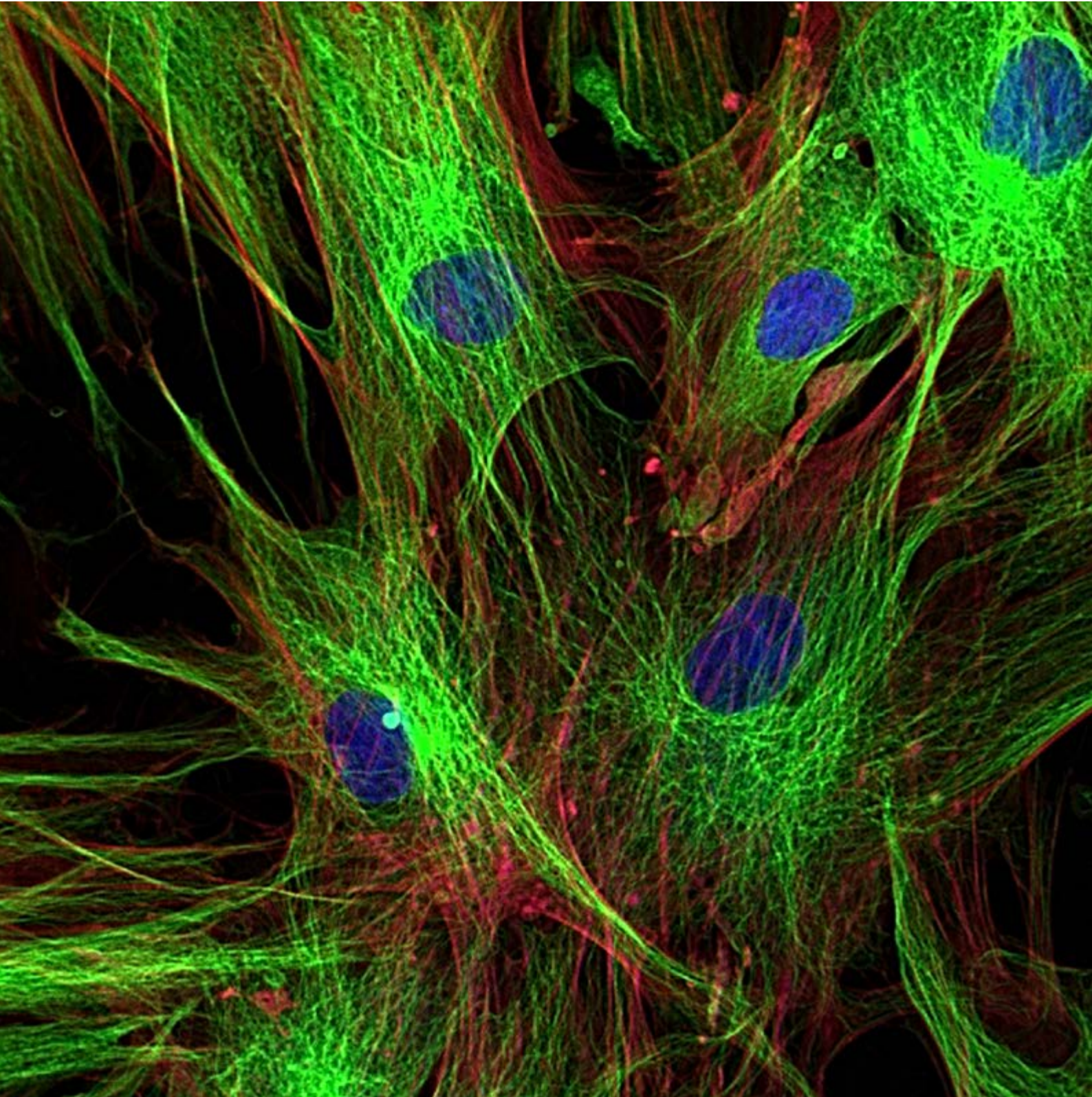


# GÈNES ET DIALOGUE

[www.gensuisse.ch](http://www.gensuisse.ch) | Avril 2015



**CLONER ET REPROGRAMMER**

1902



Hans Spemann coupe un embryon de salamandre de deux cellules à l'aide d'un cheveu. Il obtient deux clones de salamandre. En 1928, il confirme que le noyau cellulaire contient les informations nécessaires à la formation d'un organisme complet.

1958



Le Britannique Sir John Bertrand Gurdon parvient à produire un clone à partir du noyau d'une cellule corporelle d'un amphibien.

1984



Steen Willadsen clone le premier mammifère en isolant une cellule d'un embryon de mouton de huit cellules et en la fusionnant avec un ovule énucléé. Trois agneaux sont obtenus par transfert nucléaire.

1996



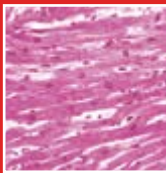
Ian Wilmut est le premier à parvenir à cloner un mammifère à partir des cellules d'un animal adulte – Dolly est née. Un an plus tard, Ian Wilmut présente Polly, une brebis transgénique produisant une protéine de coagulation dans son lait.

2006



Les Japonais Shinya Yamanaka et Kazutoshi Takahashi ont montré sur des cellules cutanées de souris que quatre facteurs suffisent pour reprogrammer le patrimoine génétique de ces cellules et les faire retourner à l'état embryonnaire. Ils appellent ces cellules des «cellules souches pluripotentes induites (CSPi)».

2010



Ieda et al. montrent que des cellules peuvent aussi être reprogrammées directement. Avec quelques facteurs, ils transforment des cellules de la peau en cellules du myocarde.

2013



Shoukhrat Mitalipov et son équipe surmontent des difficultés techniques touchant au transfert de noyaux de cellules somatiques qui duraient depuis des années et sont les premiers chercheurs qui parviennent à cloner des cellules souches embryonnaires humaines à partir des cellules cutanées d'un adulte.

