

rapporte pas toujours à un souverain, mais parfois à un dieu. C'est là-dessus que repose l'interprétation radicale présentée il y a quelques années par l'historien allemand de l'Antiquité Tassilo Schmitt, qui doute de l'existence d'un royaume mycénien et voudrait voir des noms de divinités dans les dénominations mycéniennes. Ces dernières sont pourtant très fréquentes dans les textes administratifs qui n'ont rien de religieux...

Pour leur part, Brigitta Eder, de l'Académie autrichienne des sciences, et Jorrit Kelder, de l'université d'Amsterdam, ont relancé la thèse que l'on croyait abandonnée de l'existence d'un grand roi régnant sur tout l'espace mycénien. Cette thèse est selon eux impliquée par l'unité étonnante de la culture mycénienne, qui n'aurait pu se former sans une certaine normalisation sous l'influence d'une autorité centrale, point qui caractérise les grandes cultures du Proche-Orient ou d'Égypte.

Que l'on se livrait à des échanges intenses est attesté par les découvertes de produits mycéniens dans ces pays et d'importations égyptiennes ou proche-orientales dans l'espace mycénien. Les historiens de l'art relèvent dans l'art mycénien des éléments provenant de l'Asie occidentale. Les images découvertes en Égypte et en Asie continentale constituent aussi une source intéressante. Ainsi, les peintures des tombes thébaines de la XVIII^e dynastie montrent des Minoens et des Mycéniens offrant des présents, donc des personnes venues en ambassade.

L'Égypte ancienne et l'empire hittite nous ont d'ailleurs légué des correspondances où la Grèce est évoquée plusieurs fois. D'après les annales de Thoutmosis III (1479-1425 avant notre ère), des envoyés seraient arrivés depuis la terre de Tanaja, afin d'apporter les présents habituels, parmi lesquels un plat d'argent de style crétois, et d'établir des relations.

Or on peut déduire qu'il s'agit là de la Grèce continentale et donc des États mycéniens, ce que mentionne clairement un texte de l'époque du pharaon Aménophis IV (1392-1355 avant notre ère) : dans son temple des morts situé dans l'actuelle Kom-el-Hetan (Thèbes ouest), une colonne statuaire mentionne les pays Kaftu et Tanaja et plusieurs de leurs lieux. Beaucoup de ces noms ont été identifiés entre-temps, parmi lesquels Cnosos et Phaistos à Kaftu (Crète) ainsi que Mycènes et d'autres lieux à Tanaja, terme

qui correspondrait à la partie continentale du territoire mycénien. Mais il est difficile de dire si les Égyptiens désignaient par ces mots deux entités étatiques.

Dans à peu près 25 tablettes d'argile du XIV^e et du XIII^e siècles avant notre ère découvertes à Hattusa, la capitale hittite, il est question d'un empire nommé Ahhiyawa. La ressemblance phonique avec les Achéens d'Homère a alerté les chercheurs. Le grand roi hittite traitait le roi des Ahhiyawas comme son égal puisqu'il l'appelait « mon frère », formule diplomatique qu'il utilisait aussi dans ses échanges avec le pharaon d'Égypte.

Les textes hittites mentionnent aussi la ville de Millawanda, que l'on identifie aujourd'hui à Milet, une ville d'Asie mineure dont les archéologues ont prouvé qu'il s'agissait à l'époque d'une colonie mycénienne. Les tablettes d'argile ne nous disent pas toutefois où se trouvait Ahhiyawa, sauf qu'il fallait traverser une mer pour y parvenir. Le fait que cet endroit se trouve dans l'espace égéen est aujourd'hui certain. Selon certains chercheurs, Ahhiyawa pourrait désigner Mycènes, selon d'autres il s'agirait de Thèbes, la capitale de la Béotie.

Quoi qu'il en soit, les lettres hittites – une correspondance entre deux grands souverains – renforcent l'impression qu'une grande monarchie mycénienne a existé à l'époque palatiale, sauf à penser que les Hittites étaient mal renseignés sur la situation politique en Grèce continentale.

Le *wanax*, roi suprême ou roi parmi d'autres ?

D'un autre côté, les documents rédigés en linéaire B infirment plutôt l'idée de l'existence d'un grand roi mycénien : il n'existe en effet qu'un unique texte traitant de questions dépassant la sphère d'influence d'un palais. L'impression créée par le corpus des textes en linéaire B est donc plutôt qu'il aurait existé plusieurs États mycéniens indépendants les uns des autres, mais en étroite contact ; il semble bien qu'un personnage nommé *wanax* se trouvait à la tête de ces États. Dans ses attributions et tâches, il ressemblait à beaucoup d'égards aux autres rois de l'âge du Bronze. Cette constatation est la seule que nous pouvons faire avec certitude : il semble bien, que dans l'espace mycénien, le chef s'appelait *wanax*, et qu'il était sans doute roi. Un roi suprême, comme l'Agamemnon d'Homère ? ■

■ BIBLIOGRAPHIE

J.-C. Poursat, *La Grèce préclassique – Des origines à la fin du VI^e siècle*, Seuil, 1995.

