

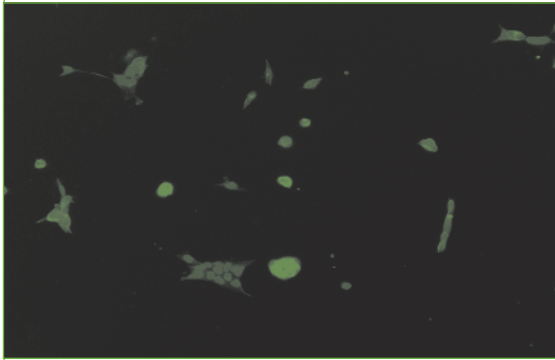
# GENES & DIALOGUE

## Recherche sur les cellules souches

Si l'on cultive des **cellules souches embryonnaires** (photo) comportant les facteurs adéquats, on peut obtenir différents types cellulaires matures. L'équipe du Professeur Karl-Heinz Krause étudie la manière dont on peut cultiver un type spécifique de cellules nerveuses pour pouvoir un jour les utiliser dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Source:

D<sup>r</sup> Olivier Preynat-Seauve



Les cellules sont qualifiées de **totipotentes** lorsqu'elles sont capables de se développer jusqu'au stade complet d'un individu. Les cellules d'un embryon jusqu'au stade «huit cellules» au maximum sont considérées comme totipotentes. A partir de cellules **pluripotentes** peuvent se développer tous les types de cellules de l'organisme, mais pas un individu. On les trouve à un stade de développement précoce de l'embryon – le blastocyste –, qui se compose d'une centaine de cellules. Quant aux cellules **multipotentes**, elles comptent entre autres au nombre des cellules souches adultes. Elles ne peuvent générer qu'un éventail limité de cellules – les cellules souches de la moelle épinière, à partir desquelles se forment les globules blancs et rouges, par exemple.

Peu de branches de la recherche au sein des biosciences se développent avec autant de dynamisme que la recherche sur les cellules souches. Dans les médias, on voit se succéder à intervalles réguliers les annonces de succès relatifs à de nouveaux traitements, les avis critiques et les préoccupations éthiques. Fin 2007, il a fallu définitivement abandonner un dogme biologique – à savoir l'impossibilité de reprogrammer des cellules. Deux équipes de chercheurs, au Japon et aux Etats-Unis, ont en effet réussi – grâce à l'adjonction de quatre gènes – à ramener des cellules de la peau matures à un stade quasi embryonnaire. Ces cellules souches pluripotentes induites (dites cellules iPS), très similaires aux cellules embryonnaires, ont suscité de nombreuses vagues bien au-delà du monde des spécialistes.

La fascination exercée par les cellules souches embryonnaires réside dans leur aptitude à se transformer en chacun des quelque 200 types cellulaires de l'organisme humain. Or, c'est précisément cette aptitude qui intéresse les chercheurs. Ils étudient quelles sont les conditions nécessaires pour que les cellules souches se développent en cellules cardiaques, nerveuses, musculaires ou productrices d'insuline. La compréhension de ces processus biologiques fondamentaux ouvre de nouvelles possibilités à la médecine: grâce à des thérapies dites de «remplacement cellulaire», les chercheurs veulent à l'avenir traiter des maladies comme le diabète, dans lesquelles certains types cellulaires sont absents ou ne fonctionnent pas. Dans le ci-après entretien, le Professeur Karl-Heinz Krause décrit un exemple d'une telle démarche thérapeutique appliquée à la maladie de Parkinson.

Le chemin menant de la recherche fondamentale sur les cellules souches embryonnaires à des thérapeutiques efficaces est semé d'embûches. Les chercheurs sont conscients qu'un long travail de

laboratoire sera encore nécessaire avant que nous puissions compter sur des applications cliniques. Et la culture des cellules iPS n'a pas non plus rendu plus simples les questions éthiques qui se posent. Ce serait un tort de penser que la science pourrait désormais renoncer aux cellules souches embryonnaires que certains contestent. Seules des analyses détaillées et des comparaisons à long terme avec des cellules souches embryonnaires montreront s'il est effectivement possible de les remplacer par des cellules iPS.

