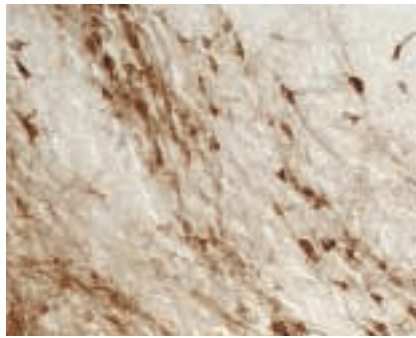
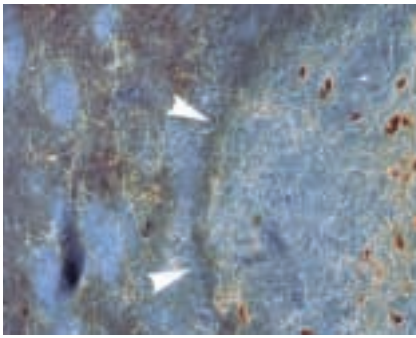




3. DES CELLULES qui ressemblent à des neurones (en marron et en doré, à gauche) apparaissent quand des cellules souches embryonnaires de souris sont placées dans un cerveau de souris (arrière-plan bleuté). Ces cellules ont de nombreuses caractéristiques des neurones : elles ont des prolongements vers le tissu environnant (flèches) qui ressemblent à des axones, et elles produisent une enzyme (en marron, à droite) que synthétisent certains neurones.

La recherche sur les embryons humains

Aujourd'hui, en France, les lois de bioéthique interdisent les recherches sur les embryons humains précoces. Ces lois doivent être révisées prochainement et des réflexions sont d'ores et déjà organisées par le ministère de l'Éducation et de la Recherche et par l'INSERM afin d'évaluer si cette interdiction doit être levée. De ces discussions préliminaires, il ressort que l'utilisation d'embryons humains très précoces ou de cellules souches embryonnaires humaines serait justifiée pour diverses raisons, notamment pour l'amélioration des procédures d'assistance médicale à la procréation : on étudierait comment améliorer les conditions de culture des embryons et l'évaluation de la qualité des embryons à implanter ; on pourrait suivre plus méthodiquement les résultats de la fécondation avec des gamètes immatures (des précurseurs des spermatozoïdes). N'oublions pas que les résultats obtenus sur l'animal ne sont pas toujours extrapolables à l'homme.

Sur un plan plus fondamental, on pourrait étudier les mécanismes moléculaires mis en jeu aux premiers stades du développement humain, découvrant peut-être ainsi les causes de certaines maladies génétiques ou anomalies chromosomiques. On chercherait surtout comment déclencher «à volonté» la différenciation de cellules souches embryonnaires en lignées de cellules de peau, de muscle, de cartilage, de neurones ou encore de cellules sanguines, utilisables en thérapie cellulaire et génique.

Les embryons pouvant être l'objet de recherches seraient des embryons surnuméraires pour lesquels il n'existe plus de projet parental : lors d'une tentative de fécondation *in vitro*, plusieurs ovules sont prélevés et fécondés, mais seuls un, voire deux, sont réimplantés, les autres étant congelés et conservés. Quand les «parents» ne veulent plus d'autres enfants, les embryons sont détruits au bout de cinq ans. Si les futures lois de bioéthique vont dans le sens souhaités par les chercheurs, ces embryons pourraient être utilisés.

D'autres embryons pourraient être issus de recherches sur les gamètes ou encore (mais sur ce point les avis divergent) être produits à des fins de recherche : selon les partisans de cette possibilité, la qualité des embryons ainsi obtenus serait meilleure que celle des embryons surnuméraires issus de la fécondation *in vitro*, puisque ceux qui restent disponibles ont été écartés lors de la sélection des embryons destinés à être réimplantés.

Biologistes, médecins, juristes, spécialistes de la bioéthique s'accordent à penser que de telles recherches pourraient être menées sous réserve d'un avis favorable émis par la Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et de diagnostic prénatal, à condition que les parents aient donné leur accord, et que les embryons manipulés ne soient en aucune façon réimplantés chez une femme. Il nous reste quelques mois à attendre la décision des sages.