P. Carlier, *La Royauté en Grèce avant Alexandre*, AECR, Strasbourg, 1984.



ENDNOTE X8

UN NOUVEAU MODÈLE DE COLLABORATION

Partagez vos bibliothèques avec **100 collaborateurs**,
Interface et **workflow collaboratif** dernier cri.



Nouvelle version EndNote X8 :
ritme.com/endnote
Tél. : 01 42 46 00 42

Distributeur officiel en France, Italie et Suisse

RITME
SCIENTIFIC SOLUTIONS

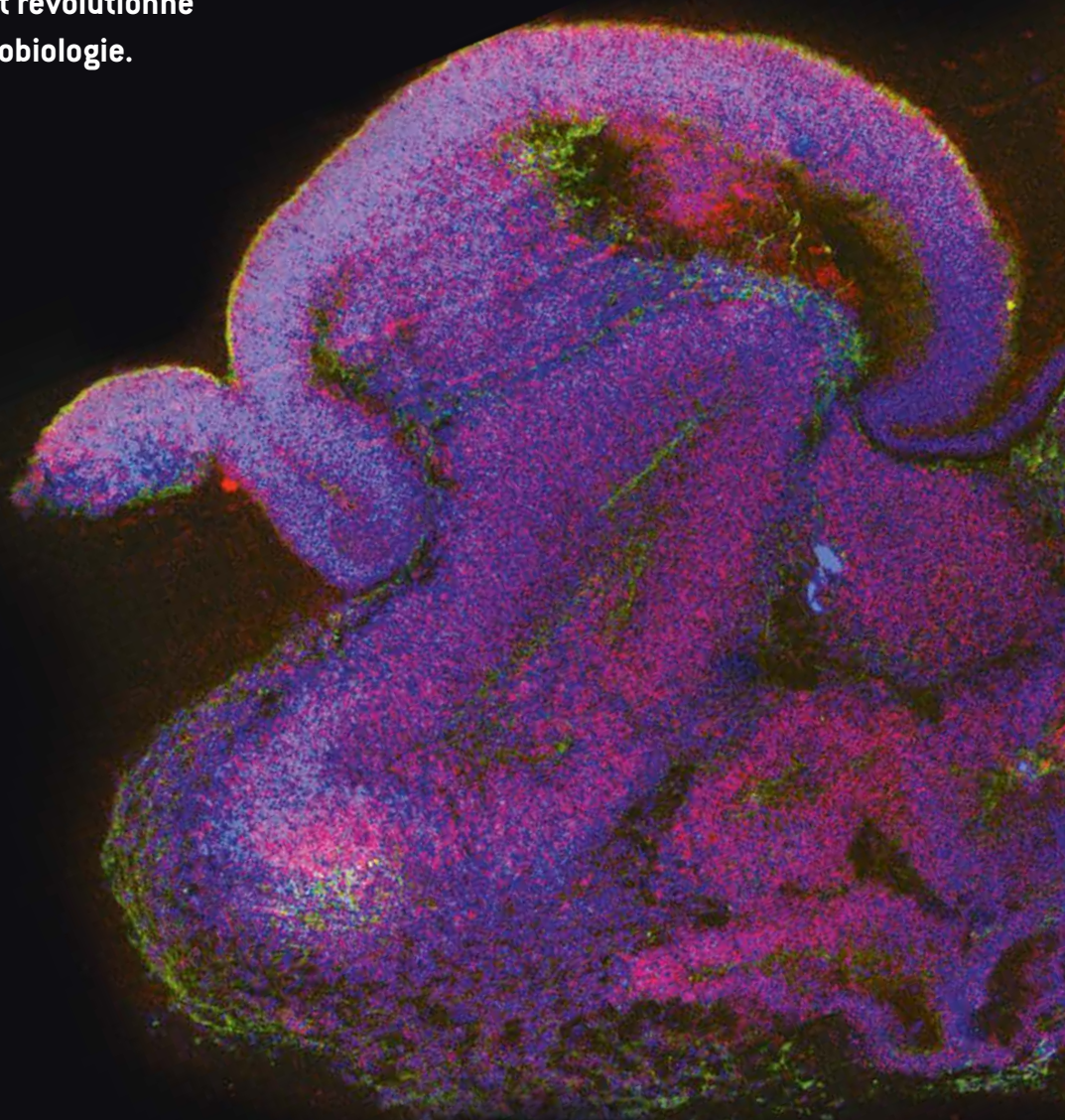
Des minicerveaux fabriqués *in vitro*

Jürgen Knoblich

Faire croître en laboratoire de petits cerveaux pour étudier les mécanismes de certains troubles mentaux et tester des médicaments ? Ce projet devient réalité et révolutionne l'expérimentation en neurobiologie.

L'ESSENTIEL

- Les chercheurs savent aujourd'hui faire pousser de petits cerveaux à partir de cellules souches humaines mises en culture.
- Ces minicerveaux humains permettent de tester l'effet de médicaments, ou la validité d'hypothèses sur des maladies neurologiques.
- Ils sont probablement plus fiables que les modèles animaux pour étudier des pathologies typiquement humaines.

