

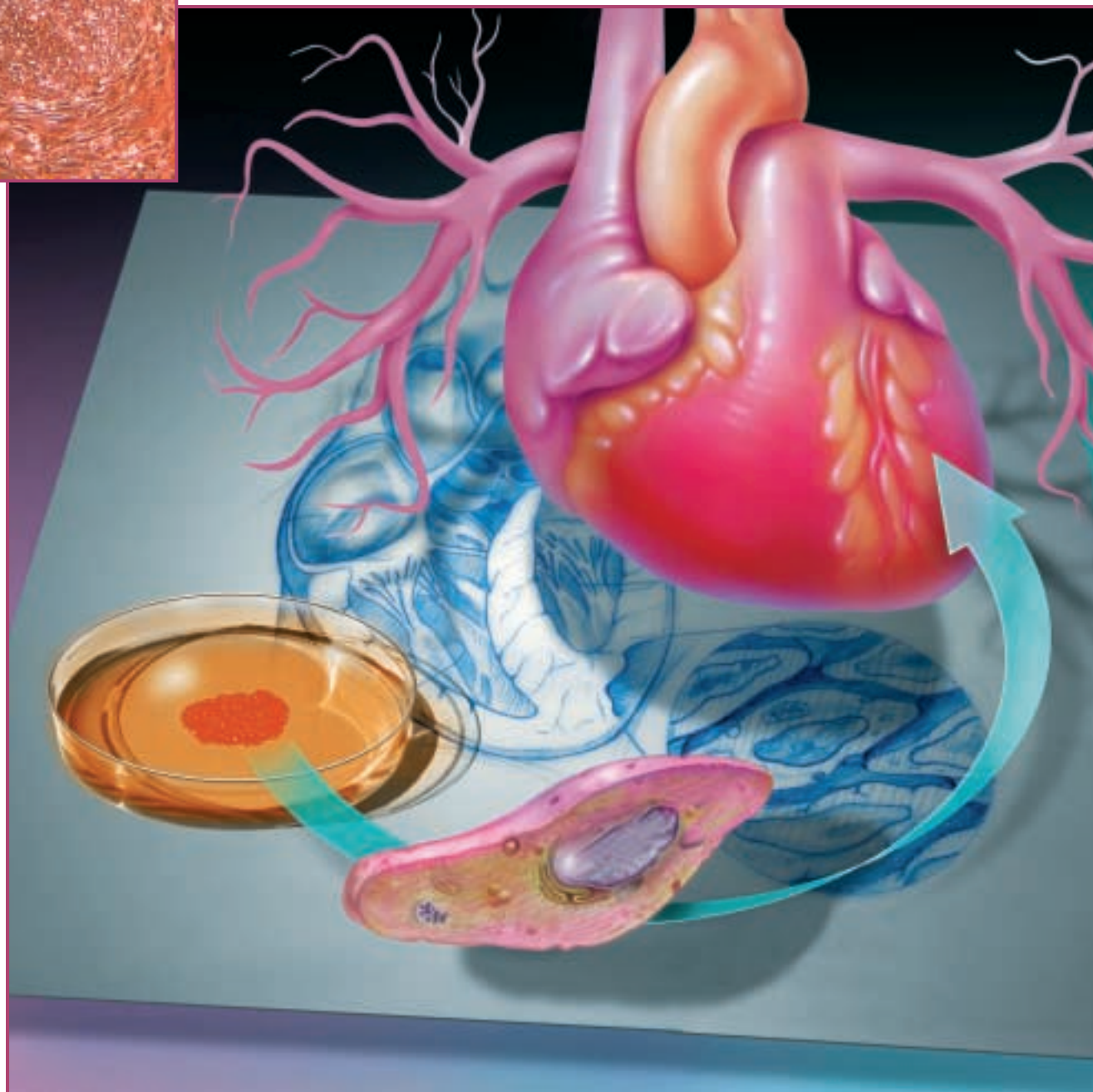
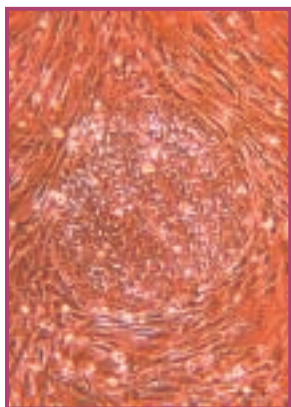
Avant que des cellules souches embryonnaires servent à des fins thérapeutiques, de nombreux problèmes devront encore être résolus. On devra, par exemple, découvrir les signaux qui déterminent la différenciation des cellules souches embryonnaires en un type de cellules spécifiques. L'essentiel de ce que l'on sait aujourd'hui en ce domaine est issu d'études menées sur des cellules

souches d'embryons de souris, les premières que l'on a isolées.