## Glossaire

### Expression des gènes

Processus au cours duquel les informations génétiques sont délivrées et rendues utilisables par la cellule

### Facteur de transcription

un complexe de protéines qui régule l'activité de nos gènes

### Fibroblastes

cellules du tissu conjonctif

### Génome

L'ensemble des informations génétiques, c.-à-d. tous les gènes d'une cellule ou d'une espèce

### (Motif de) méthylation

Couplage chimique de groupes méthyle sur la base ADN cytosine

### Mutation

Modification du matériel génétique spontanée ou engendrée par des influences extérieures (p. ex. radiations, produits chimiques)

### Pluripotence

Une cellule souche qui peut se différencier dans pratiquement tous les types de cellules

### Protéines du fuseau

Elles répartissent les chromosomes entre les cellules filles lors de la mitose

### Réaction du greffon contre l'hôte

Lésion cellulaire à la suite d'une réaction immunitaire après une transplantation

### Transfert de noyaux de cellules somatiques

Transfert du noyau d'une cellule du corps dans une cellule reproductrice énucléée

### Transgène

Gène qui a été intégré dans le génome d'un organisme

3

Avant-propos

4

Le clonage et la reprogrammation – des débuts à aujourd'hui

6

Limites et possibilités

9

Utilité médicale et perspectives

10

Aspects éthiques

11

Références et liens

# Avant-propos

La question du clonage suscite régulièrement des discussions animées dans le monde entier. En particulier lorsqu'une avancée scientifique se produit dans ce domaine. C'est ce qui s'est passé en 1997 lorsque Ian Wilmut a présenté Dolly, sa brebis clonée, et a montré qu'il était possible de créer un individu génétiquement identique à partir d'une cellule adulte de mammifère. Par contre, l'annonce de la réussite de la production de cellules souches embryonnaires humaines à partir de cellules cutanées par Shoukhrat Mitalipov et son équipe en 2013 – et donc de la création des premières cellules clonées humaines avérées – n'a pas fait grand bruit, tout au moins dans le monde scientifique. Que s'était-il passé? En 2006, les Japonais Shinya Yamanaka et Kazutoshi Takahashi ont découvert une méthode bien plus simple – la reprogrammation – pour faire retourner les cellules à leur état d'origine. Les cellules souches pluripotentes induites (CSPi) peuvent se transformer en pratiquement n'importe quel type de cellule. L'objectif du clonage ayant un but thérapeutique et médical (et non la génération d'une copie identique à nous-même) a pu ainsi être poursuivi bien plus facilement et à moindre coût car les CSPi sont quasiment des cellules clonées. Un clone est défini comme une cellule, un groupe de cellules ou un organisme complet génétiquement identique et formé par multiplication asexuée. Les clones peuvent être d'origine naturelle comme dans le cas des bactéries, des levures, des fraises et des jumeaux monozygotes, ou d'origine artificielle lorsqu'ils sont créés en laboratoire.

Néanmoins, la découverte de Mitalipov a relancé le débat et montré clairement que la situation juridique diffère dans de nombreux pays. En Suisse, le clonage est interdit. Ici, la Constitution suisse et la Loi fédérale sur la procréation médicalement assistée régulent l'interdiction du clonage et le rendent passible de sanctions. Dans le film «The Island», des clones humains sont produits pour servir de réservoir d'organes; dans



«Star Wars», des clones sont mis au monde pour servir de guerriers – des scénarios catastrophes que nous n'avons pas à redouter.

Dans le numéro actuel de Gènes et Dialogue, nous vous emmenons dans un voyage à travers l'histoire du clonage et de la reprogrammation. Nous vous montrons les risques liés au clonage et vous présentons l'état actuel de la recherche scientifique. L'utilité médicale de la reprogrammation et du clonage scientifique est exposée. Pour finir, nous considérons ce sujet d'un point de vue éthique et donnons quelques perspectives.

Dr. Daniela Suter  
Directrice de la Fondation Gen Suisse

Les brebis  
Dolly et Bonny

**GEN SUISSE.**

# Le clonage et la reprogrammation – des débuts à aujourd’hui

Les clones (des organismes génétiquement identiques) ont été documentés pour la première fois il y a plus de 100 ans. En 1891, à la station zoologique de Naples, l'Allemand Hans Adolf Eduard Driesch est parvenu à faire grandir deux oursins génétiquement identiques en secouant des embryons de deux cellules qui se sont divisés à cette occasion. Cette expérience a montré que chaque cellule d'un embryon à un stade précoce a le potentiel de se développer pour former un organisme complet (Box 1). En 1928, à partir d'expériences sur des embryons de salamandre, Hans Spemann a pu démontrer que le noyau d'une cellule contient les informations nécessaires à son développement.

Sir John Bertrand Gurdon est considéré comme un pionnier du transfert nucléaire et du clonage. Il est le premier chercheur à être parvenu en 1958 à produire un clone à partir du noyau d'une cellule corporelle et non plus d'une cellule embryonnaire. Gurdon a transplanté le noyau d'une cellule intestinale d'un têtard dans un ovule énucléé de grenouille. Des stimulations (encore largement inconnues) provenant de l'ovule occasionnent une reprogrammation du noyau cellulaire et permettent ainsi la formation d'un organisme complet. Les méthodes développées par Gurdon sont encore employées de nos jours (Box 2). Il a reçu le prix Nobel en 2012 (avec Shinya Yamanaka) pour ces découvertes révolutionnaires.

