

■■■■ Vous dérivez de mes cellules ES, mais êtes-vous mon double, mon ancêtre ou mon fils? L'éventualité d'une utilisation thérapeutique des cellules dérivées de cellules ES se heurte au sérieux problème de la compatibilité immunologique. Alors pourquoi ne pas dériver des cellules ES à partir de ses propres cellules adultes par transfert nucléaire? C'est l'inverse de la démarche habituelle, mais techniquement, un jeu d'enfant pour les apprentis sorciers que nous sommes devenus, du moins pour le groupe de P. Monbaerts [1]. Première étape, prélever des noyaux de cellules somatiques adultes de souris, de fond génétique varié (5 dans l'étude) et les transférer à des ovocytes énucléés, puis activés afin de produire des blastocystes en l'absence de fécondation, selon une technique publiée il y a deux ans [2]. Seconde étape, prélever la masse interne de ces blastocystes et établir des lignées de cellules ES, appelées ntES (nt = *nuclear transfer*). Quarante pour cent des 1016 ovocytes injectés se sont développés en blastocystes, et des lignées ES ont pu être obtenues à partir de 9% de ces blastocystes. Les caractéristiques phénotypiques, morphologiques et de culture de ces cellules ntES sont en tout point similaires à celles de cellules ES isolées de blastocystes obtenus par fécondation *in vivo*. Comme elles, les cellules ntES se différencient efficacement en neurones dopaminergiques, et à un moindre degré sérotoninergiques [3]. Troisième étape, vérifier si ces cellules ES peuvent contribuer aux lignées germinales, preuve absolue de leur pluripotente. Sur les 348 morula/blastocystes implantés dans l'utérus de femelles gestantes, 50% de chimères somatiques ont été obtenues et 7 chimères germinales, mâles ou femelles. Enfin, l'immortalité étant maintenant à portée de main, le noyau de plusieurs de ces cellules ntES dérivées de cellules initialement adultes, a été à nouveau transféré dans des ovocytes, et les blastocystes ainsi «clonés» *in vitro* implantés chez des femelles gestantes. Sur les 3000 ovocytes injectés

avec les cellules de 15 lignées ntES, 803 blastocystes ont été obtenus, implantés *in vivo*, produisant 64 fœtus avec leurs annexes, et 20 souriceaux sont nés. Il faut noter que la meilleure efficacité était obtenue à partir de noyaux de cellules adultes issues de souris hybrides F1, et non pas de souris congéniques. Donc, selon les auteurs, on pourra réparer, par recombinaison homologue dans ces lignées ES, des altérations génétiques invalidantes, et utiliser ensuite ces cellules ES «neuves» en transplantation. A la lecture de ces résultats on est partagé entre admiration et effroi, et l'on anticipe déjà, s'il devenait techniquement possible d'appliquer à l'homme ce qui est décrit ici chez la souris, la violence des enjeux dont il faudra bien débattre un jour.

[1. Wakayama T, *et al. Science* 2001; 292: 740-3.]

[2. Wakayama T, *et al. Nature* 1998; 394: 369-74.]

[3. Lee SH, *et al. Nat Biotech* 2000; 18: 675.]

■■■■ Le réservoir médullaire comme outil thérapeutique : premières déceptions. La récente observation de l'extraordinaire plasticité des cellules souches de la moelle, devenue la source potentielle de tissu hépatique, osseux, musculaire ou neural laissait entrevoir des perspectives thérapeutiques nouvelles. Nous avons ainsi rapporté les résultats d'une équipe italienne démontrant la capacité de cellules médullaires normales, transplantées chez des souris déficientes en dystrophine (souris *mdx*) irradiées, à coloniser le muscle et à y exprimer la dystrophine (*m/s* 1999, n° 12, p. 1427). Toutefois, l'existence dans ce modèle particulier d'une certaine proportion de fibres dites «révertantes» (capables d'éliminer la mutation ponctuelle pour exprimer à nouveau une dystrophine fonctionnelle) gênait l'évaluation quantitative de ce processus. En reproduisant un protocole équivalent sur un modèle murin de défi-

cience en dystrophine ne présentant qu'un pourcentage extrêmement restreint de fibres «révertantes» (modèle *mdx4cv*), l'équipe de Fulvio Mavilio démontre désormais que cette réparation musculaire ne dépasse jamais 1% des fibres musculaires tout au long de la vie de la souris [1]. Aucune augmentation de la proportion de fibres positives pour la dystrophine n'a été notée entre les animaux étudiés de 2 mois à 10 mois après la transplantation médullaire, suggérant qu'aucun avantage sélectif des cellules musculaires d'origine médullaire ne permet d'espérer une repopulation progressive du muscle dystrophique. Ces résultats décevants méritent néanmoins un commentaire. En effet, les souris *mdx4cv*, comme les souris *mdx* plus classiquement utilisées, ne représentent pas des modèles parfaits de la dystrophie musculaire de Duchenne dans la mesure où quasiment aucune fibrose n'est observée dans la musculature squelettique de l'animal. On peut donc tout au plus affirmer que le processus de nécrose/régénération continu observé chez la souris *mdx* ne constitue pas un signal d'appel suffisant des cellules souches médullaires vers le muscle pour espérer obtenir un effet thérapeutique, mais rien ne permet encore de dire qu'il en serait de même dans la maladie humaine.

[1. Ferrari G *et al. Nature* 2001; 411: 1014-5.]

Diplôme inter-universitaire de cytométrie en recherche et en clinique

La prochaine session du DIU, organisée par l'École Pratique des Hautes Études et les Universités Joseph Fourier et Reims-Champagne-Ardenne, aura lieu en 2001-2002. Comme les autres années, quatre modules sont prévus :

22-26 octobre 2001 à Grenoble,
26-30 novembre 2001 à Grenoble,
21-25 janvier à Reims
et 18-22 mars à Grenoble.

Pour toute information, contacter :
Xavier Ronot,
Tél. : + 33 (0)4 76 54 94 63
Fax : + 33 (0)4 76 54 94 14
E-mail : xavier.ronot@ujf-grenoble.fr