En 1981, des biologistes ont obtenu de telles cellules à partir d'embryons de souris parvenus au stade d'une centaine de cellules. Les embryons sont alors au stade blastocyste : ils forment une sphère creuse de cellules. La paroi interne d'un blastocyste – à peine plus large qu'un cil – présente un épaississement nommé masse cellulaire interne. Dans l'utérus, cette dernière formerait tout le fœtus, les membranes fœtales et l'amnios (la

membrane contenant l'embryon et le liquide amniotique).

Quand les blastocystes de souris sont cultivés dans une boîte de Pétri, la couche externe se rompt rapidement, et des cellules non différenciées de la masse cellulaire interne forment un amas de cellules souches embryonnaires. Celles-ci se multiplient pendant longtemps, en restant indifférenciées. Pourtant, quand on les injecte dans un blastocyste de souris, elles réagissent à des stimulus physiologiques ; les cellules différenciées issues de ces cellules



Création : Cynthia Turner. En haut : James A. Thomson, University of Wisconsin

1. LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES humaines sont désormais obtenues en culture (l'amas central dans le cartouche du haut) ; dans cette boîte de culture, elles se sont développées sur une couche de cellules nourricières de souris. Les biologistes

envisagent de cultiver de telles cellules issues de tout jeunes embryons humains, afin de produire des cellules différenciées, voire des tissus, qui seraient utilisés pour la réparation d'organes endommagés, par exemple du cœur après un infarctus.

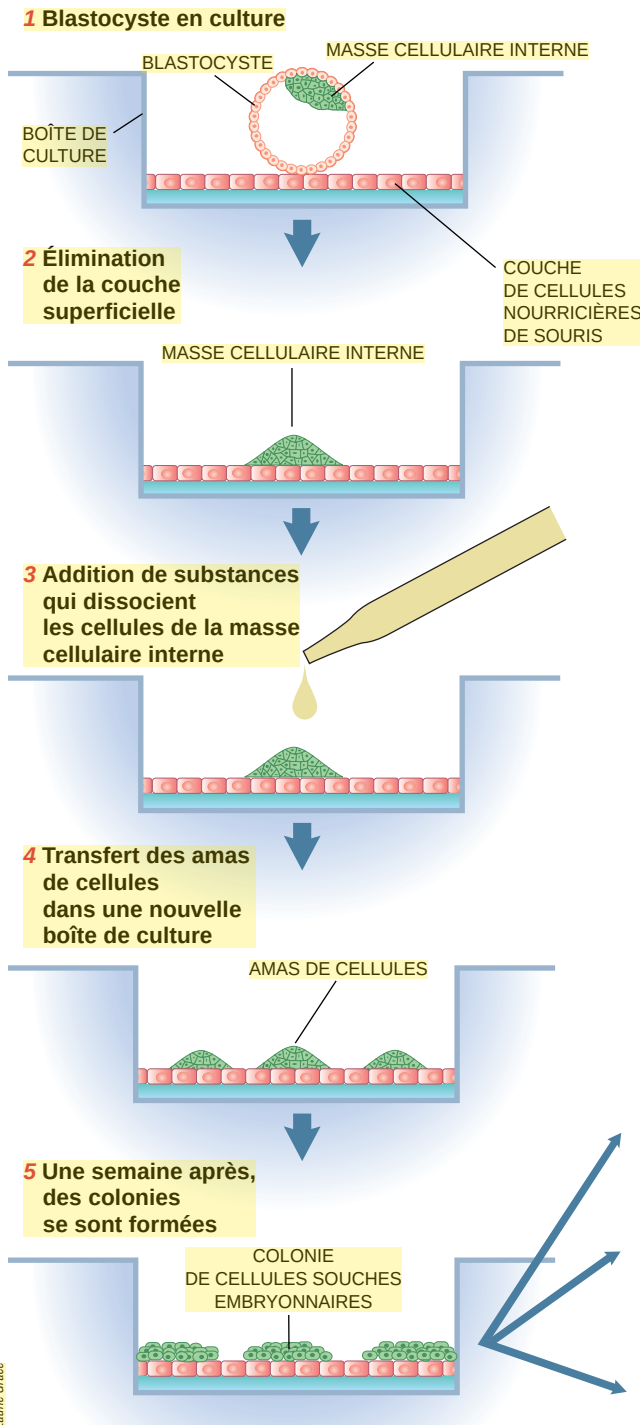
souches sont présentes dans la plupart des tissus de l'embryon. On dit que les cellules souches embryonnaires sont pluripotentes, ce qui signifie étymologiquement qu'elles ont de nombreuses potentialités. On attribue parfois – à tort – aux cellules souches embryonnaires de souris le qualificatif de totipotentes, ce qui sous-entend qu'elles peuvent former tous les tissus, mais elles ne sont pas à l'origine du placenta. Ainsi, les cellules souches embryonnaires ont de nombreux points

