

soit en chondrocytes (qui composent le cartilage). De même, à l'Université de Chapel Hill, Lola Reid a identifié des cellules précurseurs dans des foies humains adultes. De forme ovale et de petite taille, ces cellules se différencient soit en hépatocytes (les cellules qui produisent la bile et dégradent les toxines), soit en cellules épithéliales (qui tapissent les voies biliaires).

Simultanément, quelques équipes recherchent des lignées de cellules de type «donneur universel» : à cette fin, elles essaient d'ôter ou de masquer les protéines situées à la surface des cellules, qui les font reconnaître comme étrangères quand elles sont greffées dans un organisme. La Société *Diacrin* cherche ainsi à rendre quelques types de cellules de porc transplantables chez l'homme. Elle utilise également la technique du «masquage», pour que les greffes de tissus humains non compatibles soient mieux tolérées. Les premiers essais cliniques porteront sur le traitement de lésions hépatiques avec des cellules hépatiques humaines masquées.

En principe, le receveur ne devrait pas rejeter ces cellules de type donneur universel ; on espère en produire à partir de divers types de cellules et les garder en culture jusqu'à leur emploi. Cependant, leur efficacité clinique n'a pas encore été testée.

Des usines de tissus vivants

La production de cellules et de tissus artificiels reste difficile : la biologie n'a identifié que quelques-uns des signaux biochimiques qui commandent la différenciation des cellules souches embryonnaires et des cellules précurseurs. Aujourd'hui, on ne sait pas isoler, à partir de la moelle osseuse, des cellules souches et des cellules précurseurs sans les associer à des cellules de tissu conjonctif, tels les fibroblastes ; or, ces derniers sont gênants, car ils

se divisent rapidement au détriment des cellules souches en culture.

De surcroît, les biologistes ont besoin de procédés mieux adaptés pour cultiver de grandes quantités de cellules dans des bioréacteurs. Ceux-ci se composent d'une enceinte de culture équipée d'agitateurs et d'instruments de mesure. Ils règlent les concentrations en substances nutritives, en gaz (oxygène et dioxyde de carbone) et en produits de dégradation. Les méthodes utilisées procurent souvent trop peu de cellules ou des lamelles de tissu beaucoup trop minces.

Quelques solutions apparaissent. Ainsi, depuis des années, on cherche à obtenir des masses de cartilage suffisamment épaisses pour remplacer, par exemple, un cartilage usé dans le genou. Naguère, lorsque le cartilage cultivé s'épaississait, les chondrocytes du centre étaient trop éloignés du milieu de culture pour prélever des nutriments et des gaz ; ils ne réagissaient plus aux signaux chimiques et physiques qui règlent la croissance et n'éliminaient plus les déchets. À l'Institut de technologie du

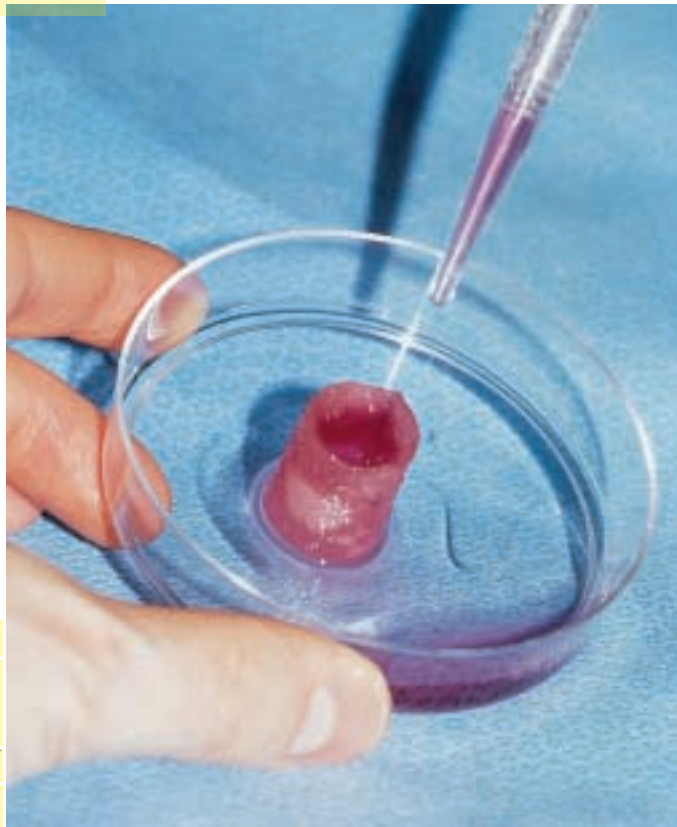
Massachusetts, Gordana Vunjak-Novakovic et Lisa Freed ont résolu le problème en cultivant des chondrocytes sur une matrice tridimensionnelle de polymère (voir la figure 1).

