

## **Le génome en devenir**

### **Entretien avec Edith Heard**

Cristelle Terroni

**Qu'est-ce que l'épigénétique ? Dans cet entretien Edith Heard, professeur au Collège de France, explique la particularité de cette discipline relativement récente qui s'intéresse au devenir génétique de nos cellules et représente un nouvel espoir dans la recherche contre le cancer.**

Généticienne de formation, Edith Heard est chercheuse en épigénétique. Après une formation à l'Université de Cambridge (Royaume-Uni), elle a soutenu une thèse en cancérologie. Puis a travaillé à l'Institut Pasteur de 1990 à 2000. Depuis 2012, elle est professeur au Collège de France où elle occupe la chaire d'épigénétique et mémoire cellulaire ; elle dirige également à l'Institut Curie, l'Unité de Génétique et biologie du développement et l'équipe « Épigenèse et développement des mammifères »

#### **La Vie des idées : Qu'est-ce que l'épigénétique ?**

**Edith Heard :** Le mot « épigénétique » a été introduit en 1942 par l'embryologiste, zoologiste, philosophe et généticien Conrad Waddington (1905-1975) pour nommer une nouvelle science. En effet, Waddington s'est rendu compte qu'il fallait lier deux disciplines : la génétique d'une part, et l'embryologie, ou biologie du développement, d'autre part. Ces deux mondes étaient séparés et Waddington a voulu faire le pont entre ces deux disciplines en inventant le mot « épigénétique ».

Pendant plusieurs années ce mot n'a pas été vraiment utilisé, ni par les biologistes du développement ni par les généticiens. On s'est cependant rendu compte dans les années 1970, suite à la découverte de l'ADN, que la forme de l'ADN pouvait être modifiée par la méthylation. La méthylation est une modification chimique qui peut être attachée à la cytosine, l'une des quatre bases de l'ADN. La découverte de la méthylation a alors fait prendre conscience aux scientifiques qu'il existait une manière de marquer l'ADN différemment, c'est-à-dire de changer la manière dont l'ADN pouvait être lu, mais sans changer sa séquence. Le mot « épigénétique » s'est transformé petit à petit pour au final décrire le concept d'un changement

d'activité génique, ou de fonction du génome, dont on peut hériter au cours des divisions cellulaires, ou même à travers les générations, mais qui n'affecte pas la séquence de l'ADN. Il y eut donc un changement d'utilisation de ce mot dans les années 1970-1980, lié aux travaux de gens comme Art Riggs et Robin Holliday.

Plus récemment, le mot a encore changé de sens : beaucoup de personnes l'utilisent pour évoquer simplement le lien entre génotype et phénotype. Tout changement environnemental, selon ces personnes, pourrait déclencher un changement épigénétique. Toutefois cette définition pose problème car on pourrait parler plus simplement de régulation génique dans ce cas-là. Cette utilisation récente du mot fait donc encore débat.

### **La Vie des idées : Comment le destin des cellules peut-il être élaboré à partir d'un seul et même génome ?**

**Edith Heard :** La question s'est posée de savoir comment, à partir d'une cellule simple avec l'œuf fécondé, on arrive à avoir des types cellulaires différents. Autrement dit, comment à partir d'un œuf fécondé simple arrive-t-on à une telle complexité ? On pensait au XX<sup>ème</sup> siècle que cette complexification s'accompagnait d'une perte du matériel génétique, c'est-à-dire que l'on perdait de l'ADN au fur et à mesure des divisions cellulaires, afin que telle ou telle cellule puisse exprimer simplement une partie de son matériel génétique.

Les études de John Gurdon, prix Nobel en 2012, ont réfuté cette idée en montrant que si l'on prend le noyau et le matériel génétique d'une cellule somatique et qu'on le met dans l'environnement de l'œuf, on peut alors reprogrammer ce noyau pour en faire un individu entier. C'est la preuve qu'une cellule somatique différenciée contient le même matériel génétique que l'œuf fécondé : à partir de ce même génome on peut créer tous les types cellulaires. Il n'y a donc pas eu de perte du matériel génétique.

On a maintenant compris qu'il s'agissait d'activités différentielles des gènes, qui se font de manière très contrôlée et qui permettent aux cellules d'avoir un destin unique. Ces changements de destin ont une origine génétique mais ils doivent être figés quelque part : par exemple pour qu'une cellule de la peau reste une cellule de la peau. Il faut donc des mécanismes pour figer ces décisions, c'est-à-dire pour qu'un gène actif reste actif et pour qu'un gène inactivé reste réprimé de manière stable au cours des divisions cellulaires. L'épigénétique, telle qu'elle a été définie par Waddington puis par Riggs et Holliday, joue un rôle de maintien de ces états, afin que le destin cellulaire soit maintenu, même si à chaque génération il est reprogrammé.