Le clonage d'un mammifère est techniquement beaucoup plus exigeant car les ovules sont nettement plus petits. C'est pourquoi le clonage d'un embryon de mammifère n'a pu être réalisé qu'en 1975 par J. Derek Bromhall. Le développement de ces embryons n'a toutefois jamais été poursuivi au-delà du stade pluricellulaire (blastocyste). Les premiers clones de mammifère totalement développés ont été obtenus par transfert de noyaux de cellules somatiques (Box 2) à partir d'embryons de mouton. Trois agneaux génétiquement identiques sont ainsi nés en 1984.

Une des expériences de clonage les plus célèbres a été réalisée en 1996 et a conduit à la naissance de la brebis Dolly. Ian Wilmut et Keith Campbell étaient parvenus pour la première fois

à cloner un organisme complet à partir d'une cellule corporelle adulte totalement développée – une étape importante dans l'histoire du clonage. Cette découverte a fourni une indication importante: les cellules de mammifère déjà différenciées peuvent être totalement reprogrammées à l'aide d'ovules activés. L'utilisation de cellules adultes est rendue difficile par le fait que les gènes de ces cellules sont déjà partiellement désactivés car ils ne sont plus nécessaires à la poursuite du développement. Cependant, ce sont exactement ces gènes qui doivent de nouveau devenir actifs pour obtenir un nouvel organisme. C'est pourquoi l'information génétique doit être remise à son état initial après le transfert du noyau. Souvent, cela ne réussit que partiellement et la formation d'un organisme complet est un échec. Wilmut et Campbell ont dû faire 227 tentatives avant de pouvoir cloner la célèbre brebis Dolly. En outre, l'espérance de vie de Dolly était raccourcie car son patrimoine génétique correspondait à celui d'un animal adulte. Elle est ainsi morte à l'âge de six ans, quatre ans avant ce qui était prévu. De plus, Dolly était obèse et souffrait d'arthrite – des complications éventuelles du clonage.

La découverte en 2006 par Kazutoshi Takahashi et Shinya Yamanaka que seules quatre protéines suffisent pour qu'une cellule retrouve son état

## ① LA DIVISION D'EMBRYON

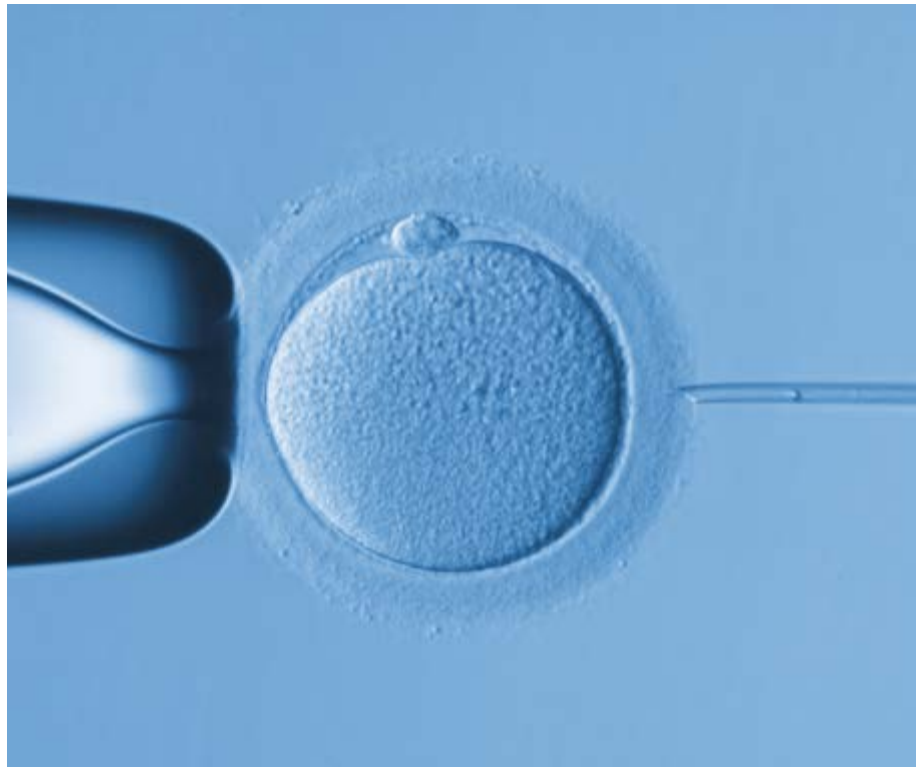
Dans les premiers jours après la fécondation, l'embryon est formé de quelques cellules indifférenciées. Cet embryon est séparé en plusieurs cellules dans une boîte de Petri lors d'une division de l'embryon produite artificiellement. Chacune de ces cellules a le potentiel de former un organisme complet. Quelques jours après la séparation et après que chaque cellule a connu plusieurs autres divisions cellulaires, ces cellules sont implantées dans un utérus. Le développement d'un mammifère en dehors du ventre de la mère n'est pas possible. C'est de cette façon que des organismes génétiquement identiques sont créés. Cette méthode a par exemple été testée sur des singes rhésus. Toutefois, le taux de réussite était très faible: à partir de 368 groupes de cellules, un seul embryon de rhésus s'est développé jusqu'à la naissance.