En Suisse, depuis 2005, la loi relative à la recherche sur les cellules souches fixe de sévères conditions cadres légales pour la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines. Est autorisée leur production à partir d'embryons surnuméraires obtenus dans le but d'une fécondation artificielle, mais qui ne sont plus utilisés à cette fin. Un seul et unique projet s'est consacré jusqu'ici à cet objectif: un groupe de recherche de l'Université de Genève est parvenu à produire une lignée de cellules souches embryonnaires humaines. Six autres projets, autorisés par l'Office fédéral de la santé publique, travaillent sur des lignées cellulaires importées. Si la Suisse veut rivaliser à l'échelle internationale, les chercheurs devraient avoir également accès à des embryons surnuméraires frais – ce qui est pratiquement impossible à l'heure actuelle. Pour cela, la loi relative à la recherche sur les cellules souches et la loi sur la procréation médicalement assistée devraient être rediscutées. Dans le second entretien, le Professeur Alberto Bondolfi explique à quel point ce sujet représente un défi, en particulier en matière d'éthique.

Kurt Bodenmüller  
Directeur de la Fondation Gen Suisse

## «Grâce aux cellules souches embryonnaires, nous avons accompli d'excellents progrès.»



**Professeur**

**Karl-Heinz Krause**

Directeur d'un groupe de recherche au Département de pathologie et d'immunologie de la Faculté de médecine de l'Université de Genève et au Département de médecine génétique et de laboratoire de la Clinique universitaire de Genève  
<http://pathology.unige.ch/group-krause-members.html>

### **Monsieur Krause, que sont des cellules souches ?**

Les cellules souches sont des cellules précurseurs qui, d'une part, génèrent des cellules fonctionnelles et, d'autre part, se renouvellent elles-mêmes. Les cellules fonctionnelles sont les cellules spécialisées de notre organisme – les cellules nerveuses, musculaires ou cutanées, par exemple. On les appelle aussi cellules différenciées. Les cellules souches n'ont par conséquent pas de fonction spécialisée, mais servent de pourvoyeuses d'autres cellules souches et de cellules qui se développent ensuite en cellules matures.

### **Quelle est la différence entre cellules souches embryonnaires et cellules souches adultes ?**

Seules les cellules souches embryonnaires ont la capacité de générer tous les types de cellules d'un organisme. On parle de pluripotence. C'est ce qui les rend uniques. Elles proviennent du blastocyste, un stade très précoce du développement embryonnaire. Les cellules souches adultes, en revanche, sont des cellules précurseurs plus spécifiques, que l'on trouve dans l'organisme adulte. Elles ne génèrent que le tissu dans lequel elles sont présentes.

### **Sur quoi les recherches de votre équipe portent-elles ?**

Nous voulons comprendre le développement du système nerveux humain. Il nous intéresse particulièrement de savoir quels sont les facteurs nécessaires au développement d'un certain sous-type de cellules nerveuses, les soi-disant cellules dopaminergiques. Ces cellules font défaut chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson. Notre objectif à long terme est d'injecter aux parkinsoniens les cellules dopaminergiques que nous cultivons à partir de cellules souches embryonnaires afin de corriger ce déficit. Dans le cadre du projet interdisciplinaire genevois sur la maladie de Parkinson, le groupe de travail étudie comment de telles cellules peuvent trouver une application en médecine clinique. Grâce à la recherche sur les cellules souches embryonnaires, nous avons accompli d'excellents progrès.

### **Comment jugez-vous les conditions cadres légales en Suisse ?**

De la part des scientifiques, la loi relative à la recherche sur les cellules souches a été jugée très positive, car tous étaient heureux d'avoir enfin une base juridique claire. Par rapport à la Grande-Bretagne, la loi est certes très restrictive, mais – pour ce qui me concerne – je peux mener mes recherches dans de bonnes conditions. Pour ce qui est toutefois de la production de nouvelles lignées de cellules souches embryonnaires, la loi permet en théorie d'utiliser des embryons surnuméraires, mais – dans les faits – nous sommes très limités.

