

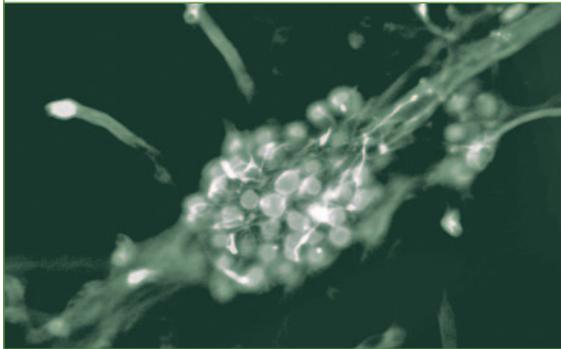
DIALOGUE

Recherche sur les cellules souches

La production ciblée de cellules spécialisées constitue l'un des défis à relever dans la recherche sur les cellules souches. L'équipe travaillant autour de Lukas

Sommer a pu montrer qu'une certaine protéine de signalisation stimule la **formation de cellules nerveuses issues de cellules souches adultes** (figure).

Mais le même signal influe chez les cellules souches embryonnaires sur la multiplication cellulaire. Il en résulte que différents types de cellules souches seraient éventuellement nécessaires pour traiter des maladies et des lésions différentes du système nerveux.



Lorsque les médias abordent la question des cellules souches, on constate qu'ils alternent les résultats positifs évoquant des traitements imminents et les rapports mentionnant des échecs. Toutes ces annonces ont un point commun: elles concernent de nouveaux traitements médicaux fondés sur la recherche relative aux cellules souches. Mais, aujourd'hui, la recherche sur les cellules souches ne vise pas encore à tester en premier lieu des concepts thérapeutiques, elle analyse le mécanisme d'action de ces cellules aux propriétés fascinantes. Car les cellules souches ont un potentiel considérable et possèdent des propriétés uniques en leur genre. Elles interviennent dans le développement de tout être humain – depuis l'ovule fécondé jusqu'à l'individu adulte avec ses multiples organes et tissus composés de 80 milliards de cellules. Mais les cellules souches remplissent également des fonctions importantes de remplacement et de réparation au sein de l'organisme. Les cellules souches sanguines remplacent par exemple tous les globules rouges en l'espace de quatre mois, soit deux millions de cellules nouvelles à chaque seconde!

Contrairement aux cellules souches de l'organisme adulte, les cellules souches embryonnaires sont beaucoup plus polyvalentes. On peut les cultiver en laboratoire et obtenir qu'elles se développent en chacun des quelque 200 types cellulaires qui composent l'être humain. Comprendre ce miracle de la nature relève tout à la fois du défi et de la fascination. Les cellules souches embryonnaires permettent de répondre en laboratoire à de nombreuses questions essentielles: comment les cellules se développent-elles? Où se situent les causes lorsque le processus se dérègle et qu'il en résulte des handicaps et des maladies? Le travail sur les cellules souches embryonnaires accroît considérablement les connaissances sur les interrelations fondamentales existant en biologie et en médecine. Une idée s'esquisse à l'horizon: à savoir développer des thérapies de remplacement

cellulaire. Infarctus du myocarde, maladie de Parkinson ou lésion de la colonne vertébrale – toutes ces pathologies concernent des patients qui souffrent d'une perte de cellules saines. C'est ici qu'interviennent les thérapies par les cellules souches. Que ce soit par l'activation des cellules souches endogènes ou par l'administration de cellules de remplacement cultivées en laboratoire.

En Suisse, la production de cellules souches embryonnaires est réglementée par la loi depuis mars 2005. La loi fixe des conditions claires et nettes, et constitue une base solide sur laquelle les chercheurs peuvent s'appuyer pour tirer parti en toute responsabilité des possibilités de la recherche sur les cellules souches embryonnaires. L'entretien ci-après avec Lukas Sommer, chercheur spécialisé dans le domaine des cellules souches, traite des possibilités fascinantes qu'offrent les cellules souches de la crête neurale.