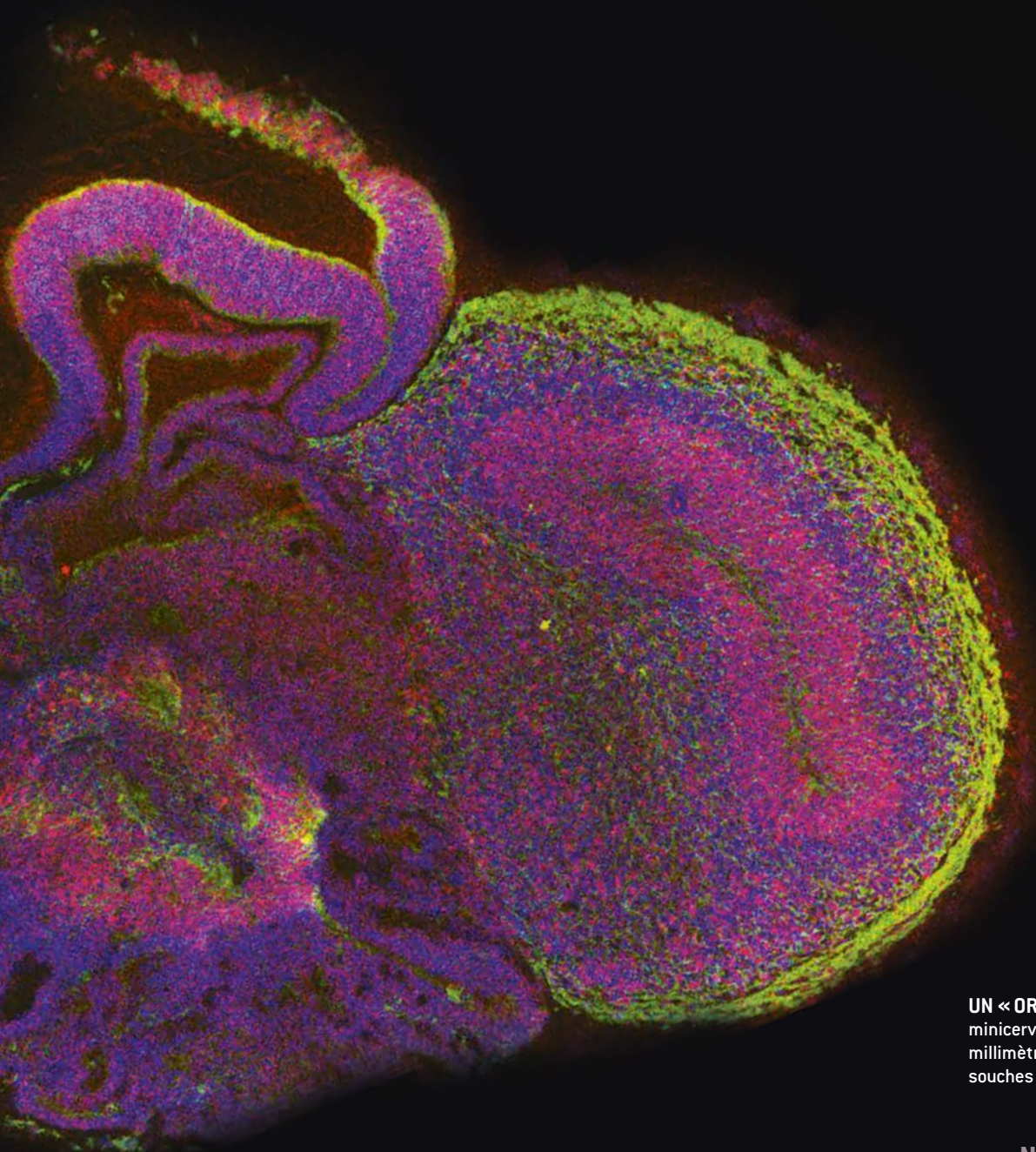


L'essentiel de ce qui fait de nous des humains se trouve concentré dans 1,4 kilogramme de tissu jaunâtre à base d'eau, de lipides et de sels minéraux: notre cerveau. Dans ce volume restreint se développent nos pensées, prennent naissance l'amour et la haine, émergent les idées les plus créatives – et aussi les moins reluisantes – du genre humain. Cette structure évocatrice d'un cerneau de noix est également l'organe le plus complexe que la nature ait engendré. Le cerveau héberge environ 86 milliards de neurones ou cellules nerveuses, qui doivent voir le jour au bon moment, atteindre leur emplacement approprié et se connecter de la bonne façon à leurs voisins.

Comprendre exactement comment se développe et fonctionne le cerveau humain est l'un des plus grands défis de la biologie moderne. La plupart des connaissances que nous avons acquises sur cet organe depuis la naissance des neurosciences, il y a plus d'un siècle, sont issues d'expériences menées sur des animaux, souvent des souris ou des rats. Les scientifiques ont longtemps justifié cette approche par le fait que ces rongeurs et les humains ont une architecture cérébrale commune: les types de cellules nerveuses sont souvent identiques, et généralement les mêmes parties du cerveau sont mobilisées pour effectuer des processus mentaux communs aux trois

espèces. Humains et rongeurs diffèrent toutefois sur un point essentiel: alors que le cerveau de la souris est lisse, celui de l'homme est plissé.