Bruno PÉAULT, INSERM U 506

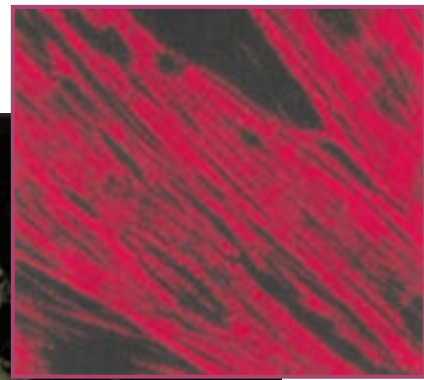
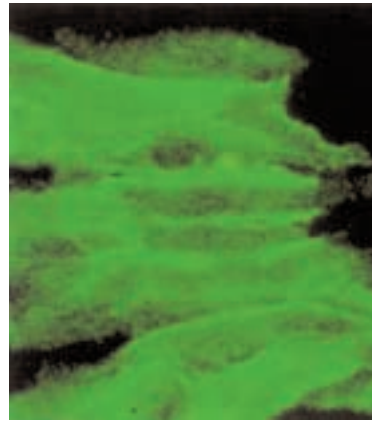
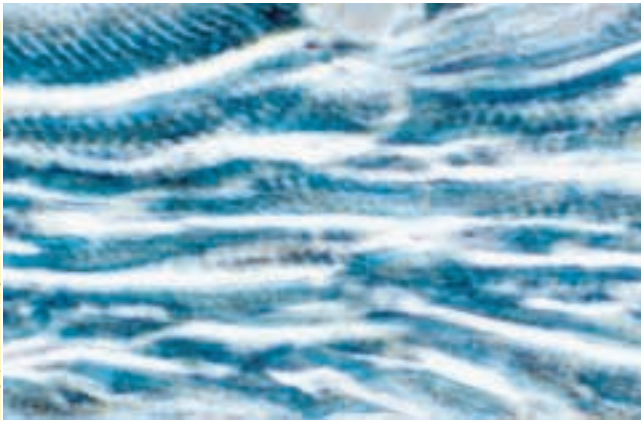
la souris, et on doit l'enlever, sinon les cellules de la masse cellulaire interne meurent. Toutefois, on espère des progrès analogues ; on saura sans doute bientôt faire produire au moins des cellules sanguines, des cellules cardiaques et des neurones. On espère aussi obtenir d'autres types cellulaires, utiles en médecine : à l'aide de cellules d'îlots de Langerhans du pancréas, on traitera le diabète ; à l'aide de fibroblastes, on soignera les brûlures et les lésions cutanées ; à l'aide de chondrocytes, on régénérera le cartilage perdu au cours de l'arthrite ; à l'aide de cellules endothéliales, on réparera les vaisseaux sanguins endommagés par l'athérosclérose.

Malheureusement, les cellules souches embryonnaires ont aussi des inconvénients : quand elles sont injectées à des souris adultes, elles forment un amas de différents types cellulaires, analogue à une tumeur, ou tératome. Avant de les utiliser à des fins thérapeutiques, on devra s'assurer qu'elles sont toutes différenciées et incapables de proliférer en un tissu indésirable. Une purification rigoureuse sera indispensable.

Les cellules obtenues par J. Gearhart à partir d'ovaires et de testicules en développement sont également prometteuses. Ces cellules germinales embryonnaires proviennent des précurseurs des spermatozoïdes et des ovules. J. Gearhart a montré que ce sont aussi des cellules pluripotentes : dans une boîte de Pétri, elles engendrent des cellules caractéristiques des différentes couches de l'embryon. Aujourd'hui, on ignore le devenir des cellules germinales embryonnaires injectées sous la peau d'une souris, et leur capacité à former un tissu.

Des cellules sur mesure

Toutes les cellules différenciées mentionnées seront probablement utilisées sous forme de cellules isolées à des fins thérapeutiques ; pour être efficaces, elles n'ont pas à s'organiser en un tissu de structure bien définie. Heureusement, car la formation d'un organe est un mécanisme tridimensionnel complexe. En général, les organes résultent d'interactions entre des tissus embryonnaires provenant de deux couches distinctes : les poumons, par exemple, se forment lorsque des cellules issues du mésoderme interagissent avec des cellules de l'endoderme qui donneront le tube digestif. L'interaction stimule



4. LA MYOSINE, une protéine essentiellement présente dans les muscles, apparaît en rouge dans des cellules dérivées de cellules souches embryonnaires de souris (en haut, à droite). Greffées dans

un cœur de souris, ces cellules s'insèrent dans le muscle cardiaque (à gauche). On les visualise par un marqueur fluorescent vert (à droite).

ces cellules endodermiques, qui se ramifient en prolongements, lesquels deviendront les poumons. Pour construire des organes, on devra apprendre à commander les interactions des cellules souches pluripotentes. La difficulté est redoutable, mais quelques embryologistes étudient le problème.

