



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ambassade de France en Autriche

L'Autriche et les cellules souches

Résumé

La loi sur la procréation médicalement assistée FMedG interdit toute manipulation des embryons humains et de leurs cellules à des fins autres que reproductives. Ainsi, les rares groupes de recherche à s'intéresser aux cellules souches embryonnaires le font indirectement, en étudiant les mécanismes de l'embryogenèse et de la différenciation chez l'animal, en particulier chez la drosophile, l'anémone et le ver plat. Inversement, les recherches sur les cellules souches adultes sont nombreuses et déjà appliquées : la médecine régénérative constitue le cœur de métier de plusieurs start ups et l'un des points forts de la technopole de Krems et de l'Université d'Innsbruck.

Sommaire

1	Des cellules souches, pour quoi faire ?	2
1.1	Les types de cellules souches	2
1.2	Leurs applications à la recherche et à la médecine	2
2	Les cellules souches embryonnaires humaines	3
2.1	État de la législation et perspectives	3
2.1.1	De nombreuses interdictions	3
2.1.2	Des changements politiques à prévoir ?	4
2.2	État de la recherche	5
2.2.1	Les acteurs	5
2.2.2	Des cellules embryonnaires aux vaisseaux lymphatiques	5
2.2.3	Cellules embryonnaires et thérapies cellulaires du cœur	5
2.2.4	Les cellules souches, des anémones à l'homme	6
2.2.5	L'inégal potentiel thérapeutique des cellules souches embryonnaires	6
2.2.6	Les cellules souches du liquide amniotique, une alternative ?	7
2.3	État de la situation politique et éthique	8
2.3.1	Un engagement en faveur du débat	8
2.3.2	Les positions de la Commission nationale de bioéthique	9
2.3.3	Les positions de quelques personnalités autrichiennes	11
3	Les cellules souches adultes humaines	11
3.1	État de la législation et perspectives	12
3.2	État de la recherche	12
3.2.1	Les acteurs	12
3.2.2	Le décryptage des mécanismes	12
3.2.3	Réactiver des gènes pour recréer des cellules totipotentes	12
3.2.4	La transdifférenciation et le rajeunissement des cellules souches sanguines	12
3.2.5	L'étude des cellules souches tumorales	13
3.2.6	La division cellulaire asymétrique expliquée	13
3.2.7	La réparation du myocarde après un infarctus	13
3.2.8	Cellules souches ombilicales et greffes de moelle osseuse	14
3.2.9	La régénération des poumons	15
3.2.10	La lutte contre l'incontinence	15
3.2.11	Le traitement des maladies du foie	15
3.2.12	Les implants dentaires et l'ostéoporose	16
3.2.13	Les cartilages artificiels	16
3.2.14	Le traitement anti-rejet par chimérisme mixte	16

NB : Les coordonnées des institutions et des spécialistes des cellules souches cités sont disponibles en annexe, au numéro indiqué entre crochets.

Introduction

Reconstituer un organe ou un tissu, déficient ou manquant, à partir de cultures de cellules : tel est le rêve de la médecine régénérative. Un rêve possible à condition de disposer de cellules adaptées, pluripotentes ou bien susceptibles de se dédifférencier avant redifférenciation. Les cellules souches, embryonnaires ou somatiques, constituent de bonnes candidates, mais l'obtention de cellules souches embryonnaires (et plus particulièrement leur obtention par clonage thérapeutique) soulève des questions éthiques. Par ailleurs, l'extraction de cellules souches somatiques est délicate et les cellules obtenues ne sont que rarement pluripotentes, c'est-à-dire capables de se transformer aussi bien en cellules nerveuses (pour le traitement des maladies d'Alzheimer et de Parkinson) qu'en cellules pancréatiques (pour le traitement du diabète) ou du myocarde (pour la régénération du cœur après un accident cardiovasculaire).

