRS. À travers cette médaille, c'est tout le laboratoire qui est reconnu et récompensé. »

Ce travail sur l'épigénétique va plus loin que l'inactivation du chromosome X. Ainsi, que se passerait-il si on réactivait des gènes dits « supprimeurs de tumeur » dans le cas d'un cancer ? Dans le même



© CNRS Photothèque - Jean-François Dars.

SCIENCES DU VIVANT (SDV)

DYNAMIQUE NUCLÉAIRE ET PLASTICITÉ DU GÉNOME

CNRS / INSTITUT CURIE

PARIS

http://www.curie.fr/recherche/themes/detail_unites.cfm/lang_fr/id/23.htm

ordre d'idées, on utilise déjà des « épidrogues » pour « réverser » des épimutations, mais personne ne sait exactement comment cela fonctionne dans la cellule. Pour Edith Heard, les perspectives médicales sont dans ce domaine très prometteuses. « Nous venons d'emménager dans un laboratoire tout neuf au sein de l'Institut Curie, le pôle "biologie du développement et cancer". Ce lieu est dédié au développement, et grâce à nos contacts avec la section médicale de l'Institut, nous allons pouvoir y travailler sur le cancer. »



© CNRS Photothèque - Jean-François Dars.

¹ Action thématique et incitative sur programme.

² Médaille d'argent en 2000.