Ce qui n'est pas autorisé pour l'instant, c'est la production de cellules souches embryonnaires génétiquement identiques au patient. Hans-Peter Schreiber, éthicien, explique quelles sont les réflexions éthiques parlant en faveur ou en défaveur de la technique du transfert nucléaire, et comment le débat éthique s'est développé. Il faudra attendre encore longtemps avant que les cellules souches embryonnaires puissent être utilisées pour traiter une maladie précise. Mais les chercheurs découvrent chaque jour de nouveaux détails et de nouvelles interrelations. Ils élargissent les connaissances que nous avons de la genèse de l'organisme tant sain que malade, et par là même de la prévention et du traitement des maladies.

Kurt Bodenmüller
Directeur de la Fondation Gen Suisse

Recherche sur les cellules souches en Suisse

La recherche sur les cellules souches adultes – les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse, par exemple – est en Suisse une longue tradition. Depuis 2005, la production de cellules souches embryonnaires est également autorisée. La loi relative à la recherche sur les cellules souches permet d'obtenir des cellules issues d'embryons surnuméraires produites par fécondation in vitro. Condition préalable: l'accord des parents et de la commission d'éthique. Cette production n'est en outre autorisée que pour des objectifs de recherche importants, impossibles à atteindre par d'autres méthodes.

«Il s'agit d'étudier les bases avec précision, et non pas de lancer des essais thérapeutiques prématurés»



Prof. Dr Lukas Sommer

Directeur du groupe de recherche sur les cellules souches et professeur assistant de biologie cellulaire et du développement à l'Institut de biologie cellulaire de l'EPF de Zurich
www.cell.biol.ethz.ch/research/sommer

Monsieur Sommer, vous dirigez à l'EPF de Zurich un laboratoire de recherche sur les cellules souches. Expliquez-nous brièvement ce que sont les cellules souches.

Les cellules souches ont deux propriétés spécifiques qui les différencient des autres cellules. D'une part, elles sont polyvalentes; nous les appelons multipotentes, ce qui veut dire qu'elles produisent différents types de cellules spécialisées – des cellules hépatiques ou des cellules musculaires, par exemple. D'autre part, les cellules souches peuvent se renouveler elles-mêmes, ce qui permet de maintenir le réservoir de ce type de cellules.

En quoi les cellules souches embryonnaires et les cellules souches adultes se différencient-elles?

Les cellules souches embryonnaires sont issues d'un stade extrêmement précoce du développement d'un embryon, à savoir le blastocyste. A ce stade, les cellules ne sont pas spécialisées. Il n'est pas encore déterminé quelles sont les cellules qui se développeront pour former un bras ou le cerveau. Les cellules ont le potentiel de se développer en tous les types cellulaires matures de l'organisme. Elles conservent cette capacité lorsqu'on les isole et qu'on les cultive en laboratoire sous forme de lignées de cellules souches embryonnaires.

Les cellules souches adultes sont des cellules présentes dans l'organisme après la naissance ainsi que dans l'organisme adulte. Elles ne peuvent plus produire que des types cellulaires de l'organe ou du tissu dont elles sont issues. Un exemple typique est celui des cellules hématopoïétiques, que l'on utilise dans le cadre des greffes de moelle osseuse.

Votre groupe de travail s'occupe de cellules souches de la crête neurale. De quoi traite votre projet de recherche?

Nous espérons pouvoir utiliser un jour dans un cadre thérapeutique les cellules souches et leurs cellules filles spécialisées. Pour parvenir à cet objectif, il faut comprendre comment se forment ces cellules. La recherche sur les cellules souches est aujourd'hui en premier lieu une recherche fondamentale. Nous travaillons sur un modèle expérimental – les cellules souches de la crête neurale. Celles-ci existent aussi bien au stade du développement embryonnaire que chez le sujet adulte.

