

CELLULES SOUCHES HUMAINES IPS

I – BRÈVE PRÉSENTATION

Les **cellules souches** existent dans les tissus de l'organisme pour entretenir leur croissance ou les reconstruire. Elles ont la capacité de se diviser en cellules-filles identiques, tout en produisant de manière régulée d'autres cellules différenciées dans le type cellulaire approprié.

La **recherche** sur les cellules souches porte en elle les promesses de pouvoir un jour permettre le traitement de diverses maladies graves et handicapantes, en **remplaçant des cellules endommagées ou détruites de tissus spécialisés**. Les applications potentielles les plus souvent évoquées concernent la réparation du muscle cardiaque après un infarctus, le traitement de maladies neurodégénératives (Parkinson, etc.), l'amélioration de la cicatrisation de la peau en cas de blessures compliquées, le remplacement de tissus osseux ou cartilagineux.

Hors du corps humain, la même technologie peut également servir à la mise au point de modèles *in vitro* de maladies humaines, de nature à soutenir par exemple le **développement de nouveaux médicaments**.

Ce domaine de recherche, désigné parfois sous les vocables de "ingénierie cellulaire" ou "**médecine régénérative**" a vu le jour dès le début des années 90 pour prendre son essor au cours de cette dernière décennie.

Les sources cellulaires :

L'enjeu est la possibilité de récolter des cellules humaines ayant soit conservé, soit acquies une capacité de régénération en cellules et tissus d'un type déterminé sur commande et en quantités pondérales. Plus la recherche avance, plus nombreuses deviennent les sources de cellules souches.

Actuellement, on a pris l'habitude de **distinguer** :

- les **cellules souches embryonnaires**, considérées parfois comme l'archétype de la cellule souche, qui sont des lignées cellulaires pluripotentes dérivées

d'embryons pris aux stades les plus précoces (le plus souvent des embryons surnuméraires issus de la fécondation *in vitro*);

- les **cellules souches multipotentes**, dites **adultes**, qui peuvent être dérivées du sang de cordon ombilical, ou de tissus adultes tels que la moelle osseuse ou les tissus adipeux, mais ayant perdu une partie de leur aptitude à se développer;
- les **cellules souches pluripotentes induites (iPS)**, à partir de cellules somatiques adultes qui sont reprogrammées par transformation génétique pour devenir pluripotentes, et se comporter à peu près comme si elles étaient des cellules souches embryonnaires.

L'option la plus recherchée en thérapie est toujours celle des **cellules souches adultes autologues** (issues du patient lui-même), aisément disponibles à partir de moelle osseuse ou de tissu adipeux. Mais leur capacité de réparation s'est révélée peu reproductible et largement tributaire de l'âge du patient et des traitements médicamenteux que celui-ci continue à suivre.

Par contre, **les cellules iPS offrent des possibilités prometteuses**, mais les études pionnières ont démontré une propension à former des tumeurs¹, si bien que des études sont en cours pour en diminuer le risque. Tel est l'objet des travaux les plus récents de **Shinya Yamanaka** portant précisément. (voir ci-après)

Les cellules iPS permettent notamment de **modéliser des maladies**, c'est-à-dire de reproduire des modèles cellulaires de maladies. Cela favorise une meilleure compréhension des pathologies concernées. Les cellules iPS permettent également de « cribler » des molécules, c'est-à-dire d'évaluer sur ces cellules modèles de maladies, l'effet de **nouveaux médicaments**.

1. Il est à noter que ce risque de tumeur est aussi présent avec les cellules souches embryonnaires.

II – QUE DIT LE DROIT ?

En Belgique, seule est réglementée la recherche sur les cellules souches embryonnaires, qui est autorisée en particulier si elle vise un but thérapeutique précis et s'il n'y a pas d'autres possibilités ayant une efficacité comparable. Au niveau européen, la **Cour de Justice** a décidé, fin 2011, que ni l'embryon humain ni les cellules

souches qui en seraient extraites, ni d'éventuelles autres cellules totipotentes, ne sont **brevetables**. En particulier, la Cour a suivi l'avis de l'Avocat général qui relevait que la **destruction d'embryons humains à une échelle industrielle est amoral**e.

III – APPRÉCIATION CRITIQUE

Créer un clone embryonnaire?

La greffe de cellules à un organisme implique un risque de rejet. Ainsi, il a été proposé de reprogrammer des cellules d'un patient en cellules embryonnaires par « clonage » (cfr. Dolly), c'est-à-dire en implantant l'ADN du patient dans un ovocyte énucléé qui serait obtenu d'une donneuse, puis en provoquant le développement de l'embryon.

