

Comment préparer des cellules pour fabriquer des clones transgéniques

Des séquences d'ADN issues d'une brebis et d'un être humain sont combinées, puis injectées dans des cellules de mouton qui sont utilisées comme donneuses de noyaux.

Séquence d'ADN d'un gène codant une protéine humaine du sang

ADN de cellule mammaire de brebis

Keith Kasnot

conserve que les cellules qui ont incorporé le gène de résistance... ainsi que le gène du facteur IX. La proportion d'embryons qui se sont développés correctement après le transfert nucléaire a été voisine de celle obtenue avec la technique classique de micro-injection.

La première brebis transgénique produite de cette façon, Polly, naquit pendant l'été 1997. Polly et d'autres clones transgéniques sécrètent le facteur IX humain dans leur lait. Quand les techniques de prélèvement des ovules auront été améliorées, on pourra modifier génétiquement n'importe quel mammifère et cloner des animaux qui auront tous les mêmes gènes supplémentaires.

Récemment encore, la seule façon de s'assurer qu'un gène ajouté au génome d'un mammifère entraînait bien la production de la protéine qu'il codait dans le lait était de faire l'expérience sur des souris femelles dont on analysait le lait. On pourrait remplacer cette procédure par des expériences avec des cellules de glande mammaire, utilisées comme cellules donneuses : on évaluerait directement si des cellules mammaires cultivées produisent la protéine intéressante, ce qui accélérerait la détermination des cellules ayant incorporé les fragments d'ADN intéressants et capables de synthétiser la protéine thérapeutique.

Le clonage de mammifères a bien d'autres applications possibles. Notamment, on étudie la production d'organes d'animaux génétiquement modifiés qui pourraient être transplantés sur l'homme. Chaque année, des milliers de personnes meurent en attente d'une greffe de cœur, de foie ou de rein. Toutefois, les organes de porc

«normal» sont rapidement détruits par les réactions immunitaires quand ils sont greffés à un malade : des protéines de surface des cellules de porc sont reconnues par le système immunitaire, parce qu'elles sont modifiées par une enzyme, l'alpha-galactosyl transférase. Ainsi, un organe d'un porc que l'on aurait génétiquement modifié pour qu'il ne synthétise pas cette enzyme serait mieux toléré (à condition, toutefois, d'administrer au greffé des médicaments qui suppriment les réactions immunitaires résiduelles, moins intenses). En réalité, les cellules de porc portent, en surface, plusieurs antigènes spécifiques (de l'ordre de quelques dizaines). Les mécanismes de rejet des xenogreffes sont multiples, et l'on devra agir sur plusieurs gènes du porc pour assurer une tolérance satisfaisante du système immunitaire du receveur humain.

Les applications médicales du clonage

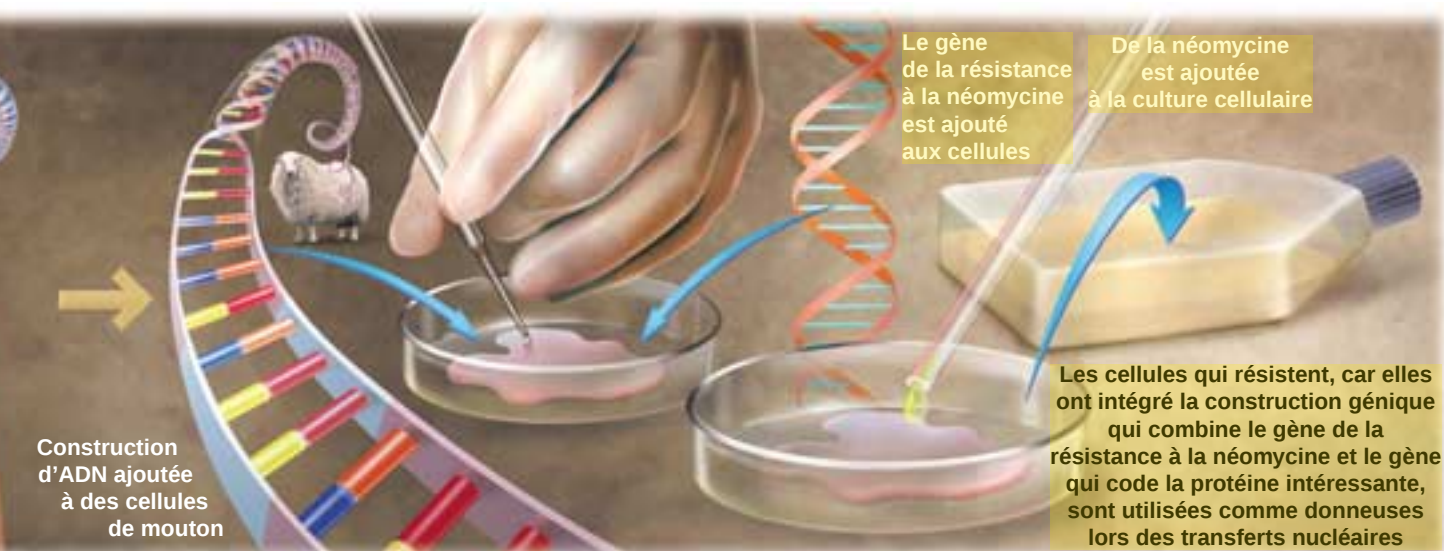
Par le clonage, on espère aussi produire rapidement des animaux qui auront des anomalies génétiques identiques à celles qui engendrent certaines maladies humaines, telle la mucoviscidose. Bien que l'on ait obtenu quelques informations sur la maladie en étudiant des souris, les gènes de la mucoviscidose diffèrent notablement de la souris à l'homme. Les moutons seraient plus intéressants, car leurs poumons ressemblent aux poumons humains. En outre, comme les moutons vivent beaucoup plus longtemps que les souris, on pourrait mieux évaluer les traitements à long terme.