### **Qu'est-ce que cela signifie concrètement ?**

Il existe deux sources d'embryons surnuméraires: d'une part, la recherche a accès à ceux qui avaient été congelés avant 2001 et qui sont en partie

conservés depuis déjà plus de 15 ans. Cependant, du fait du processus de congélation, ces embryons étaient de mauvaise qualité. La seconde et unique source d'embryons frais pour la production de cellules souches réside dans les embryons qui sont préparés pour un transfert dans le cadre d'une fécondation artificielle, mais qui ne peuvent pas être utilisés au dernier moment. Cela peut arriver lorsque la receveuse tombe brusquement malade ou lorsque l'embryon est manifestement défectueux. Ce type de cas est extrêmement rare et réclame une action immédiate. Tous les ovules fécondés qui sont congelés au cours des 24 premières heures de leur vie dans le cadre de la procréation médicalement assistée sont exclus de la recherche par la loi. Même si ces ovules imprégnés ne sont jamais utilisés et s'ils n'ont donc aucune chance de survie. Le problème est que ces «pré-embryons» n'ont pas le statut d'embryon surnuméraire. Combiné avec le manque de soutien financier, cet aspect rend difficile le travail des chercheurs suisses. C'est pourquoi le statut de l'embryon doit être revu et correctement défini dans la loi.

### **L'interdiction du clonage thérapeutique a-t-elle des répercussions sur la recherche dans notre pays ?**

Je ne pense pas que le transfert nucléaire soit quelque chose de non éthique, et je serais favorable à ce que cette technique soit également autorisée en Suisse. Le grand potentiel du transfert nucléaire réside dans le fait qu'il est possible de générer des lignées de cellules souches qui sont génétiquement identiques à celles du patient et qui ne sont donc pas rejetées par l'organisme en cas de transplantation. Toutefois, le taux de succès de cette technique est relativement faible. Désormais, les cellules souches pluripotentes induites offrent une alternative très prometteuse.

### **Qu'est-ce que les cellules souches pluripotentes induites ?**

Chaque cellule différenciée de notre organisme présente des propriétés et des capacités très spécifiques. On pourrait également dire qu'elle possède un programme génétique bien déterminé. Dans une cellule musculaire, par exemple, il s'agit d'un programme spécifique des muscles. Il y a encore un peu plus d'une dizaine d'années, on pensait qu'il était impossible de retransformer en cellules non spécialisées pluripotentes des cellules fonctionnelles différenciées. On appelle cela «reprogrammer». En 1997, on a cloné la brebis Dolly: on a transféré dans un ovule préalablement énucléé le noyau d'une cellule somatique spécialisée, ce qui a donné lieu à un embryon viable. La naissance de la brebis Dolly a clairement montré que la reprogrammation était chose possible. La question était désormais la suivante: quels facteurs et combien d'entre eux fallait-il pour cela? Les chercheurs ont aujourd'hui montré que l'adjonction de seulement quatre gènes permet de reprogrammer les cellules cutanées pour en faire des cellules très similaires aux cellules souches

embryonnaires. Ces cellules sont appelées cellules souches pluripotentes induites (cellules iPS), afin de les différencier des cellules souches embryonnaires également pluripotentes. On étudie maintenant si les cellules iPS peuvent être à nouveau développées en cellules spécialisées, à l'instar des cellules souches embryonnaires.

**Quel est l'avantage des cellules iPS, par exemple dans l'optique d'une application thérapeutique?**

Il est prématuré d'envisager une utilisation thérapeutique des cellules iPS. Elles sont encore trop peu caractérisées et ne sont pas assez sûres pour cela. On ignore également si elles se comporteront à long terme comme les cellules souches embryonnaires. Un facteur d'incertitude réside dans la manière dont les cellules iPS sont produites. Pour l'instant, on achemine les quatre facteurs jusqu'aux cellules fonctionnelles à l'aide de vecteurs de gènes similaires à des virus. Ces vecteurs peuvent modifier le patrimoine génétique et présentent de ce fait un risque pour la sécurité. Les cellules iPS pourraient par exemple dégénérer en cellules cancéreuses. Si l'on parvient à surmonter ces obstacles, les cellules iPS constitueraient une source remarquable de cellules souches embryonnaires qui permettraient de se passer du recours – éthiquement contesté – à des embryons ou de la technique du transfert nucléaire. Mais, pour l'instant, nous ne pouvons renoncer à aucune de ces options. Ne l'oublions pas: le développement des cellules iPS n'a été possible qu'à partir des travaux menés sur des cellules souches embryonnaires.