initial est une autre étape importante dans l'histoire du clonage et de la reprogrammation. Cette découverte ouvre la porte à une possible utilisation thérapeutique sur l'être humain dans un avenir proche – la production d'une lignée de cellules souches individuelle pour traiter et étudier les maladies. Par ailleurs, Vierbuchen et al. ont publié en 2010 une méthode montrant comment on peut délibérément transformer des cellules cutanées en cellules nerveuses en enrichissant ces cellules avec certains facteurs. Cette transformation directe permet de gagner beaucoup de temps car on ne doit plus d'abord faire retourner les cellules à leur état d'origine avant de les transformer en cellules nerveuses. Avec la découverte de la reprogrammation ciblée des cellules, il est devenu pratiquement superflu de faire des efforts supplémentaires pour cloner des cellules humaines (à des fins thérapeutiques ou de recherche) peut dorénavant être atteint beaucoup plus facilement. Le clonage d'un être humain est de toute façon considéré dans le monde entier comme étant contraire à l'éthique, est soumis à des restrictions juridiques strictes et n'a jamais été l'objectif d'un chercheur sérieux. Cependant, Shoukhrat Mitalipov et son groupe n'ont pas abandonné. Après des premiers succès avec le clonage de cellules de singe en 2007, ils ont finalement fait une percée décisive en 2013 et ont annoncé la réussite de la production de cellules souches embryonnaires humaines par transfert de noyaux de cellules somatiques. Dans leur expérience, les chercheurs ont utilisé les cellules cutanées d'un bébé âgé de huit mois souffrant d'une maladie génétique rare et ils les ont fusionnées avec des ovules. Les embryons ainsi générés ont été transformés au plus tard au bout de sept jours en une lignée de cellules souches embryonnaires. En 2014, Lanza et Lee ont en outre montré qu'il est aussi possible de produire des cellules souches embryonnaires clonées à partir de cellules cutanées de personnes plus âgées.

Jusqu'à présent, aucun élément n'indique qu'un adulte ne pourrait être cloné avec succès.

## ② TRANSFERT DE NOYAUX DE CELLULES SOMATIQUES (TNCS)

Par cellule somatique, on entend toutes les cellules du corps, à l'exception des cellules reproductrices (ovocytes, spermatozoïdes). Chaque cellule (mis à part les globules rouges) possède un noyau qui contient notre ADN (patrimoine génétique). Cet ADN contient toutes les informations nécessaires à la formation d'un organisme. Pour le transfert de noyaux de cellules somatiques (TNCS), une cellule somatique est prélevée dans l'organisme. Le noyau de cette cellule est aspiré avec une pipette très fine et transféré dans un ovule dont le noyau a également été prélevé auparavant. Des substances de l'ovule reprogramment l'ADN du noyau par des processus encore largement incompris et le font ainsi retourner à son état d'origine. En exposant la cellule à un courant et à divers produits, elle peut alors être activée et elle commence à se diviser. L'ajout et l'ordre de succession de facteurs particuliers déterminent le type de cellule que les cellules embryonnaires vont former. Par exemple, les cellules peuvent être maintenues dans un état pluripotent par l'ajout des inhibiteurs 2i/LIF.



# Limites et possibilités

## **Peut-on cloner un être humain?**

Est-il possible (en excluant tous les problèmes éthiques) de réaliser une copie identique de notre être? Théoriquement oui; en pratique, cela est cependant difficile à atteindre.

Les expériences sur les animaux ont montré que le clonage reproductif est à l'origine de problèmes de santé. Des organes ne se forment pas complètement, le système immunitaire ne fonctionne pas correctement et on a signalé des malformations ou ce qu'on appelle le large offspring syndrom (le syndrome du gros veau). Certains clones vieillissent prématurément. Le taux de réussite du clonage est très faible et se situe entre 0,5 et 5% selon les organismes. En pratique, pour le clonage reproductif, on a besoin de très nombreux ovules pour réussir la multiplication du patrimoine génétique. Si l'on voulait cloner un être humain, il y aurait un risque médical pour les femmes donneuses d'ovule car il s'agit d'une intervention chirurgicale. Un autre problème pratique est causé par les protéines du fuseau qui se trouvent très près des chromosomes chez les primates. Celles-ci sont souvent perdues lors du prélèvement du noyau et la cellule ne peut plus se diviser.

Mais même si on avait surmonté toutes ces difficultés, le clone ne correspondrait jamais à 100% à l'original. D'une part, l'ADN mitochondrial provient de l'ovule et donc de la donneuse, d'autre part, pendant le développement des gamètes, notre patrimoine génétique est programmé par des marquages chimiques qui peuvent se modifier au cours de la vie. Ces marquages englobent par exemple la méthylation de certaines sections de l'ADN et sont décrits comme étant «épigénétiques» car ils n'ont pas une influence directe sur la séquence d'ADN mais sur sa lisibilité. A partir du moment où les facteurs qui se trouvent dans le plasma font revenir l'ADN du noyau à son état d'origine lors du clonage, le motif de méthylation est entièrement renouvelé. Il ne correspond donc plus au motif de la cellule donneuse d'origine. Toutefois, le motif de méthylation détermine le niveau d'activité de nos gènes. Plus notre ADN porte des groupes méthyle, plus le gène correspondant est difficile à lire et reste donc désactivé. Les marquages épigénétiques sont aussi la raison pour laquelle les jumeaux sont de plus en plus différents lorsqu'ils vieillissent.

En outre, l'environnement et notre entourage déterminent fortement notre moi. Ainsi, une jumele ayant grandi en Europe devient une pianiste d'exception, tandis que sa sœur en Amérique du Nord n'a pas d'intérêt pour la musique mais devient une excellente mathématicienne. Même les jumeaux qui grandissent dans la même maison ne partagent pas forcément les mêmes intérêts et les mêmes préférences. Il est donc théoriquement possible de cloner un être humain, mais cela est presque impossible en pratique et chaque copie ne correspondrait pas à 100% à l'original.

## **Le clonage— état des lieux**

Avec le clonage, on distingue en principe deux processus: le clonage de recherche (anciennement appelé clonage thérapeutique) et le clonage reproductif. L'objectif du clonage de recherche est d'obtenir des cellules souches embryonnaires ou personnelles à des fins médicales ou thérapeutiques, comme par exemple pour des tests de médicaments, des études sur les maladies génétiques ou la fabrication de tissus autologues (médecine régénérative). Avec le clonage reproductif, une copie de l'individu (p. ex. un animal) est créée.