Les bioréacteurs semblent optimiser les propriétés mécaniques des tissus. Ainsi, de nombreux tissus se remodelent ou se réorganisent lorsqu'ils sont étirés ou comprimés : le cartilage s'allonge et s'enrichit en collagène et autres protéines qui forment une matrice extracellulaire, quand il est cultivé dans des flacons en rotation, qui soumettent le tissu à des cisaillements (la matrice extracellulaire est un réseau qui soutient les cellules et guide leur organisation en tissus). Du cartilage cultivé de cette façon contient des protéines de la matrice extracellulaire qui le rendent plus rigide et plus résistant aux contraintes extérieures.

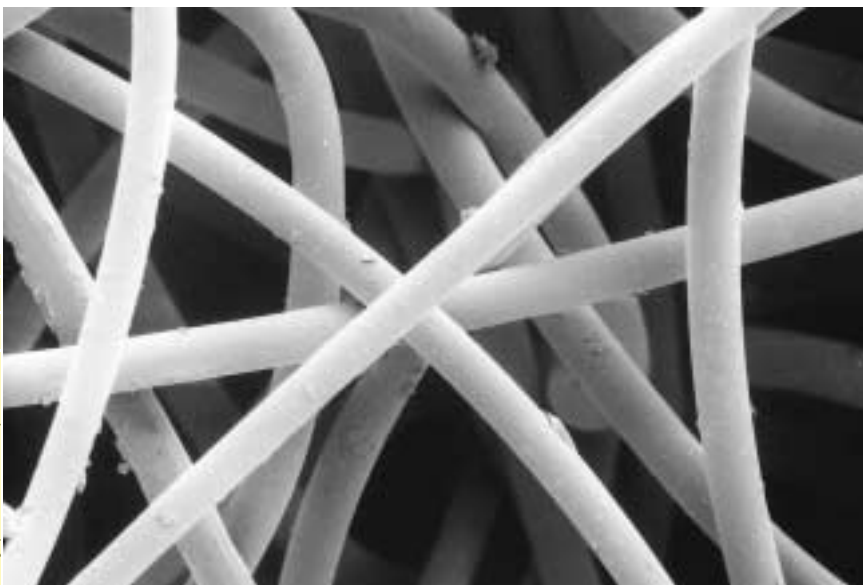
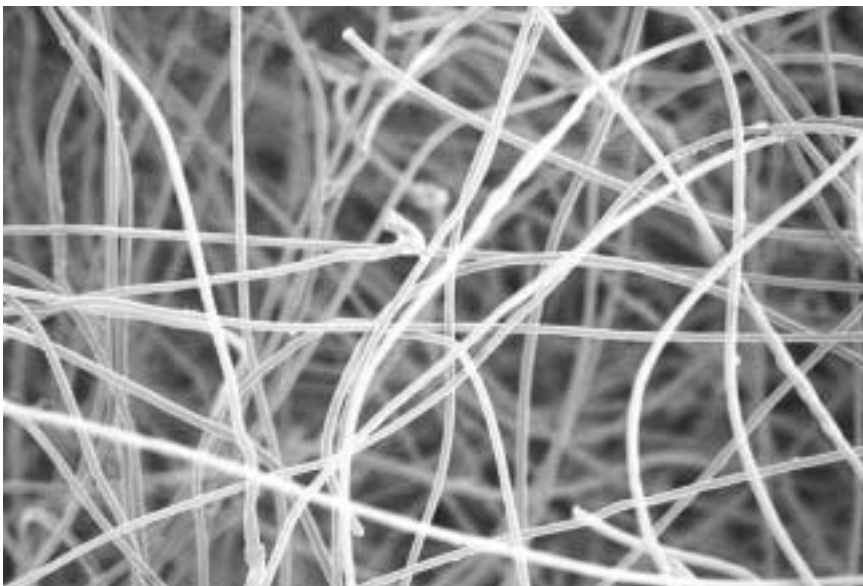
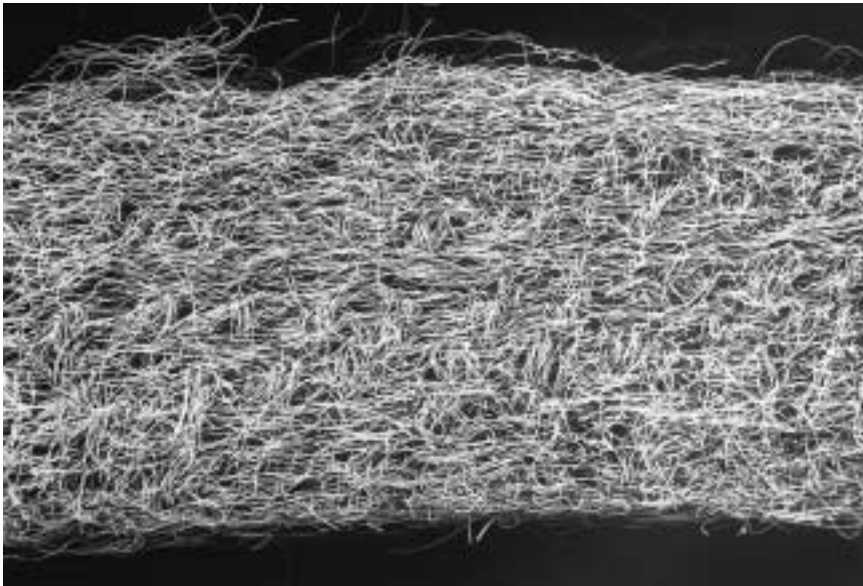
De même, des ostéoblastes fabriquent davantage de minéraux osseux quand ils sont cultivés sur des billes de collagène brassées dans un bioréacteur ; des artérioles artificielles, constituées de cellules endothéliales (qui tapissent les vaisseaux sanguins) et de cellules de muscles lisses, ont des propriétés mécaniques plus proches de celles des vaisseaux sanguins lorsqu'elles sont cultivées dans un milieu de croissance pulsé, qui exerce des contraintes analogues à celles qui sont engendrées par les battements cardiaques. Enfin, plusieurs équipes mettent au point des méthodes pour fabriquer des muscles striés et des muscles cardiaques, c'est-à-dire des tissus qui résistent aux stress physiques.