### **La Vie des idées : Quelle est la portée scientifique de votre découverte des mécanismes d'inactivation du chromosome X chez les mammifères femelles ?**

**Edith Heard :** L'inactivation du chromosome X est un processus qui a lieu chez les mammifères femelles, c'est-à-dire chez tous les individus porteurs des deux chromosomes X. Les seuls chromosomes où il y a une différence entre les mâles et les femelles sont en effet les chromosomes sexuels. Le chromosome Y est assez petit et porte peu de gènes, même s'ils sont très importants pour les caractères masculins. Le chromosome X quant à lui est grand et porte plus de mille gènes. A cause de leur taille une double dose de chromosome X chez les femmes

est problématique : si les deux chromosomes X s'expriment totalement les embryons meurent très tôt. Il fallait donc qu'au cours du développement l'un des deux chromosomes X chez les embryons femelles soit éteint, c'est-à-dire que ses gènes ne soient pas exprimés et que cette extinction de l'expression génique soit mémorisée au cours des divisions cellulaires. Ce X doit rester inactif pour que des populations de cellules, qui expriment soit le X paternel soit le X maternel, arrivent. Cette découverte de l'inactivation du chromosome X a été faite il y a plus de cinquante ans.

Ce qui est intéressant, c'est que les deux chromosomes X dans un embryon femelle peuvent être identiques, par exemple chez la souris. Cependant, dans le même noyau un X va être actif et l'autre éteint, et cet état sera mémorisé. Comment expliquer cela ? Le modèle épigénétique joue alors par excellence son rôle puisque l'on se trouve en présence d'un changement de l'activité des gènes alors que l'ADN lui est identique.

Mon équipe travaille sur ce processus depuis longtemps maintenant. Nous avons observé chez la souris qu'au moment de la fécondation les deux X sont actifs puis que le X paternel est inactivé au stade quatre cellules. C'est donc toujours le X paternel qui est inactivé à ce stade alors que l'on pensait que l'inactivation se faisait de manière aléatoire. Ensuite, à un autre moment de l'embryogenèse, le X paternel est réactivé dans les cellules de la masse interne. Enfin, passé ce stage, l'inactivation est aléatoire. Ces phases d'activation-réactivation qui ont été découvertes étaient assez inattendues. On pensait qu'on ne revenait pas en arrière or on revient en arrière. Il y a donc reprogrammation de l'état épigénétique et ensuite une remise en place. Il y eut, quelques années plus tard, la découverte par Shinya Yamanaka de la reprogrammation des cellules somatiques en cellules souches pluripotentes. C'est l'équivalent de ce qu'on avait vu à l'œuvre dans les cellules de la masse interne.

## **La Vie des idées : Quels sont les liens entre l'épigénétique et la recherche sur le cancer ?**

**Edith Heard** : L'idée que le cancer était une maladie d'altération génétique a prévalu pendant longtemps. Cependant, on s'est peu à peu rendu compte qu'il s'agissait plutôt d'une dérégulation des gènes, où des processus épigénétiques seraient impliqués. On peut séquencer des génomes non seulement de cellules normales mais aussi des tumeurs. Il s'agit bien sûr de changements au niveau du génome, mais il y a aussi dans certaines tumeurs des changements d'expression génique qui ne sont pas liés de manière évidente à un changement au niveau de la séquence de l'ADN. Il s'agit donc bien de changements épigénétiques.

L'utilisation du modèle épigénétique dans l'étude du cancer est en plein essor. On se rend compte que les facteurs épigénétiques peuvent jouer un rôle important dans les tumeurs. Il y a aussi l'espoir que l'on peut revenir en arrière avec certains traitements. On pourrait même traiter des patients pour pallier la répression aberrante de certains gènes. Les changements épigénétiques sont réversibles, et il y a donc l'espoir qu'ils puissent être soignés.

C'était l'espoir. Dans la réalité il y existe des molécules d'actions épigénétiques qui marchent en cliniques et qui peuvent inverser certains types de leucémie. Cependant, on ne sait pas encore vraiment à quel niveau ces molécules agissent. Les scientifiques doivent comprendre comment ces molécules marchent vraiment et comment ces traitements agissent. Dans l'avenir, il y aura peut-être des traitements épigénétiques, associés à d'autres traitements, pour traiter des cancers

à un stade très précoce et de manière très ciblée en fonction du type de tumeur et du type d'individu atteint.