Aux yeux d'un non-scientifique, cette différence peut sembler anodine. Mais pour les neurobiologistes, les rides à la surface du cerveau sont un aspect crucial, qui détermine en grande partie le fonctionnement de cet organe dans notre espèce. En effet, la structure chiffonnée du cortex permet de faire tenir un nombre colossal de neurones dans un volume limité. Et de fait, elle est un trait remarquable de tous les animaux « intelligents », tels que singes, chats, chiens et baleines. Les biologistes de l'évolution ont découvert



UN « ORGANOÏDE CÉRÉBRAL », minicerveau humain de quelques millimètres, créé à partir de cellules souches dans un milieu artificiel.

■ L'AUTEUR



Jürgen KNOBLICH
est directeur
scientifique
adjoint
de l'Institut
de biotechnologie
moléculaire de l'Académie
autrichienne des sciences,
à Vienne.

LE VIRUS ZIKA PROVOQUE
des microcéphalies en bloquant
la croissance des neurones
du cerveau. L'étude de ce
processus sur des cerveaux
de synthèse pourrait déboucher
sur de futurs traitements.

que le plissement résulte d'une autre différence entre les souris et les humains : dans de nombreuses régions du cerveau, les neurones sont issus d'un ensemble particulier de précurseurs cellulaires, qui sont abondants dans notre espèce mais très rares chez la souris.

C'est aussi pourquoi de nombreuses mutations génétiques à l'origine de graves troubles neurologiques chez l'homme n'ont que peu d'effet lorsqu'elles sont transférées à des souris. Si une mutation altère le développement ou le fonctionnement d'une architecture neuronale propre au cerveau humain, ou le fonctionnement de types cellulaires présents uniquement chez les humains, étudier cette mutation chez des souris ne revêt qu'un intérêt limité. En fait, les caractéristiques uniques du cerveau humain sont peut-être l'une des raisons pour lesquelles les études réalisées sur des rongeurs n'ont pas débouché sur des thérapies efficaces pour des troubles tels que la schizophrénie, l'épilepsie ou l'autisme.

Prenant acte des différences entre le cerveau de la souris et celui de l'être humain, certains chercheurs ont poursuivi de nouvelles pistes. Ainsi, dans mon laboratoire, nous visons à cultiver, dans une boîte de Pétri, la majeure partie d'un cerveau humain à un stade précoce de son développement embryonnaire. Les structures cérébrales obtenues, qualifiées d'organoïdes, sont des sortes de minicerveaux *in vitro*. Elles sont porteuses d'espairs immenses car elles fournissent aux neurobiologistes des informations auxquelles on n'a pas accès en étudiant les rongeurs. Il devient possible d'observer, par exemple, ce qui se passe dans un minicerveau infecté par

le virus Zika, dont on sait qu'il perturbe le développement cérébral chez les fœtus de femmes infectées. Autre possibilité : suivre l'évolution d'un minicerveau créé par génie génétique de façon à ressembler à un cerveau humain atteint d'une maladie neurologique...

Nous avons commencé à travailler sur ces minicerveaux en 2012, lorsque Madeline Lancaster, à l'époque postdoctorante dans notre groupe, a conçu un moyen de reproduire dans une boîte de Pétri les processus essentiels à la formation du cerveau chez le fœtus humain, approximativement au cours des dix premières semaines du développement (voir l'encadré page 44).

Fabrication à partir de cellules souches

Notre méthode repose sur des cellules souches qui présentent une caractéristique remarquable, la pluripotence. Autrement dit, elles sont de même type que celles présentes chez le très jeune embryon, et lorsqu'on les cultive dans de bonnes conditions, elles peuvent donner naissance à n'importe quel type de tissu : nerveux, musculaire, sanguin, osseux... Chez le fœtus, ces nouvelles cellules ne conservent leur pluripotence que pendant quelques jours. Mais en utilisant des cultures spéciales en laboratoire, il est possible de les conserver dans cet état en permanence et les transformer finalement en presque n'importe quel type cellulaire souhaité.

Comment faisons-nous pousser des minicerveaux ? Nous commençons par mettre en culture des cellules dans un liquide contenant tous les nutriments nécessaires à la croissance du neuroectoderme, la partie du fœtus destinée à former le système nerveux. Lorsque les cellules s'agrègent pour former une boule nommée corps embryotaire, nous immergeons cette boule dans du Matrigel. Ce gel, produit par des cellules en culture provenant d'une tumeur du cartilage de souris, ressemble à la membrane sur laquelle reposent les cellules chez le fœtus. Le Matrigel est riche en facteurs qui à la fois stimulent la division des cellules et les empêchent de mourir. De ce fait, il fournit une charpente assez rigide pour que les cellules puissent s'y agripper, mais suffisamment malléable pour qu'elles la modifient et la déforment à leur guise.

Les résultats de ces expériences ont été impressionnants. Livrés à eux-mêmes



© ANTONIO LACERDA/epa/Corbis

dans le gel, les corps embryoides se développent en trois dimensions et forment des boules blanches de tissu ressemblant au cerveau humain embryonnaire. Exposées aux signaux chimiques appropriés qui déclenchent le développement du cerveau fœtal, les cellules souches engendrent des répliques exactes du prosencéphale, la région appelée à devenir le siège de fonctions mentales supérieures telles que la planification, le raisonnement ou la mise au point de stratégies. Cette partie du cerveau comprend des structures telles que le cortex (la surface externe et plissée) et le plexus choroïde (la région qui produit le liquide céphalorachidien).