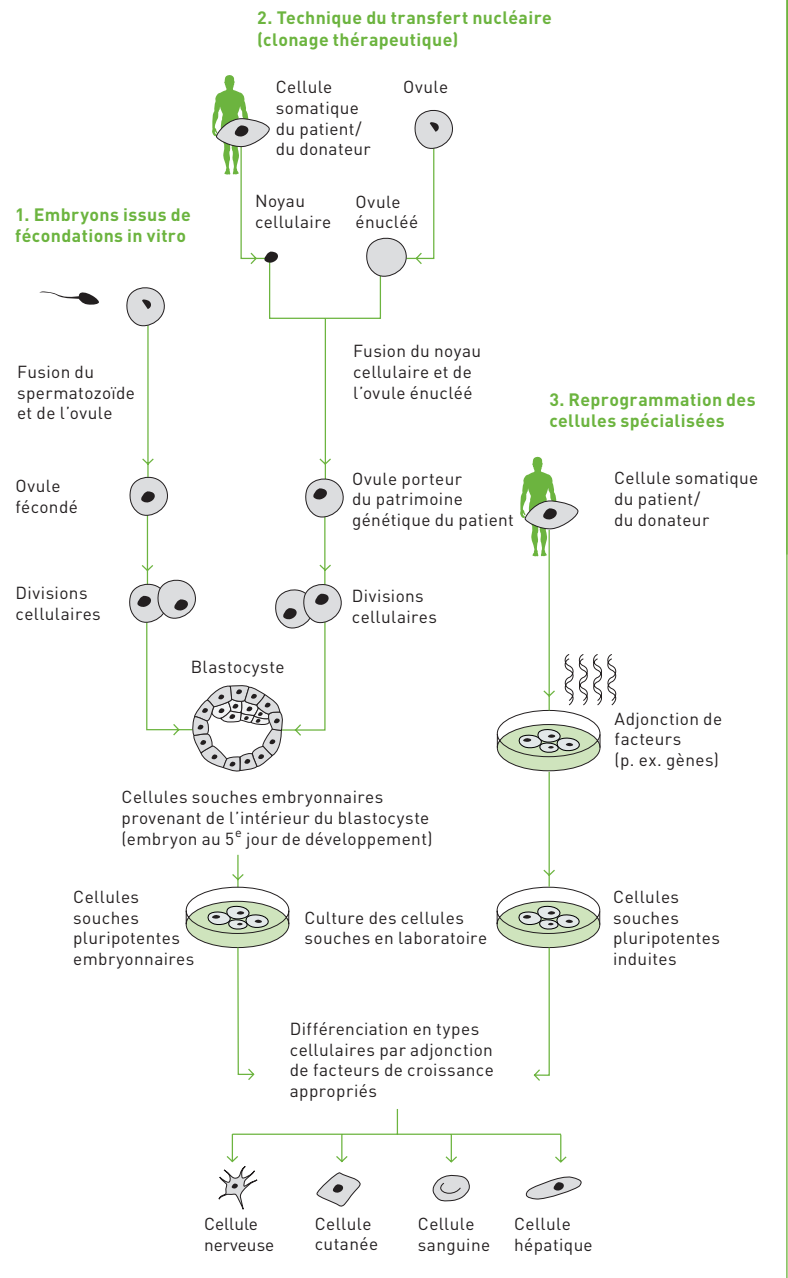
**Quelles possibilités les cellules souches adultes offrent-elles? Elles sont déjà utilisées couramment en clinique.**

C'est exact. Les cellules souches de la moelle épinière sont déjà utilisées depuis longtemps. Pour certains tissus – la peau, les tissus graisseux, les cartilages et les os, par exemple –, les cellules souches adultes semblent prometteuses. Pour d'autres tissus – tels que le cœur, les muscles et les nerfs –, leur emploi est limité ou ne fonctionne tout simplement pas. Ici, on place ses espoirs dans les cellules souches embryonnaires. Ces espoirs sont d'ailleurs réalistes: dans le traitement de la maladie de Parkinson par des cellules souches embryonnaires, l'expérimentation animale a donné de très bons résultats. Et, pour revenir au projet genevois sur la maladie de Parkinson, nous espérons pouvoir lancer des études cliniques dans trois ou quatre ans.