Chez des embryons de souris, nous avons constaté que ces cellules souches pouvaient constituer non seulement des cellules nerveuses et osseuses, mais aussi des cellules musculaires. Pour mener nos expériences, nous utilisons en outre des cellules souches adultes qui, en laboratoire, produisent également les types cellulaires mentionnés. Des questions intéressantes se posent alors: quel est le degré de parenté de ces cellules avec les cellules embryonnaires? Pouvons-nous y recourir comme réservoir pour des thérapies cellulaires de remplacement? C'est ce que nous espérons.

Les cultures de cellules souches servent-elles aussi à étudier des maladies en laboratoire?

Oui, c'est l'un des axes de la recherche sur les cellules souches embryonnaires. Pour l'instant, ce

n'est pas encore la guérison directe de la maladie qui figure au premier plan, c'est la compréhension de celle-ci. Avec les cellules souches embryonnaires, nous avons analysé quel était le mécanisme en cause lorsque nous constatons qu'un certain type cellulaire n'était plus produit. Les cellules productrices d'insuline du pancréas fournissent à cet égard un bon exemple. Lorsqu'elles présentent un déficit, c'est le début du diabète.

D'innombrables équipes se consacrent dans le monde à la recherche sur les cellules souches. Comment la Suisse se situe-t-elle dans ce domaine en comparaison internationale?

Seules quelques équipes travaillent en Suisse à la recherche sur les cellules souches. Nous nous sommes associés à un réseau suisse de cellules souches pour échanger des idées, des expériences et des résultats, et renforcer la recherche sur les cellules souches dans notre pays. Il existe quelques groupes qui travaillent déjà depuis longtemps sur les cellules souches adultes et sont très performants. En ce qui concerne le travail sur les cellules souches embryonnaires, nous en sommes seulement au début en comparaison internationale. Il nous faut encore investir beaucoup plus dans ce type de recherche.

En Suisse, il est permis depuis 2005 de produire des cellules souches provenant d'embryons surnuméraires et de les utiliser à des fins de recherche. Cette possibilité est-elle exploitée?

L'autorisation de mener des recherches sur les cellules souches embryonnaires a été très importante pour nous autres chercheurs. Si nous voulons étudier les chances que présentent les cellules souches pour des traitements futurs, il nous faut procéder à des comparaisons entre les différents types de cellules souches – y compris les cellules souches embryonnaires. Entre-temps se sont constituées les premières équipes suisses travaillant sur les cellules souches embryonnaires. La réglementation adoptée est un compromis réussi et constitue une bonne base pour pratiquer la recherche. Je trouve par exemple important que les couples concernés puissent décider de ce qui doit advenir d'un embryon surnuméraire. Et je pense qu'il est éthiquement défendable d'utiliser des embryons surnuméraires à des fins de recherche. Car leur destin eut été de toute façon d'être détruits, leur potentiel de vie n'eut pas été utilisé.

Quelles perspectives nouvelles les cellules souches embryonnaires ont-elles ouvertes depuis qu'elles ont été produites pour la première fois en 1998?

De très grands progrès ont été réalisés depuis lors. Pour les profanes, ce n'est peut-être pas évident, mais si l'on va dans le détail, de très nombreuses découvertes ont été faites. Des chercheurs ont ainsi décrit récemment comment l'on pouvait cultiver des neurones produisant de la dopamine à partir de cellules souches embryonnaires. Or, ce sont précisément les cellules nerveuses qui dégénèrent dans la maladie de Parkinson. On dispose aujourd'hui de nombreux protocoles de laboratoire de qualité, qu'il

a fallu d'abord établir. Car, si l'on n'a pas développé et standardisé les méthodes qui conviennent, on ne peut travailler à concevoir des traitements.

Malgré leur gros potentiel, les cellules souches ne débouchent pas encore sur des applications pratiques en médecine. Où se situent les obstacles?

L'une des raisons réside dans le renouvellement permanent de ces cellules. On sait par l'expérimentation animale qu'elles peuvent entraîner des cancers. C'est seulement à partir du moment où les méthodes sont suffisamment standardisées pour qu'il ne subsiste aucun risque à cet égard que l'on peut envisager des formes de traitement.