### **Clonage reproductif**

Le clonage reproductif de l'être humain est rejeté pratiquement dans le monde entier, il n'y a toutefois pas d'interdiction générale car les partisans et les opposants n'ont pas pu se mettre d'accord sur le cadre des restrictions. Aux Etats-Unis, chaque Etat décide si l'interdiction du clonage est générale ou si le clonage de recherche est autorisé. Cependant, il n'y a aucune réglementation dans de nombreux Etats fédérés. Aujourd'hui, des animaux d'élevage sont parfois clonés, comme par exemple des vaches qui produisent plus de lait ou qui fournissent une viande de meilleure qualité. Le clonage de chevaux et de mulets de course est déjà pratiqué depuis quelques années aux Etats-Unis.

Au cas où un animal génétiquement apparenté existe, il est aussi possible de cloner des animaux disparus. En 2009, Folch et al. ont cloné le bouquetin des Pyrénées, qui avait disparu en 2000, en s'aidant d'un ovule du bouquetin ibérique. Un échantillon de cellules a été prélevé en 1999 sur un animal encore vivant et a été congelé. Celles-

ci ont été utilisées dix ans plus tard afin de cloner le bouquetin disparu. Toutefois, l'animal est mort quelques minutes après sa naissance à cause d'une insuffisance pulmonaire.

Il est cependant extrêmement improbable que des dinosaures peuplent à nouveau la terre à l'avenir, car l'ADN ne peut pas être conservé sur une période aussi longue sans subir de dommages. L'ADN d'un mammouth laineux femelle ayant vécu il y a près de 43 000 ans et qui a été retrouvé en Sibérie dans le permafrost forme une exception. Des chercheurs sud-coréens et américains se sont fixé l'objectif de cloner ce mammouth. Néanmoins, seuls des fragments d'ADN ont été trouvés jusqu'à présent et non un génome de mammouth complet, nécessaire pour réaliser cet objectif. De plus, il y a des préoccupations vis-à-vis de l'éthique animale, car il faut prélever des ovules sur des éléphants et les réimplanter pour le clonage. Est-ce qu'il faut qu'un animal souffre pour qu'un autre animal puisse vivre?

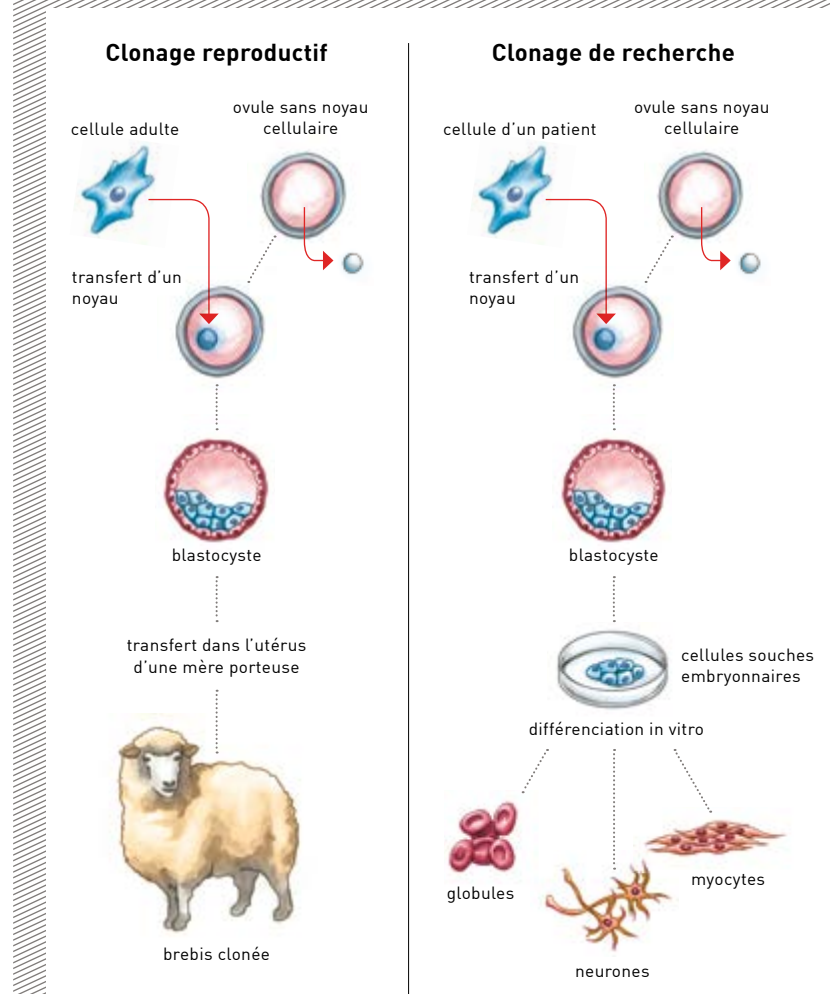
### Clonage de recherche

Le clonage de recherche est autorisé en Grande-Bretagne, en Suède, en Belgique, aux États-Unis et dans de nombreux pays asiatiques. En Suisse, par contre, tous les types de clonage sont interdits. Cela inclut également les interventions sur le patrimoine génétique des cellules reproductrices et des embryons humains. En clonage de recherche, les cellules clonées sont développées jusqu'au blastocyste (jour 5) et des cellules souches embryonnaires sont obtenues (graphique de droite). Ces cellules souches embryonnaires peuvent par exemple être transformées en cellules de la peau pour traiter des brûlures graves. La production de ces cellules souches embryonnaires est toutefois très fastidieuse et nécessite (outre les embryons clonés) des ovules. C'est pourquoi les scientifiques ont recherché des méthodes alternatives.