**En conclusion, un bref coup d'œil sur l'avenir: sur quels sujets les recherches sont-elles intensifiées?**

La production à la demande d'un type de cellules en culture pure est actuellement l'un des objectifs primordiaux. Non seulement cela présente un intérêt pour la recherche fondamentale, mais cela s'avère également essentiel pour d'éventuelles applications thérapeutiques. Un autre domaine de recherche réside dans l'obtention de tissus complexes. Cette tâche constitue un très gros défi, car différents types de tissus doivent communiquer entre eux et être spatialement correctement agencés.

# Production de cellules souches pluripotentes



**Les embryons surnuméraires issus de la fécondation in vitro:**

les cellules prélevées à l'intérieur de la minuscule sphère cellulaire peuvent être cultivées en laboratoire sous forme de lignées de cellules souches. Si l'on y ajoute des facteurs spécifiques de croissance, on obtient le développement de types cellulaires spécialisés.

**Le transfert nucléaire (clonage thérapeutique):** le noyau est ramené au stade embryonnaire. Pour cela, le noyau est injecté dans l'ovule énucléé, l'ensemble «noyau/ovocyte» fusionnant alors. A partir des blastocystes qui se forment, on peut ensuite obtenir des cellules souches qui présentent les mêmes propriétés génétiques que celles du patient.

**Les cellules souches pluripotentes induites (cellules iPS):** les cellules somatiques matures d'un donneur sont transformées en laboratoire en cellules iPS par adjonction de plusieurs facteurs. Jusqu'à présent, cela s'est fait par le transfert de trois ou quatre gènes. L'objectif poursuivi est de reprogrammer les cellules sans modification génétique (p.ex. avec des protéines).

## «Le respect de la vie est plus judicieux que la méfiance systématique.»

**Monsieur Bondolfi, comment le débat a-t-il évolué depuis l'adoption de la loi relative à la recherche sur les cellules souches en 2005?**

Il n'y a pas eu – et il n'y a toujours pas – de grand débat, en particulier à l'échelon politique. Et ce, bien que la loi le prescrive: selon l'article 23 de la loi exigeant que les mesures prises fassent l'objet d'une évaluation, un rapport doit en effet être rédigé au plus tard dans les cinq ans à l'intention du Conseil fédéral. Le débat se déroule avant tout parmi les chercheurs et les éthiciens. D'une part, les scientifiques sont satisfaits de pouvoir travailler sur des cellules souches embryonnaires. Dans le même temps, toutefois, ils sont confrontés à des difficultés techniques et considèrent qu'il est nécessaire d'apporter des changements à la législation en vigueur. D'autre part, il est réjouissant de constater qu'ils sont parfaitement conscients de la dimension éthique du sujet. En ce qui concerne le grand public, il y a encore un grand besoin d'explication et de discussion en Suisse.

**Quels sont les aspects éthiques qui figurent au premier plan dans la production de cellules souches provenant d'embryons?**

On se trouve ici en présence de deux positions fondamentalement opposées: l'une place la protection de l'embryon humain au-dessus de tout; l'autre considère la recherche sur les cellules souches comme une recherche certes délicate, mais qui – compte tenu de son potentiel thérapeutique – doit être autorisée tout en étant strictement encadrée. Ce qui est ici déterminant, c'est que le couple concerné donne son consentement aux chercheurs pour qu'un embryon surnuméraire soit consacré à la production de cellules souches. Pour ma part, je pense que, du point de vue de la dignité de l'être humain, un embryon ne doit pas être mis sur le même plan qu'une personne adulte ou un enfant nouveau-né. La majorité du peuple suisse est en faveur de ce point de vue.