Nous avons également observé la formation d'autres structures qui guident les cellules vers le bon emplacement dans le cerveau en développement. Les éminences ganglionnaires médianes et latérales, qui remplissent cette fonction, y contribuent en donnant naissance à des cellules qui inhibent en général l'activité neuronale (des interneurons) et à l'hippocampe, essentiel pour la formation de la mémoire.

Les cellules d'un organoïde en développement s'organisent de la même façon que celles d'un cerveau d'un fœtus humain de 8 à 10 semaines. Dans de rares cas, les organoïdes développent même de petits ceilletons, des indentations dans le tissu contenant des pigments colorés, comme ce qui se passe quand l'œil humain commence à se former. De même, comme dans

pour comprendre ce qui se passe dans les maladies psychiatriques dues à un défaut de migration des neurones.

L'idée de produire des tissus en culture a une histoire. Le développement actuel des organoïdes résulte en réalité de nombreuses années de recherches par tâtonnements, dont certaines remontent à plus d'un siècle. Déjà en 1907, le zoologiste Henry Wilson avait démontré que certains animaux simples, tels que les éponges, ont la capacité de se réassembler après avoir été dissociés en cellules individuelles – signe que chacune de leurs cellules est dotée d'un programme qui permet de reconstituer l'ensemble de l'édifice à partir de ses composants épars. Une observation qui porte en germe l'idée selon laquelle quelques cellules souches disposeraient des informations nécessaires pour reconstruire un cerveau entier.

Et dès 1939, le biologiste germano-américain Johannes Holtfreter découvrit en effet que les différentes cellules d'un embryon de grenouille, même après avoir été totalement séparées, tendent à se rencontrer et à reconstituer la forme initiale. Au cours des années 1980, cette découverte a conduit à une prolifération d'études de « réagrégation », où se formaient en laboratoire des organes animaux complexes, tels la rétine ou même le cortex, par assemblage de leurs différents types cellulaires.

Tirant avantage des premières expériences de réagrégation effectuées entre 2006 et 2010, le chercheur japonais Yoshiki Sasai (qui s'est suicidé en 2014 sur fond de scandale à la fraude scientifique touchant l'une de ses collègues) fut l'un des premiers à utiliser des cellules souches pluripotentes pour la culture de tissus du système nerveux, en particulier de rétine humaine. En fait, notre

technique d'organoïdes cérébraux a rejoint les siennes grâce aux travaux pionniers du généticien néerlandais Hans Clevers, de l'université d'Utrecht, qui a mélangé des cellules souches avec du Matrigel pour établir un système utilisable pour cultiver des tissus d'intestin, d'estomac et même de foie et de pancréas.

Au-delà des leçons tirées de ces premières études, nos travaux s'appuient sur des techniques récentes qui bouleversent de vastes pans de la recherche biomédicale.

L'une d'elles, dite de reprogrammation, a été mise au point par le lauréat du prix Nobel Shinya Yamanaka, de l'université de Kyoto. Elle consiste à transformer des cellules du corps déjà pleinement matures (qu'il s'agisse de cellules de peau ou de sang) en cellules souches pluripotentes grâce à une simple série de manipulations génétiques. On peut ensuite transformer ces cellules pluripotentes en différents types de cellules cérébrales, puis les mettre en culture pour obtenir des organoïdes. Une approche qui a l'avantage d'éviter le recours à des cellules issues d'embryons.

Les bénéfices de la reprogrammation sont immenses : vous pouvez comparer un organoïde cultivé à partir de cellules d'un patient atteint d'une anomalie génétique avec ceux d'une personne en bonne santé, afin d'identifier les causes sous-jacentes d'une maladie, car le défaut génétique présent dans les cellules du patient devrait avoir les mêmes conséquences sur l'organoïde que chez le fœtus en développement.

Percer les secrets de la microcéphalie

En fait, nous avons déjà utilisé la technique des organoïdes pour étudier la microcéphalie, une forte réduction de la taille du cerveau à la naissance. Nous avons trouvé que les organoïdes cultivés à partir de cellules d'un patient atteint de microcéphalie sont beaucoup plus petits que la normale. Comme il est possible de cultiver un nombre illimité de cellules du patient, nous pouvons désormais procéder à des analyses détaillées de la chaîne d'événements moléculaires qui conduit à la microcéphalie chez le fœtus en développement.

Cela vaut probablement aussi en grande partie pour d'autres troubles cérébraux : l'utilisation d'organoïdes cultivés à partir de cellules des patients devrait permettre aux neurobiologistes de mieux comprendre les défauts affectant le développement du cerveau qui sont à l'origine de la schizophrénie, de l'épilepsie et d'autres maladies difficiles, voire impossibles, à étudier chez l'animal.

Une autre approche consiste à fabriquer des organoïdes à partir de cellules de personnes saines. De tels minicerveaux ont déjà été fructueusement utilisés durant l'actuelle épidémie d'infection par le virus Zika, soupçonné d'être à l'origine d'une microcéphalie chez plusieurs bébés nés de femmes infectées lors de leur grossesse.