## Les alternatives au clonage

### Les cellules souches pluripotentes induites (CSPi)

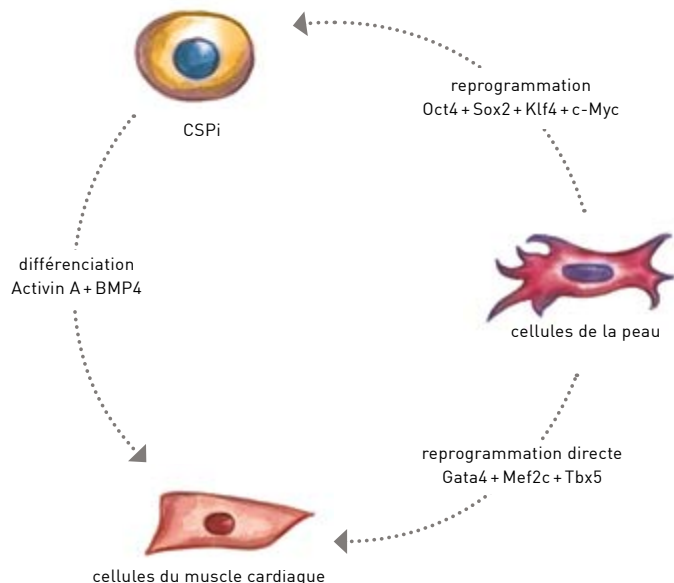
La reprogrammation est une alternative au clonage de recherche qui ne nécessite pas d'ovules. À l'aide de facteurs de transcription (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc), les cellules peuvent être ramenées



à un état semblable à celui des cellules souches et retrouvent ainsi la possibilité de se transformer en de nombreux types de cellules différents. Les chercheurs parlent de cellules souches pluripotentes induites (CSPi). Contrairement au clonage, l'avantage de ce procédé est que le transfert nucléaire n'est plus nécessaire et donc le don d'ovule non plus. L'inconvénient, c'est que deux des protéines utilisées peuvent éventuellement déclencher un cancer. Klf4 et c-Myc sont des oncogènes, des protéines que l'on retrouve à de fortes concentrations dans les cellules cancéreuses. C'est pourquoi les scientifiques recherchent actuellement d'autres protéines pour reprogrammer les cellules.

Egli et al. ont confirmé en 2014 que par rapport à des cellules cutanées normales, les clones et les cellules CSPi présentent des différences semblables sur le plan des mutations, de la

## Reprogrammation (in)directe



méthylation et de l'expression des gènes. Il est donc clair que la méthode avec laquelle les cellules sont fabriquées ne joue pratiquement aucun rôle. Il existe une différence entre les cellules clonées et les CSPi en ce qui concerne l'ADN mitochondrial. Les mitochondries s'occupent des processus énergétiques dans nos cellules pluripotentes, ont leur propre ADN et se trouvent dans le plasma cellulaire et non dans le noyau comme la plus grande partie de notre patrimoine génétique. Comme le plasma cellulaire et le noyau proviennent de différentes sources dans le cas du clonage, les cellules clonées peuvent par exemple être employées pour des maladies qui touchent les mitochondries, comme la myopathie mitochondriale (maladie musculaire). Dans cette maladie des muscles, les mitochondries présentent un défaut.

Les cellules souches pluripotentes induites (CSPi) sont aujourd'hui déjà souvent utilisées en recherche et partiellement dans la phase préclinique afin de tester leur mode de fonctionnement. Au Japon, l'équipe de Masayo Takahashi a par exemple transformé des cellules cutanées d'une patiente âgée de 70 ans atteinte de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) en CSPi, et les a différenciées au laboratoire en cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien. Après 10 mois de culture, ces cellules ont été transplantées dans la rétine de la patiente en septembre 2014.

À présent, il s'agit d'observer pendant quatre ans si les cellules ont été acceptées par le corps et si un cancer se développe.

## Reprogrammation directe

Sur le principe, on distingue la reprogrammation indirecte, au cours de laquelle des cellules sont transformées en CSPi pour ensuite les différencier en un type de cellule spécifique, et la reprogrammation directe, au cours de laquelle les cellules sont transformées directement en un type de cellule particulier sans passer d'abord par un état semblable à celui d'une cellule souche (graphique de gauche). Cette méthode est relativement nouvelle. Ci-dessous, deux exemples provenant de la recherche montrent ce qui est déjà possible aujourd'hui :

Outre le cancer, les maladies cardiaques font partie des causes de décès les plus fréquentes en Suisse. Souvent, la perte ou un dysfonctionnement des cellules du myocarde sont à l'origine de ces maladies du cœur. Jusqu'à présent, il n'y avait pratiquement pas de possibilités de réactivation de ces cellules. En 2010, Ieda et al. ont montré que trois facteurs de transcription (Gata4, Mef2c, Tbx5) suffisaient pour reprogrammer des cellules du tissu conjonctif dans le cœur d'une souris en cellules myocardiques fonctionnelles. Chez l'homme, les cellules du tissu conjonctif représentent 50% de l'ensemble des cellules du cœur. S'il était possible de confirmer ces découvertes sur des patients atteints de maladies cardiaques, on pourrait mieux traiter ces maladies et peut-être même les guérir. Toutefois, on est encore loin d'une utilisation médicale chez l'homme. Les premières études sur des mammifères sont actuellement réalisées.

Après une lésion au cerveau ou dans le cas de la maladie d'Alzheimer, des cellules gliales s'accumulent fréquemment dans des parties du cerveau et bloquent les mécanismes de la réparation neuronale. En 2014, Guo et al. sont parvenus à reprogrammer des cellules gliales réactives directement en neurones sur un modèle de souris. Pour cela, ils ont utilisé le facteur de transcription NeuroD1. Cette transformation a également été réussie sur des cultures de cellules humaines. Pour savoir si NeuroD1 pourra être utilisé à l'avenir pour combattre la maladie d'Alzheimer, il faut toutefois encore confirmer ces résultats dans le cadre d'études cliniques.