Tissus sur mesure

Comment régler le comportement de cellules cultivées ? La question est difficile, parce que les systèmes vivants sont complexes. Ainsi, le foie humain contient six types de cellules différents, organisés en réseaux microscopiques, les lobules. Dans chaque cellule, des centaines de réactions



2. CETTE VALVE CARDIAQUE ARTIFICIELLE, réalisée en plastique biodégradable, est «ensemencée» avec des cellules de parois de vaisseaux sanguins de mouton. Après implantation dans un mouton receveur, le plastique est dégradé et remplacé par des protéines naturelles, fabriquées par les propres cellules du receveur.



Photographies de Gordana Vunjak-Novakovic et Lisa Freed, MIT

biochimiques ont lieu simultanément, et l'activité biochimique d'une cellule dépend souvent de ses interactions avec d'autres cellules et avec le réseau de la matrice extracellulaire. Des hépatocytes produisent des quantités variables des diverses protéines selon l'adhérence du support sur lequel ils poussent. Pour obtenir un foie artificiel, on devra mieux maîtriser les conditions de culture des hépatocytes et des autres cellules du foie, afin d'optimiser leurs capacités à remplir leurs rôles physiologiques.

On devra aussi comprendre comment les organes et les tissus artificiels se réorganisent dans l'organisme où ils sont greffés. Les expériences ont montré que les tissus artificiels greffés stimulent parfois la croissance des cellules et des tissus du receveur ; parfois, ceux-ci remplacent même les polymères artificiels et les cellules transplantées. Ainsi, notre équipe a montré qu'une valve cardiaque, réalisée à partir de polymères de synthèse, de cellules épithéliales et de myofibroblastes d'agneau (les myofibroblastes sont des cellules qui participent à la cicatrisation) devenait plus résistante, plus élastique et plus mince après transplantation sur un mouton. Après 11 semaines, cette valve ne contenait plus de polymères ; elle s'était réorganisée et ne comportait plus qu'une matrice extracellulaire de mouton. Les signaux biochimiques et les facteurs de croissance qui commandent cette réorganisation demeurent en grande partie inconnus.