Cette technique a suscité des **questions éthiques**. En effet, il s'agit de **créer un clone embryonnaire d'une personne ce qui entraîne la possibilité de pratiquer un clonage reproductif**, technique condamnée internationalement. En outre, même selon les calculs les plus optimistes, il aurait fallu des dizaines d'ovocytes pour obtenir des cellules souches pour un patient. Comment obtenir suffisamment d'ovocytes, alors que ceci implique une forte stimulation hormonale d'une femme donneuse, puis la collecte de ses ovocytes sous anesthésie ? Faut-il faire comme l'Etat de New-York et rétribuer les donneuses pour favoriser la recherche ?

Barrières techniques

Les barrières techniques sont également fortes. Comment obtenir assez d'embryons clonés ? Deux articles validés par des comités scientifiques internationaux ont été publiés dans la prestigieuse revue *Science*. Ils semblaient répondre à ces questions techniques. Cependant, il s'est avéré que les conclusions de ces articles étaient manipulées et fausses.

Éviter la destruction d'embryons humains

Les cellules iPS se basent également sur une reprogrammation de cellules d'un patient. Néanmoins, ce procédé ne nécessite pas d'ovocytes, et, à ce jour, les cellules reprogrammées n'ont pas démontré de caractère *totipotent*, ce qui serait le cas, en théorie du moins, de l'embryon obtenu par clonage. **Parmi les obstacles**

qui entravent encore le recours aux cellules iPS, il faut mentionner la difficulté considérable pour passer en phase de **production quantitative**. Les Israéliens, qui ont réussi à programmer la différenciation de cardiomyocytes humains à partir de cellules de peau, travaillent à l'échelle de quelques millions de cellules. Il en faudrait au moins **un milliard** pour remplacer celles détruites par un infarctus, et il faudrait surtout franchir ce seuil en un laps de temps beaucoup plus court.

Il est à ce jour possible de n'appliquer que transitoirement les facteurs destinés à reprogrammer ces cellules, afin de réduire le risque de causer des tumeurs. Ainsi le recours aux cellules iPS, plutôt qu'embryonnaires, pourrait réduire les risques de développement des tumeurs cancéreuses..

Outre cette plus grande facilité en pratique, les cellules iPS permettent également d'épargner l'embryon humain. Il existe différents cas où une **technologie prometteuse, novatrice, ou simplement plus rentable, suscite un débat de société** quant à son caractère éthique (ex. l'utilisation des gaz CFC, la culture d'OGM, l'électricité nucléaire,...). Dans ce cadre, lorsque deux technologies permettent d'atteindre le même but, mais que l'une est moins problématique sur le plan éthique ou environnemental, il est communément admis de recourir en priorité à celle qui ne pose pas question. **Ainsi, il semble logique que les pouvoirs publics ne financent plus les cellules souches embryonnaires et concentrent les aides sur les cellules souches adultes ou iPS.**

Vigilance

Il reste cependant la possibilité, non avérée à ce jour, que les cellules iPS pourraient être amenées à devenir *totipotentes*, c'est-à-dire aptes à produire un embryon qui aurait la capacité à devenir un clone du pa-

IV – ACTUALITÉ

Le **prix Nobel de médecine 2012** a été décerné à **Shinya Yamanaka** pour ses expériences de dédifférenciation de cellules souches adultes en cellules souches pluripotentes induites (iPS). Il a utilisé un cocktail de gènes pour reprogrammer génétiquement des cellules de souris en cellules pluripotentes. Ces expériences ont été reproduites par son équipe sur des cellules humaines en décembre 2007.

Les cellules iPS pourraient donner davantage d'espoirs de parvenir à des thérapies cellulaires contrôlables, avec l'atout supplémentaire de ne **pas présenter les problèmes éthiques** suscités par les cellules souches embryonnaires qui impliquent la destruction d'embryons humains.

Applications expérimentales récentes sur des modèles ou des patients :

France : **Luc Douay** en 2011 a construit des iPS à partir de cellules souches sanguines pour produire *in vitro* des globules rouges réimplantables chez le patient.

Israël : **Lior Gepstein** en 2012 a produit des cellules souches à partir de cellules de peau humaine, aboutissant à la re-différenciation de cardiomyocytes fonctionnels capables de battre dès leur réimplantation dans du tissu cardiaque de rat.