Un autre problème a été résolu récemment. Jusqu'à présent, on cultivait les cellules souches embryonnaires humaines sur une couche de cellules murines nourricières. Mais lorsque des cellules sont destinées à un usage thérapeutique, aucun tissu animal ne doit être entré en contact avec elles.

La recherche ne pourrait-elle pas se concentrer simplement sur les cellules souches adultes?

Non. Les cellules souches adultes ont des possibilités de développement trop faibles. C'est ce que montre un exemple tiré de notre propre laboratoire. Nous avons comparé directement des descendants de cellules souches adultes de la crête neurale avec des cellules issues de cellules souches embryonnaires. Nous les avons testées dans le modèle de la sclérose en plaques ainsi que dans le modèle de la biologie du développement – et les cellules issues des cellules souches adultes ont été nettement moins performantes. Je pense que les cellules souches adultes seront importantes pour certaines applications spécifiques en médecine. Pour d'autres types de traitement, on recourra aux cellules souches embryonnaires.

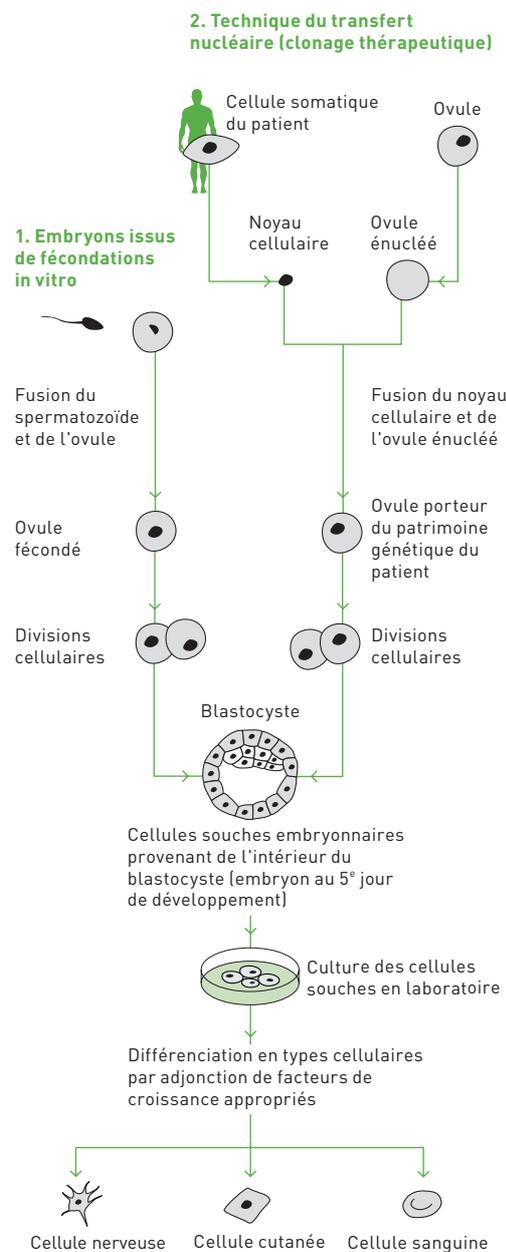
Le transfert nucléaire – également appelé clonage thérapeutique – permet de produire des cellules souches embryonnaires à partir de cellules somatiques du patient. Cette voie est-elle praticable?

Le but ainsi poursuivi consiste à produire à des fins thérapeutiques des cellules souches présentant les mêmes particularités génétiques que celles du patient à traiter. Dans le cas du transfert nucléaire, on cherche à reprogrammer la cellule d'un adulte. Actuellement, on comprend encore très mal ce processus, mais il s'agit d'une possibilité importante à long terme. Une nouvelle direction de recherche se dessine à partir de cette idée. Par exemple reprogrammer directement des cellules souches adultes pour qu'elles expriment un potentiel supérieur. Il est donc judicieux d'examiner ces questions; c'est pourquoi la Grande-Bretagne, par exemple, a autorisé le clonage thérapeutique dans le respect de certaines conditions.