communs avec les cellules de la masse cellulaire interne, à l'origine de toutes les cellules de l'organisme, mais elles ne sont pas identiques : en culture, d'infimes modifications limitent un peu leur potentialité.

En testant différentes conditions de culture, les biologistes ont trouvé qu'en l'absence d'un composé essentiel, le facteur inhibiteur de la leucémie, le LIF, les cellules commencent à se différencier de façon imprévisible. De surcroît, l'éventail des types cellulaires qui se

forment alors est beaucoup plus restreint que celui qui est obtenu quand les cellules sont injectées dans un blastocyste, probablement parce que le milieu de culture est dépourvu de certaines substances biologiques indispensables et présentes seulement dans l'embryon. On s'est alors demandé comment reproduire artificiellement les conditions présentes dans un embryon.

Les progrès ont été rapides. Gerard Bain, David Gottlieb et leurs collègues



Yorgos Nikas, Hammersmith Hospital, Londres

2. POUR OBTENIR DES CELLULES SOUCHES embryonnaires humaines (ci-contre, étapes 1 à 5), on laisse se développer un tout jeune embryon, nommé blastocyste. On a ouvert celui qui a été photographié (ci-dessus), afin d'observer la masse cellulaire interne. Des cellules issues de cellules souches embryonnaires seront peut-être un jour administrées à des personnes malades (ci-dessous, étapes 6 et 7).

de l'Université de médecine de Washington ont montré que des cellules souches embryonnaires de souris se différencient en neurones quand on les traite par de l'acide rétinolique (un dérivé de la vitamine A). Cette substance naturelle semble activer un ensemble de gènes spécifiques des neurones et inhiber les gènes qui s'expriment dans des cellules qui se différencient en d'autres types.

De même, certains facteurs de croissance stimulent les cellules issues de cellules souches embryonnaires et leur font engendrer divers types de cellules du sang. Les cellules souches embryonnaires pourraient même engendrer certains tissus sans traitement particulier. Quand je regarde au microscope des cultures de cellules souches embryonnaires, je suis toujours stupéfait de voir des amas se différencier spontanément, à un rythme rapide et régulier. Les biologistes pourraient laisser ces transformations se produire, puis sélectionner les types cellulaires voulus et les laisser se multiplier.

C'est précisément ce qu'ont fait Loren Field et ses collègues de la Faculté de médecine de l'Indiana, qui ont obtenu une culture cellulaire où plus de 99 pour cent des cellules se différenciaient spontanément en cellules cardiaques.

Dans les cellules souches embryonnaires de souris qu'ils étudiaient, ils avaient introduit un gène de résistance à un antibiotique, conçu pour ne s'exprimer que dans les cellules cardiaques. Après avoir laissé les cellules se différencier et après les avoir exposées à une dose notable d'antibiotique (toutes les cellules qui ne portaient pas le gène de résistance à l'antibiotique ont été détruites), l'équipe de L. Field a recueilli des cellules cardiaques quasi pures. Transplantées dans des cœurs de souris adultes, les cellules cardiaques greffées sont restées viables pendant sept semaines.