Les organoïdes cérébraux suscitent de grands espoirs, car ils fournissent des informations impossibles à obtenir avec des souris

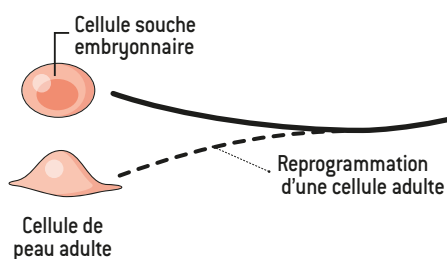
un cerveau en développement, les cellules se divisent et donnent naissance aux divers types de neurones présents chez un fœtus. Ceux-ci projettent également des axones, de longs filaments qui établissent le contact avec des cellules voisines pour former un réseau de signalisation actif. Précisons qu'avant la formation de ces réseaux, les neurones migrent d'une région vers une autre, comme ils le font chez le fœtus : dès lors, les minicerveaux en développement sont potentiellement intéressants

COMMENT CRÉER UN CERVEAU EN LABORATOIRE ?

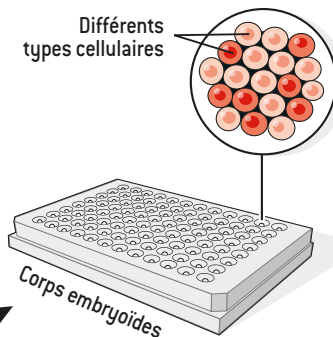
Pour créer un organoïde cérébral, ou minicerveau, les chercheurs déposent une minuscule boule de cellules souches sur un lit baigné de nutriments, où elle peut se développer. Les cellules reproduisent ensuite en grande partie le processus de développement qui se déroule chez le jeune embryon.

1 Le processus démarre avec

des cellules souches embryonnaires ou avec des cellules souches pluripotentes obtenues par reprogrammation génétique de cellules adultes (de peau, de sang, etc.). Elles sont capables de se transformer en tout type de cellule du corps.



Différents types cellulaires



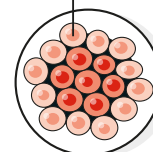
2 Jours 0 à 5

Les cellules se divisent et s'agrègent en boules appelées corps embryoides. En l'espace de trois jours, ces cellules commencent à former trois couches distinctes nommées ectoderme, mésoderme et endoderme.

3 Jours 6 à 10

Les corps embryoides reçoivent des nutriments qui les transforment en neuroectoderme, la partie du fœtus à l'origine du cerveau humain.

Neuroectoderme

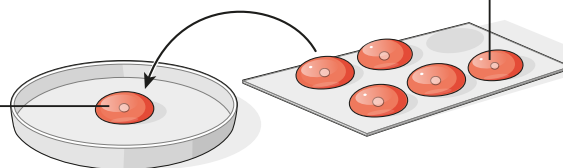
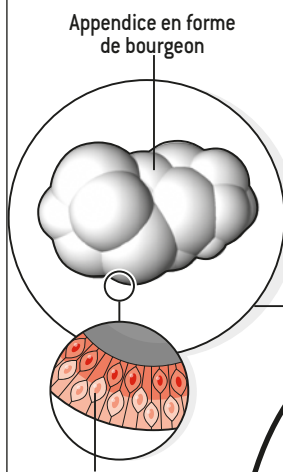


4 Jours 11 à 15

De petites boules de neuroectoderme sont incluses dans un gel qui favorise la croissance d'appendices en forme de bourgeons, d'où se développeront des structures cérébrales matures.

Gouttelette de gel

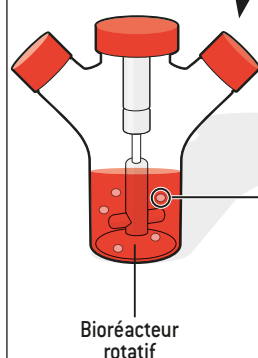
Tissu neuroectodermique



5 Jours 16 à 30

Dans un bioréacteur rotatif, les corps embryoides se développent en organoïdes cérébraux, des boules blanches de tissu cérébral qui ressemblent au prosencéphale d'un fœtus humain en développement.

Cellules en phase de maturation

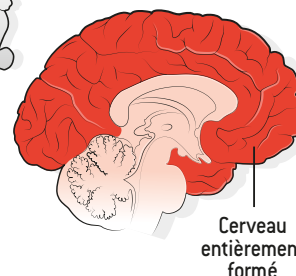
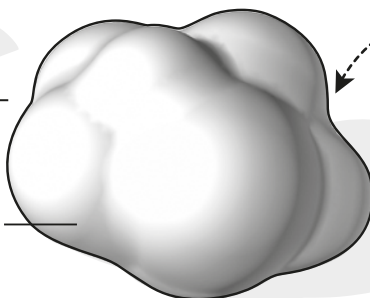


Prosencéphale d'embryon de 10 semaines

RÉSULTAT : après un mois d'incubation, les cultures présentent l'apparence du prosencéphale d'un embryon âgé de 10 semaines. Cette région du cerveau comprend le cortex (la grande structure plissée externe) et le plexus choroïde (la région qui produit le liquide céphalorachidien).