Quels sont les développements qui se dessinent à l'heure actuelle dans la recherche internationale sur les cellules souches?

La recherche sur les cellules souches est un processus de longue haleine. Mais on voit apparaître en permanence de nouveaux rapports de recherche

Production de cellules souches embryonnaires



Les embryons surnuméraires issus de la fécondation in vitro se composent d'une centaine de cellules.

Si l'on prélève des cellules de l'intérieur de la minuscule sphère cellulaire (blastocyste), celles-ci peuvent être cultivées en laboratoire sous forme de lignées de cellules souches. Si l'on y ajoute des facteurs spécifiques de croissance, les cellules souches produisent des types cellulaires spécialisés, tels que cellules nerveuses, musculaires, cardiaques ou hépatiques.

Dans le cas du **transfert nucléaire (clonage thérapeutique)**, le noyau cellulaire d'un patient est ramené au stade embryonnaire. Pour cela, le noyau est injecté dans l'ovule énucléé. A partir des blastocystes qui se forment, on peut ensuite obtenir des cellules souches qui présentent les mêmes propriétés génétiques que celles du patient.

qui montrent comment l'on peut obtenir avec succès les types de cellules souhaités à partir de cellules souches embryonnaires. On évoque déjà la manière dont on pourrait concevoir des thérapies par les cellules souches – par exemple dans le cas de lésions de la moelle épinière. La prudence est toutefois de rigueur: il s'agit réellement d'étudier les bases avec précision et de ne pas se lancer prématurément dans des essais thérapeutiques. Les connaissances tirées de la recherche sur les cellules souches embryonnaires peuvent peut-être aussi être utilisées pour stimuler des cellules souches adultes endogènes, de sorte qu'elles produisent les types cellulaires nécessaires. Ce pourrait être une direction dans laquelle des traitements pourraient être envisagés dans un avenir plus rapproché.

«La production de lignées cellulaires à des fins thérapeutiques présente un degré très élevé d'acceptation»

Monsieur Schreiber, lors de la votation sur la loi relative à la recherche sur les cellules souches, le peuple a approuvé cette recherche à 66 %. Quelles réflexions éthiques figurent derrière cette décision ?

Il existe deux positions qui se rejoignent. L'une met l'accent sur les nouvelles possibilités de traitement, car il y a tout simplement trop de déficits thérapeutiques pour des maladies graves. L'autre part d'une crainte des abus et entend garantir une protection maximale de la vie humaine au stade précoce.

Dans une société démocratique, la solution passe par la décision selon le principe de la majorité. Il s'agit non pas d'une décision éthique, mais d'une décision politique. Les tenants et les opposants ne s'affrontent pas sur deux visions morales du monde – une bonne et une mauvaise –, mais l'on est en présence de bonnes raisons contre d'autres bonnes raisons. Et l'on procède finalement à une mise en balance. Pour la grande majorité de la population, le bénéfice thérapeutique autorise à utiliser des embryons surnuméraires à des fins de recherche. Mais les préoccupations sont également prises en compte, et des réglementations sont émises en ce sens, qui protègent contre les abus possibles.

Où en est aujourd'hui le débat éthique sur l'utilisation des embryons surnuméraires ?

Depuis que la fécondation artificielle est autorisée, nous disposons d'embryons surnuméraires. Etant donné que, chez nous, la maternité de substitution est interdite, ils n'ont aucun avenir. D'un point de vue éthique, nous sommes intéressés à faire bénéficier les formes de vie humaines d'une protection au stade le plus précoce. Mais nous sommes prudents lorsqu'il s'agit de reconnaître la dignité humaine, parce que la dignité humaine est intouchable et ne saurait faire l'objet d'une évaluation. La protection de la vie telle qu'elle a été retenue n'est pas absolue, mais autorise des situations dans lesquelles une pesée des intérêts est possible. Cela correspond à la conception des sociétés modernes. Nous ne pouvons pas empêcher les abus en adoptant des positions radicales, car on se repousse ainsi aux marges de la société.