De même, au cours d'une autre expérience, des cellules souches embryonnaires transplantées dans le cerveau de souris adultes se sont différenciées en neurones. Beaucoup des cellules greffées prenaient une forme de neurone, et certaines produisaient une enzyme nécessaire à la synthèse de la dopamine (le neurotransmetteur produit en grande quantité dans les neurones dopaminergiques). D'autres cellules transplantées ont synthétisé une substance spécifique d'une autre classe

de neurones. De plus, les cellules greffées avaient des prolongements qui ressemblaient aux axones, ces longues ramifications des neurones qui transmettent les signaux électriques jusque dans les tissus environnants. Ces cellules greffées ont un aspect de neurone, mais on n'a pas encore vérifié qu'elles fonctionnent comme des neurones. On ignore aussi quel est le facteur de croissance de souris (s'il en existe un) qui stimule la différenciation des

cellules transplantées en neurones. On ne comprend pas encore, non plus, pourquoi des cellules qui ressemblent à des neurones se développent aussi quand les cellules sont greffées à proximité d'un rein.

La culture de cellules souches est plus difficile avec les embryons de primates qu'avec les embryons de souris. La couche cellulaire externe d'un blastocyste de primate ne se rompt pas aussi facilement en culture que chez

Éthique et cellules embryonnaires

On ne pourra utiliser les cellules souches embryonnaires que si la société soutient cette recherche. Beaucoup considèrent que la manipulation d'embryons humains, même aux tout premiers stades du développement (entre la fécondation et le stade blastocyste, qui correspond à une centaine de cellules), pose des questions éthiques, car ces embryons, replacés dans un utérus, se développeraient en êtres humains. En 1994, un conseil américain d'experts a déclaré que la recherche sur l'embryon, y compris sur la formation et sur l'étude des cellules souches embryonnaires humaines, était justifiée d'un point de vue éthique et que des fonds devaient être alloués.

Toutefois, le Congrès américain a refusé de payer les recherches sur les embryons humains. Les travaux de J. Thomson et de J. Gearhart mentionnés dans l'article, ainsi que nos propres travaux, ont tous été financés par les Laboratoires *Geront*. Certains pays, notamment le Royaume-Uni, ont décidé que la recherche sur les embryons humains méritait d'être soutenue financièrement par le gouvernement ; d'autres, telles la France et l'Allemagne, en ont décidé autrement.

Comme la plupart de mes confrères, je considère que la recherche sur les embryons humains est une activité scientifique légitime, en raison de son immense potentiel médical, à condition, naturellement, d'obtenir le consentement éclairé des donneurs du matériel humain utilisé à des fins de recherche. Aujourd'hui, on fabrique couramment des embryons *in vitro* pour traiter la stérilité ; ceux qui ne sont pas implantés *in utero* sont détruits, ou destinés à la recherche.

En revanche, le transfert d'embryons expérimentaux dans un utérus obéit à des règles éthiques très différentes, car la réimplantation active les mécanismes de développement. Toute manipulation sur un embryon destiné à se développer doit être inoffensive et réalisée au bénéfice de l'être humain qui en résultera.

À l'évidence, le clonage des êtres humains ne satisferait pas ces exigences et, à mon avis, il n'y parviendra jamais. C'est pourquoi j'ai proposé un moratoire sur le clonage des humains à des fins de reproduction : il a été approuvé par la majorité des scientifiques américains concernés.

Au début de l'année, l'Institut de la santé américain, le NIH, a annoncé qu'il soutiendrait les travaux de recherche sur les lignées de cellules souches embryonnaires. En effet, les cellules souches embryonnaires ne sont pas équivalentes à un embryon : pour que ces cellules se développent dans un tube à essais, on doit enlever la couche cellulaire externe des blastocystes utilisés comme sources de cellules. Or les cellules retirées sont indispensables au développement du placenta, qui nourrit l'embryon, puis le fœtus, et le protège de tout rejet par le système immunitaire de la mère. Une fois les cellules externes éliminées, les cellules internes restantes ne pourraient pas se développer dans un utérus. Les cellules souches embryonnaires représentent une source de cellules différenciées et de tissus extrêmement utiles sur le plan médical, et ne soulèvent pas les questions que poserait l'utilisation d'un embryon intact.



Embryon humain, cinq jours après la fécondation.

Jason Burns, Phototake