1 Des cellules souches, pour quoi faire ?

1.1 Les types de cellules souches

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées capables de se reproduire à l'identique ou de donner naissance à des cellules différenciées. Elles peuvent être adultes, ombilicales, fœtales ou embryonnaires. Selon leur provenance et leur éventuelle reprogrammation par transdifférenciation, elles engendrent un nombre variable de types de cellules différenciées :

- Les cellules souches unipotentes, telles que les kératinocytes¹, ne peuvent former qu'un modèle de cellules différenciées.
- Les cellules multipotentes, telles que les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse, à l'origine de toutes les cellules sanguines (globules rouges, lymphocytes, plaquettes...), donnent vie à plusieurs types de cellules différenciées.
- Les cellules souches pluripotentes sont communément appelées cellules souches embryonnaires, en raison de leur origine. Issues de la masse interne du blastocyste², elles peuvent engendrer tous les tissus de l'organisme, soit près de 200 types de cellules, mais elles ne peuvent générer un être humain dans sa totalité.
- Seules les cellules dites totipotentes, qui composent l'embryon dans les quatre premiers jours de son développement, le peuvent.

1.2 Leurs applications à la recherche et à la médecine

Sur le plan scientifique, l'étude des cellules souches et de leur développement sert à décrypter les mécanismes de l'embryogenèse, de la morphogénèse, du développement de l'homme et du renouvellement de ses cellules. Par ailleurs, les cellules souches et les cellules tumorales présentent des points communs, ne serait-ce que leur capacité à s'adapter par la différenciation aux environnements dans lesquels elles évoluent. L'étude des cellules souches profite donc à l'oncologie.

¹Les kératinocytes forment l'essentiel de l'épiderme et des pharènes, par différenciation cellulaire. En perpétuel renouvellement, ces cellules passent progressivement de la couche basale vers les couches supérieures de l'épiderme. En chemin, par un processus de mort cellulaire programmée, elles se transforment en kératinocytes granuleux puis en cornéocytes, ces dernières étant des cellules anucléées, rigides, très étroitement liées les unes aux autres. Les kératinocytes donnent ainsi naissance aux diverses couches de l'épiderme, du *stratum germinativum* à la couche externe cornée composée de cellules mortes.

²Embryon âgé de 5 à 7 jours, comprenant 40 à 100 cellules. Dérivé de la morula, le blastocyste se compose du trophoctoderme, qui engendrera le placenta, et du bouton embryonnaire, qui engendrera l'embryon proprement dit et les annexes embryonnaires. C'est de ce bouton que sont tirées les cellules souches embryonnaires.

Dès lors, étudier les cellules souches hématopoïétiques, c'est comprendre les règles de développement des cellules sanguines. Médicalement parlant, cela permettrait de soigner la leucémie et les maladies du sang, par exemple en influençant de l'extérieur l'hématopoïèse pour favoriser l'apparition de certains types de cellules (si le patient manque de ces cellules). La culture de cellules souches nerveuses et leur transfert dans les zones endommagées des cerveaux des patients contrediraient les effets du vieillissement et des maladies neurodégénératives. Ces effets pourraient même être prévenus par l'implantation de cellules souches nerveuses produisant de la dopamine, dans le cas de la maladie de Parkinson : la mort des neurones serait alors évitée. Des transferts similaires soigneraient des épilepsies et des dommages cérébraux causés par des accidents ou des attaques d'apoplexie.

En effet, sur le plan thérapeutique, les cellules souches sont la raison d'être de la médecine régénérative, une médecine régénérant les organes génétiquement défectueux, endommagés ou vieillissants à l'aide de cultures de cellules et de cellules souches. De même, les organes artificiels hybrides aident le corps à reconstituer un organe ou un os. Composés de cellules vivantes et d'un support, ils se résorbent peu à peu, au fur et à mesure de la repousse de l'organe.

2 Les cellules souches embryonnaires humaines

2.1 État de la législation et perspectives

2.1.1 De nombreuses interdictions

Les principales lois relatives aux cellules souches embryonnaires sont la loi sur les techniques génétiques GTG (*'Gentechnikgesetz'*, BGBl. Nr. 510/1994, BGBl. Nr. 73/1998) et la loi sur la procréation médicalement assistée FMedG (*'Fortpflanzungsmedizinengesetz'*, BGBl. Nr. 275/1992, BGBl. I Nr. 98/2001, BGBl. I Nr. 163/2004).