Analogie

Organoïde cérébral



De nombreuses équipes travaillant sur ce thème, d'abord au Brésil puis aux États-Unis, ont désormais établi que le virus provoque parfois une microcéphalie, lien qui serait resté hypothétique si la technique des minicerveaux n'avait pas existé. Quand des organoïdes sont infectés par le virus Zika, leurs neurones grandissent beaucoup moins que ceux d'organoïdes non infectés. Et une partie de ces neurones meurent. Les organoïdes infectés sont alors bien plus petits que les organoïdes non infectés, et leur taille similaire à celle d'organoïdes obtenus à partir de cellules de notre patient atteint de microcéphalie.

Les organoïdes seront très probablement utiles pour d'autres recherches sur le virus Zika. En cultivant un grand nombre de ces minicerveaux et en infectant chacun d'eux avec une souche virale différente, on pourrait comprendre pourquoi le virus provoque une microcéphalie dans certaines zones géographiques et non dans d'autres. Grâce aux minicerveaux, on pourrait également tenter de savoir pourquoi certaines personnes développent une microcéphalie après une exposition au virus Zika, et non d'autres. Les organoïdes serviront aussi, espère-t-on, à identifier le site d'arrimage – le « récepteur » – utilisé par le virus pour accéder à l'intérieur des cellules et ils seront peut-être d'une importance capitale pour tester de potentiels médicaments contre le virus Zika, avant de les utiliser dans des études cliniques menées sur des patients.

D'autres applications sont envisageables: en introduisant dans les cellules des organoïdes des mutations suspectées de causer une maladie, on pourra vérifier directement si les défauts génétiques entraînent effectivement l'apparition de certains signes cellulaires de la maladie. À terme, les chercheurs pourront évaluer si, en réparant ces mutations, on obtiendrait des organoïdes sains – auquel cas ces travaux pourraient aboutir à de nouveaux traitements.

Les neurobiologistes sont impatients d'explorer encore d'autres applications de la technique des minicerveaux, par exemple la mise au point de médicaments. En testant l'action d'une nouvelle molécule sur le tissu cérébral, il ne sera plus nécessaire de pratiquer des tests sur des animaux, ce qui réduira les coûts de développement de médicaments.

Autre avantage: en identifiant des effets indésirables sur le développement

du cerveau humain, on contribuera à ce que des composés thérapeutiques potentiellement nocifs pendant la grossesse ne soient jamais délivrés à une femme enceinte. Si l'on avait testé de cette façon le thalidomide, médicament qui perturbe le développement du cerveau au début de la grossesse et provoque des malformations congénitales, ce composé n'aurait probablement pas été prescrit comme antinauséeux à la fin des années 1950 et pendant les années 1960, ni provoqué des séquelles lourdes sur des milliers de fœtus. Et probablement en aurait-il été de même de la dépakine, l'antiépileptique au cœur de l'actualité qui, pris au cours de la grossesse, entraînerait des malformations et retards mentaux chez le nouveau-né.

Des minicerveaux mi-homme, mi-singe...

Signalons enfin que les organoïdes sont en passe de devenir un précieux outil pour les biologistes de l'évolution. Grâce à eux, on pourrait identifier les gènes responsables de la taille du cerveau humain, très supérieure à celle du cerveau d'autres primates. La comparaison du génome humain avec celui des simiens a d'ores et déjà permis d'identifier des gènes susceptibles d'être impliqués dans des fonctions cognitives telles que le langage. Le fonctionnement de ces gènes reste en grande partie incompris, mais aujourd'hui les scientifiques arrivent à introduire des gènes de singe dans des organoïdes humains pour déterminer leur impact sur le développement du cerveau. Ou inversement: insérer des gènes, voire des régions entières d'un génome humain, dans un organoïde de singe pour le faire fonctionner d'une façon plus semblable à un minicerveau humain...

L'idée de cultiver un cerveau humain dans une boîte de Pétri peut en inquiéter certains, et cela se comprend. Comment ne pas songer au film *Matrix*, où des cerveaux cultivés en laboratoire développent des pensées, voire des personnalités? Il faut revenir à la science pour faire la part du réel et du fantasme. La probabilité qu'un cerveau produit en laboratoire développe un esprit est nulle. Un organoïde n'est pas un « humanoïde » dans un pot et n'en sera pas un dans un futur proche. En effet, tout être conscient doit être capable de traiter des informations provenant

Un minicerveau de 4 millimètres

C'est l'équivalent d'un cerveau de fœtus âgé de 9 semaines. La durée de vie de ces organoïdes cérébraux peut atteindre 10 à 15 mois et des chercheurs ont réussi à y reproduire en accéléré des symptômes de la maladie d'Alzheimer.