# Utilité médicale et perspectives



Prof. Dr. Rudolf Jaenisch  
Whitehead Institute, MIT

## Modélisation des maladies et criblage des médicaments

«Grâce à des cellules CSPi spécifiques au patient, il est maintenant possible d'étudier les maladies de manière ciblée», explique le Prof. Dr Rudolf Jaenisch, Whitehead Institute, MIT. «Les systèmes que nous avons développés jusqu'à présent en culture de tissus, pour produire des neurones ou des cellules du myocarde, p. ex., sont très prometteurs», ajoute Rudolf Jaenisch. L'application actuellement la plus importante des cellules CSPi est le «criblage des médicaments» qui est déjà bien établi et qui permet de tester l'action des médicaments sur de simples cultures de cellules humaines. Grâce à la reprogrammation, il sera aussi possible à l'avenir de produire par exemple des cellules cardiaques à partir de cellules cutanées autologues afin de tester l'action de médicaments cardiaques spécifiques dans une culture cellulaire. De cette façon, il n'est pas nécessaire de prélever du tissu cardiaque sur le patient.

Pour les patients atteints de la maladie de Parkinson, il a déjà été possible de montrer que les neurones produits spécifiquement pour un patient présentent

des défauts et dépérissent plus rapidement. «Aujourd'hui, il y a des approches très prometteuses qui essaient d'empêcher ce processus de dégénérescence», explique Rudolf Jaenisch avant d'ajouter: «Je suis totalement convaincu qu'à l'avenir, il sera possible de stopper le processus de dégénérescence sur des maladies telles que Parkinson ou Alzheimer.»

Une application future des cellules CSPi est ce qu'on appelle la «modélisation des maladies». Avec cette approche, les mécanismes de la maladie sont analysés dans des cultures de cellules ou de tissus. Aujourd'hui déjà, il existe des systèmes biologiques tridimensionnels construits à partir de différentes cellules humaines. Des médicaments contre le cancer sont par exemple testés sur eux. Ces systèmes de test rendent possible l'analyse de processus biologiques comme l'invasion de cellules cancéreuses dans le tissu avoisinant, qui n'a pu être étudiée ni sur un modèle animal ni sur des cultures cellulaires simples. Les chercheurs espèrent pouvoir un jour développer des systèmes de tests spécifiques au patient afin d'observer l'efficacité de certains médicaments sur des cas particuliers.

## Thérapie génique

«En principe, les cellules CSPi peuvent être utilisées pour une transplantation car ce sont des cellules propres au patient et elles ne sont donc pas rejetées après la transplantation», estime Rudolf Jaenisch. Par ailleurs, les cellules CSPi peuvent être multipliées de manière illimitée et sont donc disponibles en quantité suffisante. Cela est toutefois très coûteux, car bien souvent de nombreux mois s'écoulent avant qu'il y ait suffisamment de cellules pour une transplantation. «Nos études sur les souris ont pu montrer que la drépanocytose, une maladie du sang, peut être guérie par la

transplantation de cellules CSPi manipulées», mentionne Rudolf Jaenisch. «Toutefois, une application à l'homme n'est pas encore possible, car nous ne sommes pas encore parvenus à transformer des cellules somatiques en cellules souches sanguines. Néanmoins, on pourra résoudre ce problème technique dans le futur», dit Rudolf Jaenisch.

Outre l'étude clinique de Masayo Takahashi pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) décrite ci-dessus, une première approche en thérapie génique sur l'homme est par exemple représentée par la découverte de Dieter Egli et de Susan Solomon en 2014, qui montre qu'il est possible de produire des cellules pancréatiques à partir de cellules de la peau à l'aide du TNCS. Chez les patients atteints d'un diabète de type 1, les cellules pancréatiques sont détruites et manquent donc lorsqu'il s'agit de réguler la glycémie. Cependant, la quantité de cellules obtenues n'était pas suffisante pour un traitement.

«Les attentes vis-à-vis des cellules CSPi sont très grandes. Avec cette découverte, une toute nouvelle dimension s'est ouverte pour l'étude de nombreuses maladies et l'établissement de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à comprendre, améliorer ou guérir ces maladies», souligne Rudolf Jaenisch. Dans un avenir lointain, nous parviendrons peut-être à transformer des fibroblastes en cellules cardiaques intactes par une reprogrammation directe sur des patients ayant subi un infarctus du myocarde, et ainsi à rendre superflues des opérations invasives et même des transplantations cardiaques. Jusqu'à ce jour, il faut toutefois évaluer les risques (degré de différenciation, qualité des cellules, développement d'un cancer) sur des modèles animaux et dans le cadre d'études cliniques.

# Aspects éthiques



Dr. Anna Deplazes Zemp, collaboratrice scientifique à l'Institut d'éthique biomédicale et d'histoire de la médecine de l'Université de Zurich

Le respect de la vie et la protection particulière de la vie prénatale sont présentes dans toutes les sociétés. Ils sont le plus souvent liés à une mise en balance des biens. A cet égard, la pondération peut différer. Une interdiction générale du clonage est ancrée dans la Constitution suisse. Dans l'art. 119 2a Cst., il est écrit: «Toute forme de clonage et toute intervention dans le patrimoine génétique de gamètes et d'embryons humains sont interdites.» La Loi fédérale sur la procréation médicalement assistée entrée en vigueur en 2001 ajoute à l'art. 36.1 LPMA: «Quiconque crée un clone, une chimère ou un hybride sera puni de l'emprisonnement.» Cela inclut aussi bien le clonage reproductif que le clonage de recherche. D'un point de vue éthique, cette règle sur le clonage de recherche est justifiée d'un côté par le fait que des embryons humains sont tués au cours de ce processus, ce que de nombreuses personnes considèrent comme étant moralement condamnable. D'un autre côté, on renonce toutefois aussi à une option éventuelle de traitement et on omet de porter assistance à des personnes. «Actuellement, une interdiction généralisée du clonage en Suisse est judicieuse pour des raisons pratiques car, pour l'instant, une majorité de la population se prononcerait en sa faveur et, d'un autre côté, c'est une motivation pour faire avancer la recherche sur les cellules souches adultes/CSPi», estime la Dresse Anna Deplazes Zemp, collaboratrice scientifique à l'Institut d'éthique biomédicale et d'histoire de la médecine de l'Université de Zurich.