Ces observations font espérer que l'on parviendra à créer des matériaux biodégradables, qui ne forment pas de cicatrices. La plupart des matériaux utilisés comme support de tissus artificiels sont soit des matériaux synthétiques, tel le matériel de suture biodégradable, soit des matériaux naturels, tels le collagène et l'alginate (une substance dérivée d'algues qui forme des gels). Les matériaux de synthèse peuvent être construits sur mesure :

3. DES RÉSEAUX DE POLYMÈRE biodégradable (photographiés, de haut en bas, à des grossissements de plus en plus forts ; le grossissement est égal à 5 000 au milieu) sont utilisés comme supports de fabrication des organes et des tissus artificiels. Les biologistes cherchent de nouveaux matériaux afin de moduler les propriétés biologiques et physiques des produits fabriqués.

lors de leur fabrication, on peut régler leur résistance, leur vitesse de dégradation, leur microstructure ou leur perméabilité. En revanche, les cellules adhèrent en général mieux aux matériaux naturels.

Aujourd'hui, on cherche à combiner les avantages des deux types de matériaux. Certaines équipes fabriquent des polymères biodégradables aux activités biologiques proches de celles de matrices extracellulaires naturelles. L'un de ces polymères contient la séquence RGD, c'est-à-dire une partie d'une protéine de la matrice extracellulaire : la fibronectine. L'abréviation RGD décrit la composition en acides aminés de la séquence : arginine (R), glycine (G) et asparagine (D). De nombreux types de cellules adhèrent à la fibronectine en s'associant à la séquence RGD : les polymères qui contiennent cette séquence pourraient donc constituer un environnement plus naturel pour la croissance des cellules.

D'autres équipes tentent de créer des polymères conducteurs d'électricité, pour faire croître des nerfs artificiels. D'autres encore explorent des polymères qui gélifieraient rapidement : on constituerait ainsi des produits bioartificiels injectables qui serviraient, par exemple, à combler un os brisé.

De nombreux organes artificiels – en particulier les pancréas, les foies et les reins – ne subsisteront après greffe que s'ils sont bien irrigués par les vaisseaux sanguins. Aussi doit-on se préoccuper de stimuler la croissance de vaisseaux sanguins, ou angiogenèse, dans ces organes. Des biologistes ont déjà réussi à stimuler l'angiogenèse de tissus artificiels en recouvrant de facteurs de croissance le réseau de polymères qui porte ces tissus. On cherche aujourd'hui à mieux régler la libération et l'activité de ces facteurs de croissance, afin de former des vaisseaux sanguins aux endroits et aux moments appropriés.

Comment, enfin, conserver les tissus artificiels lors de leur transfert, du lieu de fabrication à la salle d'opération, puis pendant la transplantation ? Les chirurgiens savent que les lésions des organes transplantés apparaissent surtout pendant la reperfusion, lorsque le sang du receveur emplit l'organe greffé. La reperfusion provoque la formation de molécules

très réactives – les radicaux libres – qui endommagent les membranes cellulaires et détruisent les cellules. Pour éviter ces dégâts, les chirurgiens ajoutent au liquide de conservation des substances qui piègent les radicaux libres. On doit donc chercher des molécules protectrices adaptées aux tissus artificiels : elles éviteraient les lésions provoquées par la reperfusion ou par l'ischémie (le manque d'oxygène) qui se produit quand le débit sanguin est insuffisant. On étudie aussi les techniques de cryoconservation, afin de garder les organes et les tissus artificiels sous forme congelée, aussi longtemps que nécessaire ; on cherche à adapter les méthodes utilisées pour les cellules aux tissus et aux organes.

Évidemment, l'usage des tissus et des organes artificiels doit être réglementé. Les tissus et les organes artificiels comportent des cellules vivantes et, de ce fait, produisent des substances biologiques qui agissent comme des médicaments. L'administration américaine considère que les produits obtenus par ingénierie des tissus doivent subir la longue série des tests d'homologation appliqués aux médicaments ; la législation sur ces tissus artificiels devra être uniformisée au plan international quels que soient les obstacles à surmonter. Un jour viendra où l'on greffera des tissus et des organes artificiels, tout comme on réalise aujourd'hui des pontages coronariens.

Robert LANGER est professeur d'ingénierie chimique et biomédicale à l'Institut de technologie du Massachusetts. Joseph VACANTI est professeur de chirurgie à la faculté de médecine de l'Université Harvard et directeur du Laboratoire d'ingénierie des tissus et de fabrication d'organes de l'Hôpital général du Massachusetts.

Robert LANGER et Joseph P. VACANTI, *Tissue Engineering*, in *Science*, vol. 260, pp. 920-926, 14 mai 1993.

Robert LANGER et Joseph P. VACANTI, *Les organes artificiels*, in *Pour la Science*, novembre 1995.

M.J. LYSAGHT, N.A.P. NGUY et K. SULLIVAN, *An Economic Survey of the Emerging Tissue Engineering Industry*, in *Tissue Engineering*, vol. 4, n° 3, pp. 231-238, automne 1998.