**Quel est le statut d'un embryon humain?**

Lors du débat sur la loi relative à la recherche sur les cellules souches, nous avons pu en partie nous épargner de répondre à la difficile question «Qu'est-ce qu'un embryon?». Il y avait des embryons surnuméraires qui avaient été congelés avant 2001 et qui, selon la loi sur la procréation médicalement assistée, auraient de toute façon dû être détruits au bout d'un certain temps. Lorsqu'une loi prévoit la destruction obligatoire des embryons surnuméraires, la protection de ces derniers ne peut toutefois pas avoir été comprise dans un sens absolu. Mais nous devons aujourd'hui nous poser des questions plus précises, car les rapports entre la loi sur la procréation médicalement assistée et la loi relative à la recherche sur les cellules souches apparaissent de plus en plus clairement. La recherche doit-elle avoir également accès à des embryons frais? Voulons-nous autoriser le diagnostic préimplantatoire, qui permet d'examiner un embryon à la recherche de maladies héréditaires ou d'anomalies chromosomiques avant son transfert dans

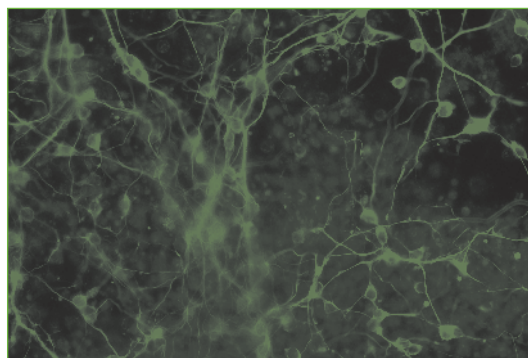
l'utérus? Si oui, nous devons revoir notre conception de ce qu'est un embryon surnuméraire.

**Des chercheurs sont parvenus récemment à ramener des cellules somatiques à un stade quasi embryonnaire. Quel est le statut éthique des cellules iPS?**

La mise sur le même plan de deux types cellulaires est problématique, car on ne sait pas encore s'ils possèdent réellement les mêmes propriétés. Si les cellules iPS devaient effectivement présenter les qualités et le potentiel des cellules souches embryonnaires, on placerait en elles les mêmes attentes thérapeutiques. Dans ce cas, la recherche pourrait renoncer à utiliser des embryons humains pour produire des cellules souches embryonnaires. D'un point de vue éthique, les cellules iPS n'ont selon moi aucun statut particulier. Etant donné qu'elles peuvent être produites à partir de cellules somatiques, elles ont le statut de matériel biologique, comparables à des cellules souches adultes.

**Une autre méthode est celle du transfert nucléaire. Comment jugez-vous cette technique?**

D'un point de vue éthique, le débat sur le transfert nucléaire rappelle la question des universaux, qui avait déjà été posée au Moyen Âge: pouvons-nous dire que l'amas de cellules résultant du transfert nucléaire n'est pas un embryon parce que nous n'avons jamais l'intention d'en laisser naître la vie? Ou l'amas de cellules est-il un embryon humain comme n'importe quel autre parce qu'il aurait une chance minime de devenir un être vivant? Pour ma part, je pense que ces êtres embryonnaires ne peuvent pas être assimilés à des embryons humains. Mais le débat en est encore chez nous à ses premiers balbutiements.



**Quelle attitude éthique pourrait-on adopter vis-à-vis de ces questions complexes?**

Il y a quelque 200 ans, le théologien allemand Rudolf Otto a défini la religion comme relevant du «fascinatum» et du «tremendum». Je pense que la même chose s'applique à ce débat: nous sommes déchirés entre fascination et peur. Mais la peur seule est mauvaise conseillère. Le respect de la vie me semble être infiniment plus judicieux que la méfiance systématique à l'égard des sciences de la nature.



**Professeur**

**Alberto Bondolfi**

Professeur d'éthique à l'Université de Lausanne et membre de la Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine  
<http://www.unil.ch/theol/page43517.html>

L'adjonction de facteurs appropriés permet d'obtenir en laboratoire des **cellules nerveuses matures** à partir de cellules souches embryonnaires. Aspect caractéristique des cellules nerveuses: les longs prolongements des corps cellulaires  
Source:  
Dr Olivier Preynat-Seaue

**Adresse de contact:**

Fondation  
GEN SUISSE  
Case postale  
3000 Berne 14  
Tél.: +41 31 356 73 84  
Fax: +41 31 356 73 01  
[contact@gensuisse.ch](mailto:contact@gensuisse.ch)  
[www.gensuisse.ch](http://www.gensuisse.ch)