Les cellules greffées ne seront pas rejetées si le système immunitaire reconnaît qu'elles font partie du soi. On devrait éviter les rejets en modifiant génétiquement les cellules souches embryonnaires humaines pour qu'elles fonctionnent comme des « donneurs universels », compatibles avec n'importe quel receveur. On pourrait aussi créer des cellules souches embryonnaires génétiquement identiques aux cellules du receveur.

La création d'un type de cellules universellement compatibles imposerait l'inhibition ou la modification de nombreux gènes. Ces modifications empêcheraient les cellules d'exprimer à leur surface les protéines qui indiquent au système immunitaire qu'elle ne font pas partie du soi. Ces modifications seraient difficiles : on devrait sélectionner les cellules après les avoir exposées à diverses substances.

Pour fabriquer des cellules génétiquement identiques à celle du futur receveur, on pourrait aussi combiner la technique de culture des cellules souches embryonnaires et celle du clonage. À l'aide d'une aiguille de verre mesurant un dixième du diamètre d'un cheveu, on pourrait transférer une cellule somatique (une cellule qui n'est ni un ovule ni un spermatozoïde) ou son noyau dans un œuf non fécondé dont on aurait retiré les chromosomes. L'œuf, portant seulement l'information génétique de la cellule somatique « donneuse », se

développerait après une activation par un choc électrique.

Dans plusieurs études réalisées chez l'animal, une cellule d'animal adulte a été utilisée comme donneuse de gènes, et la cellule modifiée a été implantée dans l'utérus d'une « mère porteuse ». C'est ainsi que des biologistes ont obtenu la brebis Dolly, des souris et des veaux clonés. Pour fabriquer des cellules destinées à être transplantées sur un receveur, il faudrait utiliser une de ses cellules pour en prélever le noyau, qui serait introduit dans un œuf non fécondé, lequel commencerait à se diviser. On cultiverait l'embryon seulement jusqu'au stade blastocyste. L'embryon servirait alors à produire des cellules souches embryonnaires, génétiquement identiques aux propres cellules du malade.

Les cellules souches embryonnaires humaines pourraient avoir d'autres applications : comme ces cellules pourraient, théoriquement, produire un nombre illimité de cellules humaines, elles seraient utilisées pour la recherche de protéines humaines rares. De telles expériences nécessitent un grand nombre de cellules pour

que la quantité produite soit suffisante pour les analyses. Enfin, comme les cellules souches embryonnaires ressemblent aux cellules des tout jeunes embryons, elles pourraient être utilisées pour la détection de substances qui perturbent le développement et provoquent l'apparition de malformations.

Enfin, ces cellules permettraient aux biologistes d'étudier les tout premiers événements cellulaires et moléculaires du développement humain sans craindre d'enfreindre les règles de l'éthique : les expériences ne seront pas critiquables, puisque les cellules souches embryonnaires ne peuvent engendrer d'embryon.

Les embryologistes examineront ainsi des questions fondamentales posées depuis des décennies : comment les cellules embryonnaires se différencient-elles ? Comment s'organisent-elles en organes et en tissus ? Les enseignements tirés de l'étude des souris, des grenouilles, des poissons et des drosophiles sont vraisemblablement transposables en grande partie à l'homme, mais l'étude de ces mécanismes sur notre propre espèce sera bien plus satisfaisante.

Roger PEDERSEN est professeur de gynécologie et d'obstétrique à l'Université de San Francisco.

Roger A. PEDERSEN, *Studies of In Vitro Differentiation with Embryonic Stem Cells*, in *Reproduction, Fertility and Development*, vol. 6, n° 5, pp. 543-552, 1994.

Michael G. KLUG et al., *Genetically Selected Cardiomyocytes from Differentiating Embryonic Stem Cells Form Stable Intracardiac Grafts*, in *Journal of Clinical Investigation*, vol. 98, n° 1, pp. 216-224, juillet 1996.

T. DEACON et al., *Blastula-Stage Stem Cells Can Differentiate into Dopaminergic and Serotonergic Neurons after Transplantation*, in *Experimental Neurology*, vol. 149, pp. 28-41, janvier 1998.

M. KENNEDY et al., *A Common Precursor for Primitive Erythropoiesis and Definitive Haematopoiesis*, in *Nature*, vol. 386, pp. 488-493, 3 avril 1998.

J.A. THOMSON et al., *Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts*, in *Science*, vol. 282, pp. 1145-1147, 6 novembre 1998.