La recherche sur les cellules souches est autorisée en Suisse et est régie par la Loi relative à la recherche sur les cellules souches. Cette loi doit prévenir les abus et protéger la dignité humaine. Pour le législateur suisse, il y a d'un point de vue éthique une différence entre l'utilisation d'embryons surnuméraires pour la recherche médicale, tels qu'ils sont créés au cours d'une fécondation in vitro, et le transfert nucléaire pour obtenir un clone de recherche. Dans le premier cas, des embryons en surnombre, qui doivent être détruits conformément à la législation en vigueur, sont utilisés pour la recherche médicale. Dans le deuxième cas, des embryons sont créés avec un génome scrupuleusement sélectionné et copié à des fins de recherche. C'est pourquoi le transfert nucléaire est interdit en Suisse, tandis que la recherche sur des embryons surnuméraires et sur des cellules CSPi est permise. Au niveau mondial, la situation est différente: le Conseil de l'Europe a interdit le clonage d'une manière générale, la proposition n'a toutefois pas été signée par tous les Etats membres. Le transfert de noyaux de cellules somatiques est par exemple autorisé aux Etats-Unis et en Corée du Sud.

**«Puisque le développement de l'être humain est un processus graduel, la protection devrait elle aussi augmenter progressivement.»**

La dignité humaine est un point central de la discussion éthique. La dignité humaine est également ancrée dans la Constitution suisse, art. 7 Cst.: «La dignité humaine doit être respectée et protégée.» Mais quand commence-t-elle exactement? La lauréate du prix Nobel de la paix Christiane Nüsslein-Volhard voit le début de la dignité humaine lors de la nidation de l'embryon dans l'utérus de la mère, car c'est à partir de ce moment que le programme de développement complet est lancé. En ce sens, seul le clonage reproductif porte atteinte à la dignité humaine,

le clonage de recherche et la recherche sur les cellules souches ne sont pas contraires à la dignité humaine. «Dans le contexte de la vie prénatale, la «dignité humaine» est un terme difficile à saisir. Celui qui l'utilise comme argument se prononce le plus souvent en faveur du respect de l'embryon. Il faut le protéger. Cependant, tout comme le développement de l'être humain est un processus graduel, la protection devrait aussi augmenter graduellement (en fonction du stade de développement)», dit Anna Deplazes. Ici, les opinions divergent toutefois et sont sources de discussions controversées. Il est clair qu'au niveau national et international, le clonage reproductif est considéré comme n'étant pas acceptable. «Pour la perception de soi de l'individu cloné, la conscience d'avoir été produit comme copie d'une autre personne serait très problématique, son autonomie serait limitée», souligne Anna Deplazes. En outre, la sélection ciblée des personnes et des aptitudes que l'on désire cloner serait hautement problématique du point de vue éthique. A cela s'ajoutent des considérations d'ordre scientifique, social et juridique. «Le clonage thérapeutique qui pose moins de problème peut se voir opposer trois arguments: le risque d'abus, c'est-à-dire qu'il y aurait quand même des tentatives de clonage d'individus, les risques pour la santé (p. ex. le cancer) dans les applications médicales et les objections mentionnées portant sur la dignité humaine de l'embryon. En face, on trouve l'utilité médicale potentielle et la liberté de la recherche», ajoute la Dresse Anna Deplazes. A l'avenir, il s'agit ici d'évaluer les risques de ces méthodes avec précision et de les contrôler dans des études médicales, ainsi que d'observer le développement de solutions alternatives (comme les CSPi).

## Références et liens

Guo, Z. et al., 2014:

In Vivo direct reprogramming of reactive glial cells into functional neurons after brain injury and in an Alzheimer's disease model; *Cell Stem Cell* 14 (2), p188–202.

Ieda, M. et al., 2010:

Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors; *Cell* 142 (3), p375–386.

Johannesson, B. et al., 2014:

Comparable frequencies of coding mutations and loss of imprinting in human pluripotent cells derived by nuclear transfer and defined factors; *Cell Stem Cell* 15 (5), p634–642.

Tachibana, M. et al., 2013:

Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer; *Cell* 153 (6), p1228–1238.

Takahashi, K. & Yamanaka, S., 2006:

Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors; *Cell* 126 (4), p663–676.

Vierbuchen, T. et al., 2010:

Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors; *Nature* 463 (7284), p1035–1041.

Yamada, M. et al., 2014:

Human oocytes reprogram adult somatic nuclei of a type 1 diabetic to diploid pluripotent stem cells; *Nature* 510 (7506), p533–536.

[www.admin.ch](http://www.admin.ch)

[810.31 Loi fédérale relative à la recherche sur les cellules souches embryonnaires]

## **GEN SUISSE.**

«Le dialogue est notre objectif»

Fondation Gen Suisse

Aarberggasse 29

CH-3011 Berne

T +41 (0)31 356 73 84

F +41 (0)31 356 73 01

[kontakt@gensuisse.ch](mailto:kontakt@gensuisse.ch)

[www.gensuisse.ch](http://www.gensuisse.ch)