Qu'est-ce que cela signifie à l'échelle internationale ?

C'est un point important, car la recherche se déroule dans des centres multiples, par exemple à Bâle, à Boston, à Singapour et en Californie. Nous sommes confrontés à de multiples représentations morales dans le monde. C'est pourquoi une entreprise à vocation internationale fixe des critères éthiques internes. Novartis, par exemple, se réfère à des critères élevés en comparaison internationale, qui correspondent à la législation suisse.

Comment jugez-vous le clonage dit thérapeutique, autrement dit le transfert nucléaire ?

Le transfert nucléaire donne lieu à la production d'un artefact, qui ne correspond pas à la définition d'un embryon. Il n'y pas de fécondation et l'on ne cherche pas à produire un individu génétique. Je ne

vois donc pas quels intérêts pourraient être lésés par cette intervention. L'objectif poursuivi par le clonage thérapeutique doit être salué sur le plan éthique. La production de lignées cellulaires dans le but de développer des traitements médicaux bénéficie d'un degré très élevé d'acceptation dans la morale établie.

Ce qui est important, c'est que l'autorisation du transfert nucléaire ne favorise pas la création d'un être humain cloné. Pour cela, il faudrait que les blastocystes produits par transfert nucléaire soient implantés chez une femme, ce qui, dans notre pays, est frappé d'une interdiction absolue. Aujourd'hui, le transfert nucléaire présente toutefois un problème éthique du fait que l'on recourt à des ovules. Il ne faut pas que des femmes subissent des pressions les incitant à faire des dons d'ovules. Il faut aussi tenir compte du fait que le transfert nucléaire est pratiqué dans d'autres pays. Nos chercheurs sont heureux de pouvoir bénéficier des connaissances acquises pour mener leurs travaux. Et si cela débouche effectivement un jour sur des traitements concrets, nous voudrions, nous aussi, pouvoir les mettre en pratique.

La recherche sur les cellules souches évolue. Quelle attitude de fond peut-on adopter en matière d'éthique face aux nouveaux développements ?

Le seul mot qui me vient à l'esprit est celui d'ouverture. Il n'y a pas pour moi d'attitude de fond en matière d'éthique, au sens d'un principe auquel on



pourrait se tenir en dépit de toutes les évolutions. Les débats éthiques résultent du dilemme entre ce que l'on peut faire en vertu de l'évolution de la technique et la morale en vigueur dans une société. Cette morale connaît, elle aussi, une évolution. Mais l'attitude de fond se rapporte toujours au respect de la dignité de l'individu, de sa liberté et de son autonomie. Lorsque l'on évalue des techniques nouvelles, il s'agit toujours de réaliser un équilibre entre la liberté de recherche, qui fait partie intégrante de l'éventail des intérêts d'une société moderne, et les normes de cette dernière. La science ne saurait être défendue que dans l'intérêt de l'être humain!



Prof. Dr Hans-Peter Schreiber

Ancien directeur du Département d'éthique et d'évaluation des conséquences technologiques à l'EPF de Zurich, président du Comité d'éthique de Novartis

www.novartis.ch/about_novartis/de/leadership_ethics.shtml

Au premier abord, un **laboratoire de cellules souches** ne présente rien de spectaculaire. La production de cellules souches embryonnaires à partir d'embryons âgés de seulement quelques jours n'est pas visible à l'œil nu. C'est seulement au microscope que l'on aperçoit les petites sphères de cellules. Il est fascinant d'observer les cellules souches après la différenciation en cellules spécialisées – par exemple les précurseurs de cellules cardiaques, qui battent déjà en rythme dans l'éprouvette, comme un cœur en miniature.

Adresse de contact:

Fondation
GEN SUISSE
Case postale
3000 Berne 14
Tél.: +41 31 356 73 84
Fax: +41 31 356 73 01
E-mail: info@gensuisse.ch
Internet: www.gensuisse.ch