La première, datée de 1994 et modifiée en 1998, traite des analyses génétiques sur l'homme, des thérapies géniques et des organismes génétiquement modifiés. Sa modification de 1998 ne concerne que les organismes génétiquement modifiés, eu égard à la répartition des compétences entre l'état et les régions concernant les demandes de dissémination à des fins de recherche et développement ou à des fins commerciales.

La seconde, datée de 1992 et modifiée en 2001 et 2004, est consacrée à l'insémination artificielle, *in vivo* ou *in vitro*, et au transfert d'embryons dans l'utérus ou dans les trompes de Fallope. Elle s'accompagne du décret sur la médecine reproductive FMedV (*'Fortpflanzungsmedizin-Verordnung'*, BGBl. II Nr. 362/1998). La loi FMedG déclare que les cellules capables de se développer ne peuvent servir qu'à la procréation médicalement assistée, ces cellules dites capables de se développer étant les ovocytes fécondés et les cellules en dérivant, c'est-à-dire les cellules souches embryonnaires. L'utilisation thérapeutique et la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines est interdite, ces dernières ne pouvant servir qu'à des fins de procréation au sein d'une relation hétérosexuelle stable. Le clonage humain, même thérapeutique, paraît ainsi exclu. De plus, la loi FMedG interdit toute intervention sur les cellules germinales.

Concernant le clonage humain, le gouvernement autrichien a refusé de signer la convention de bioéthique du Conseil de l'Europe (1997) et son protocole additionnel (1998), bien qu'ils interdisent le clonage humain, parce qu'il a jugé les réglementations autrichiennes plus sévères et plus explicites.

Précisons également que les techniques de procréation médicalement assistée ne sont accessibles qu'aux couples et ne mettent en jeu que les gamètes de ce couple. Exceptionnellement, le sperme d'un tiers peut être utilisé, si le conjoint ou le concubin est stérile et à condition que ce don de sperme ne soit pas rémunéré. Inversement, les ovocytes et les embryons en dérivant ne peuvent être implantés que chez la femme dont il émane. Le don d'ovocytes est donc exclu.

Au niveau de l'espace européen de la recherche, l'Autriche s'oppose au financement de projets de recherche sur les cellules souches embryonnaires dans le cadre du 7^e PCRD, à l'instar de l'Allemagne, de l'Italie, de Malte, de la Pologne, de la Slovaquie et du Luxembourg. L'Autriche s'était déjà associée au moratoire bloquant le soutien que pourrait apporter l'Union Européenne aux recherches sur l'embryon dans le cadre des précédents PCRD. Inversement, la proposition de décret européen réglementant (et autorisant) la commercialisation de tissus artificiels à partir de cellules souches³ n'a pas été critiquée. Publiée en mai 2005, elle dote l'Union européenne de lignes directrices communes, suggère que les procédures d'autorisation de mises sur le marché soient centralisées et propose la mise en place d'incitations financières en faveur des PME souhaitant commercialiser de tels tissus, le tout en affirmant vouloir lever les incertitudes juridiques affectant les entreprises du secteur.

Notons enfin qu'aucune lignée de cellules souches embryonnaires n'a été importée en Autriche, même si la loi ne l'interdit pas. Ni la FMedG, ni la loi sur la l'importation de médicaments et de produits thérapeutiques et ses différentes modifications (*'Arzneiwareneinfuhrgesetz'*, BGBl. Nr. 179/1970) ne s'y opposent formellement.

2.1.2 Des changements politiques à prévoir ?

Le parti conservateur au pouvoir est en phase avec la réglementation autrichienne, qu'il justifie en fondant ses argumentations sur l'inaliénable dignité de l'Homme.