La création d'animaux que l'on fait naître avec des maladies soulève des questions éthiques, mais peut-on refuser ces recherches qui visent à guérir des maladies très graves? Ainsi, à l'aide de tels animaux modifiés génétiquement, on étudierait la maladie de Parkinson, le diabète ou la dystrophie musculaire. Aujourd'hui, aucune de ces maladies n'a de traitement parfaitement efficace. Dans les trois cas, un mécanisme pathologique détruit des cellules vitales, qui sont incapables de se réparer ou de se renouveler. On les remplace en prélevant des cellules au malade et en les faisant se multiplier en culture, en injectant des cellules de donneurs humains, voire en greffant des cellules prélevées sur un animal.

On devra prendre garde que les cellules transférées ne transmettent aucune nouvelle maladie et qu'elles correspondent bien aux besoins physiologiques du receveur ; simultanément, on devra apprendre à mieux juguler les réactions immunitaires des receveurs. Des animaux clonés dont les modifications génétiques réduiraient notamment les réactions immunitaires du receveur représenteraient une réserve inépuisable de cellules.

Par clonage, on pourrait également obtenir des animaux dépourvus du gène du prion (l'agent responsable des encéphalopathies spongiformes bovines, ou maladie de la vache folle). Comme de nombreux médicaments contiennent de la gélatine ou d'autres produits d'origine bovine, on éviterait tout risque de contamination par des prions provenant d'animaux infectés.

Cette technique pourrait également réduire la transmission des maladies



génétiques. Aujourd'hui, on cherche à lutter contre ces maladies en remplaçant les gènes défectueux dans toutes les cellules où ces gènes sont indispensables, mais on sait que, même correctement traités, les malades transmettent les gènes anormaux à leur descendance. On éviterait cette transmission si l'on traitait les embryons par la thérapie génique et si l'on transférait les noyaux de cellules embryonnaires modifiées dans des ovules.

Les cellules souches humaines

Parmi les projets les plus ambitieux, certains biologistes prévoient de produire des cellules de «donneur humain universel». Aujourd'hui, on sait isoler des cellules souches non différenciées de tout jeunes embryons de souris et, tout récemment, on a réussi à cultiver des cellules souches embryonnaires humaines ; ces cellules souches sont à l'origine de tous les tissus des animaux adultes. Quelques équipes cherchent maintenant à maîtriser la différenciation de ces cellules souches en culture, pour obtenir, à la demande, des cellules capables de réparer des tissus malades ou de les remplacer.

On préparerait des cellules souches adaptées à un malade particulier en créant un embryon par transfert nucléaire, avec une cellule du patient (la cellule donneuse) et un ovule humain (la cellule receveuse). On laisserait l'embryon se développer pendant quelques jours seulement, jusqu'au stade où l'on prélèverait des cellules souches qui seraient cultivées. À ce stade, les cellules embryonnaires qui ne sont que quelques

centaines n'ont pas encore commencé à se différencier, et le système nerveux n'a pas commencé à se développer : l'embryon n'a aucune perception. Ces cellules embryonnaires serviraient au traitement de diverses maladies graves dues à des lésions cellulaires (des maladies déjà mentionnées telles que la maladie de Parkinson ou le diabète), mais aussi, peut-être, du SIDA.

Cette possibilité de préparer des embryons humains pour en utiliser les cellules choque certaines personnes, car ces embryons ont la potentialité de devenir des personnes. Je respecte le point de vue de ceux qui considèrent que la vie est sacrée dès la conception, mais je signale que l'embryon est un ensemble de cellules qui ne devient pas immédiatement un être sensible : ce n'est pas une personne. En Grande-Bretagne, une commission d'éthique a commencé un vaste sondage d'opinion avant de prendre une position officielle face à la question du clonage.

Techniquement, comme la création d'un embryon pour chaque patient serait une solution très onéreuse, il serait plus intéressant d'établir des lignées stables de cellules souches embryonnaires humaines, à partir d'embryons clonés. On déclencherait la différenciation de ces cellules selon les besoins. De telles cellules ne seraient pas parfaitement adaptées à chaque receveur, mais les réactions immunitaires resteraient maîtrisables si l'on supprimait certaines molécules qui marquent le soi. Dans un avenir plus lointain, les biologistes parviendront peut-être à mettre au point des méthodes pour fabriquer des cellules souches génétiquement adaptées à chaque patient en les «dédiérenciant» directement, c'est-à-dire en leur redonnant les caractéristiques des cellules embryonnaires, sans avoir à passer par un embryon.

Une autre question éthique est également posée : est-il acceptable de cloner une personne, de remplacer un

Et maintenant, des souris clonées

Ryuzo Yanagimachi et ses collègues de l'Université d'Honolulu ont récemment réussi à cloner des souris en transférant des noyaux de cellules donneuses – et non pas des cellules entières – dans des ovules. L'équipe a prélevé des noyaux de cellules qui entourent les ovaires, lesquelles sont naturellement quiescentes. À ma connaissance, personne n'a obtenu une descendance à partir de cellules différenciées qui n'étaient pas quiescentes.



La mère porteuse (au centre) est entourée de sa progéniture clonée à partir d'un noyau donneur.