Shinya Yamanaka

Ce biologiste japonais a reçu le prix Nobel en 2012 pour ses travaux sur les cellules souches. Il a réussi à transformer des cellules matures du corps (peau ou sang) en cellules souches pluripotentes, c'est-à-dire aptes à donner naissance à divers types cellulaires différenciés, dont les neurones. Ces principes servent aujourd'hui à créer des minicerveaux en laboratoire.

de ses sens pour être à même de forger un modèle mental, interne, de la réalité. Les minicerveaux ne sont capables ni de voir ni d'entendre, et sont dépourvus de toute entrée sensorielle. Même si nous parvenions à les connecter à un appareil photographique et à un microphone, il faudrait que les informations visuelles et auditives entrantes soient traduites en une forme que ces cellules cérébrales en boîte de Pétri puissent comprendre – et, en l'état actuel des connaissances, la réalisation de cette traduction représente un défi technique insurmontable.

Autrement dit, ces craintes, quoique légitimes, sont scientifiquement infondées. Les organoïdes ne sont pas des cerveaux fonctionnels, ce sont seulement des morceaux de tissu vivant qui imitent le fonctionnement moléculaire et cellulaire du cerveau à des niveaux de détail impressionnants. Ils ressemblent à des pièces de tissu retirées lors d'un acte de chirurgie du cerveau, et non à des êtres conscients.

Pour autant, la culture d'organoïdes pose indéniablement certains problèmes éthiques et juridiques. Tous les minicerveaux sont issus de cellules prélevées chez des personnes qui ont certains droits. En tant que tels, ces travaux réalisés en laboratoire doivent être conformes aux mêmes règles légales et éthiques applicables par exemple aux échantillons prélevés chez des patients dans tout pays industriel. Les patients doivent naturellement donner leur autorisation avant que leurs cellules puissent être utilisées en laboratoire. Les mêmes règles s'appliquent aux organoïdes. Cependant, même lorsque les bénéfices sont clairement expliqués, au début les donneurs peuvent ne pas être à l'aise avec l'idée que leurs cellules sont mises en culture pour former des structures de type cérébral.

Compte tenu de ces différents arguments, il semble tout de même que les bénéfices de cette technologie cellulaire priment sur tout éventuel inconvénient. Les organoïdes cérébraux ont conduit à des expériences médicales et toxicologiques réalistes et performantes menées sur du tissu humain, sans avoir besoin de recourir à l'expérimentation animale. D'autres chercheurs et moi-même souhaitons néanmoins les améliorer.

Par exemple, la génération actuelle de minicerveaux est dépourvue de vaisseaux sanguins. Cela ne pose pas de problème

durant les premiers stades du développement de ces organes, mais au bout d'un certain temps les cellules commencent à mourir par manque d'oxygène et de nutriments. En théorie, il devrait être possible de produire des vaisseaux sanguins, que ce soit à l'aide de nouvelles techniques d'impression 3D, ou en les cultivant à partir de cellules souches. Les chercheurs savent que les vaisseaux sanguins se développent vers l'intérieur du cerveau, un processus qu'il devrait être possible de reproduire en culture tridimensionnelle.

À quand des cerveaux grandeur nature ?

Un autre défi consiste à créer des organoïdes qui, comme le cerveau réel, présentent des axes de symétrie antéropostérieure, supéro-inférieure et latérale. Autrement dit, deux hémisphères en miroir l'un de l'autre, et un aspect différencié entre l'avant et l'arrière, et entre le dessus et le dessous.

Pour l'instant, contrairement à ce que l'on observe chez un embryon réel, les organoïdes sont dépourvus d'axes de symétrie antéropostérieure et supéro-inférieure. De ce fait, ils se développent de façon aléatoire, de sorte que leurs diverses parties individuelles présentent différentes orientations. Dans le cerveau en développement, des systèmes complexes de signalisation impriment au cerveau son sens du haut et du bas, et ces mêmes composés chimiques peuvent finalement en faire autant pour les organoïdes. Des méthodes biotechnologiques modernes permettent d'obtenir des cultures de tissus qui contiennent les composés chimiques nécessaires pour stimuler la croissance cellulaire pendant le développement. Ces techniques pourraient conduire à la formation d'organoïdes présentant un cerveau antérieur à l'une des extrémités et un cerveau postérieur à l'autre.

Nous recherchons actuellement les moyens de repousser ces frontières. D'ores et déjà, la capacité de produire certaines parties d'un cerveau et de travailler sur un échantillon vivant a ouvert un chapitre nouveau de la recherche biologique : nous disposons désormais de systèmes *in vitro* beaucoup plus réalistes qu'auparavant, et parfois même d'une alternative raisonnable à l'utilisation d'animaux. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

I. Kelava et M. A. Lancaster, Dishing out mini-brains : Current progress and future prospects in brain organoid research, *Developmental Biology*, vol. 420(2), pp. 199-209, 2016.

M. A. Lancaster et J. A. Knoblich, Organogenesis in a dish : Modeling development and disease using organoid technologies, *Science*, vol. 345, p. 283, 2014.

M. A. Lancaster et J. A. Knoblich, Generation of cerebral organoids from human pluripotent stem cells, *Nature Protocols*, vol. 9, pp. 2329-2340, 2014.

Dans quelle société souhaitons-nous vivre ?

Les algorithmes sont
probablement
le premier outil
à la mesure
de nos aspirations.

Cessons de les subir,
en cherchant
à les comprendre.

Serge Abiteboul et Gilles Dowek



192 p. - 17 €

Retrouvez toutes nos nouveautés sur notre site
www.editions-lepommier.fr