Le chancelier Wolfgang Schüssel, opposé à la fabrication d'embryons à des fins de recherche, recommande toutefois de se défier des positions fondamentalistes. L'ancien ministre de l'environnement Wilhelm Molterer le soutenait en déclarant que les sciences et les techniques ne peuvent dicter les développements du droit et de la société. La ministre de l'éducation, des sciences et de la culture, Elisabeth Gehrler, est opposée au financement de recherches sur les cellules souches embryonnaires, en général et donc en particulier via le 7^e PCRD. Éthiquement conservatrice, elle veut privilégier la recherche sur les cellules souches adultes, en arguant du fait que les cellules souches embryonnaires n'ont aucun succès à leur actif, contrairement aux cellules souches adultes. Elle rappelle qu'il faut détruire jusqu'à 400 blastocystes pour produire une lignée de cellules souches embryonnaires et que les lignées obtenues ont une durée de vie limitée.

Ainsi, si le gouvernement fédéral n'est pas hostile au débat bioéthique, bien au contraire, il n'entend pas renoncer à ses prérogatives et suivre aveuglément l'avis de commissions scientifiques, de la Commission européenne ou de sa propre Commission de bioéthique, rattachée à la chancellerie fédérale. Les avis de cette dernière ne sont pas systématiquement suivis. D'éventuelles modifications de la réglementation ne se feront donc qu'à l'arraché.

³ *'Human tissue engineering and beyond : proposal for a community regulatory framework on advanced therapies'*. Nicolas Rossignol, European Commission, DG Entreprise & Industry ; 04/05/2005

2.2 État de la recherche

2.2.1 Les acteurs

Les principaux acteurs de la recherche sur les cellules souches embryonnaires sont les laboratoires Max Perutz, l'Institut de pathologie moléculaire, la Clinique universitaire gynécologique de Vienne et l'entreprise de recherche et de stockage de sang de cordon Lifecord. Aucun ne travaille sur des cellules souches embryonnaires humaines, mais certains y songent, en travaillant sur des modèles animaux, en étudiant les mécanismes de la différenciation cellulaire ou en travaillant sur les cellules souches amniotiques ou ombilicales.

2.2.2 Des cellules embryonnaires aux vaisseaux lymphatiques

Un laboratoire autrichien au moins est associé à des recherches sur les cellules souches humaines, par le biais du projet européen '*Lymphoangiogenomics and Angiogenomics*'⁴. Donscho Kerjaskhi [1], directeur de l'Institut clinique de pathologie de l'Université de médecine de Vienne prend part à ce projet du 6^e PCRD, dans le cadre duquel un groupe suédois cherche à contrôler la transformation de cellules souches embryonnaires en cellules endothéliales lymphatiques. L'Institut clinique de pathologie ne travaille pour sa part que sur des cellules souches adultes, en l'occurrence des cellules endothéliales lymphatiques, à l'origine des vaisseaux lymphatiques. Un groupe de recherche y avait appris à les repérer et à les isoler, à l'aide d'un marqueur de surface identifié pour l'occasion.

2.2.3 Cellules embryonnaires et thérapies cellulaires du cœur

Les cellules souches, embryonnaires ou adultes, peuvent régénérer le cœur infarcté, endommagé par l'infarctus du myocarde et par les lésions de reperfusion en décollant. Injectées dans le sang ou au niveau du cœur, ces cellules souches ou les cardiomyocytes déjà différenciés remplacent les cellules détruites lors de l'infarctus ou -du moins- aident à la régénération des tissus en mobilisant d'autres cellules.

Mais il est difficile de cultiver des cellules du muscle cardiaque, car les mécanismes moléculaires sous-jacents ne sont pas tous identifiés. Ici, la protéine SPARC a été identifiée comme cruciale : des chercheurs des laboratoires Max Perutz, issus du Département de biochimie médicale de l'Université médicale de Vienne [2], ont montré qu'elle est nécessaire à la transformation de cellules souches embryonnaires en cellules du muscle cardiaque⁵.

La protéine SPARC, principalement produite par des tissus extra-embryonnaires, constitue un facteur-clé du développement des cellules du cœur à partir des cellules précurseurs mésodermes. En son absence, le facteur de croissance Bmp2 de la famille des facteurs TGFs⁶, n'enclenche pas la production du facteur de transcription Nkx2.5. La transformation des cellules précurseurs est alors bloquée. Inversement, l'ajout bien minuté et ciblé de protéines SPARC à un embryotide dérivé de cellules souches embryonnaires permet d'obtenir de grandes quantités de cellules du cœur. Il est toutefois à noter que la protéine SPARC n'est indispensable qu'*in vitro*, pour les cultures cellulaires, comme si, *in vivo*, d'autres protéines remplissaient son rôle.

Quatre ans plus tôt, l'équipe de Georg Weitzer, en collaboration avec l'université de Houston, avait déjà montré que le développement du cœur des mammifères est influencé par des fac-

⁴ '*Génomique des vaisseaux lymphatiques et des vaisseaux*'

⁵ '*Parietal endoderm secreted SPARC promotes early cardiomyogenesis in vitro*'. Stary M., Pasteiner W., Sumner A., Hrdina A., Eger A. & Weitzer G.; *Experimental Cell Research*, 1^{er} novembre 2005; 310(2) :331-43

⁶ Transforming Growth Factors

teurs externes. L'endoderme pariétal, extra-embryonnaire, produit des facteurs nécessaires au développement cardiaque. Le facteur inhibiteur de la leucémie LIF⁷ contrôle l'apparition de l'endoderme pariétal, indispensable à la nidation de l'embryon, mais, en retour, l'endoderme pariétal active le développement des cellules cardiaques indépendamment des récepteurs LIFR.

Notons que tous les travaux sont effectués sur des embryoïdes animaux : Georg Weitzer a reçu le Prix d'état de la république autrichienne pour les méthodes alternatives aux essais animaux, pour avoir développé un modèle permettant d'étudier expérimentalement la gastrulation⁸ des embryons de mammifères sans essais sur l'animal.

2.2.4 Les cellules souches, des anémones à l'homme

Bert Hobmayer [3], chercheur à l'Institut de zoologie l'Université d'Innsbruck, a étudié les cellules souches de l'anémone et leurs gènes Wnt. Ces gènes du développement, qualifiés de gènes tumoraux lors de leur découverte, parce qu'on les soupçonnaient d'être responsables du développement de tumeurs chez les vertébrés, contribuent à l'embryogenèse, à l'organogénèse et au développement de tumeurs. Les gènes Wnt codent pour des molécules de signalisation qui contrôlent le développement des cellules souches, en ordonnant à chaque cellule souche soit de continuer à proliférer, soit de se différencier en une cellule spécifique.

Ses résultats ont été d'autant plus remarquables qu'ils remettent en cause une loi de l'évolution, stipulant que les organismes évolués sont beaucoup plus complexes sur le plan génétique que les organismes simples. Or l'anémone *Nematostella vectensis* possède une douzaine de sous-familles de gènes Wnt, contre 19 pour l'homme, 12 pour les animaux vertébrés et 7 pour les insectes, alors que l'anémone passe pour un animal primitif, fossile vivant faisant partie des premiers êtres vivants pluricellulaires et ayant très peu évolué en six cent millions d'années d'existence⁹. Mieux, certains de ses gènes Wnt avaient disparu chez des organismes plus développés et dérivés de l'anémone, tandis que la plupart des gènes de l'anémone sont présents chez l'Homme, comme si ce mécanisme de communication cellulaire était très ancien. La conclusion : la diversité génétique d'organismes dit primitifs peut être nettement plus importante que celle d'organismes évolués.

Les collègues de Bert Hobmayer, du groupe '*Étude de l'ultrastructure et biologie du développement*', s'intéressent à la biologie de l'évolution moléculaire (et en particulier à l'embryogenèse des métazoaires et des premiers organismes multicellulaires, dont les polypes et les anémones), aux mécanismes de développement du ver *Macrostomum* et à la différenciation des cellules souches de type néoblastes, chez les vers plats (ou plathyhelminthes).

2.2.5 L'inégal potentiel thérapeutique des cellules souches embryonnaires

Les cellules souches embryonnaires ne sont pas forcément la panacée, notamment parce qu'elles n'ont pas toutes le même potentiel thérapeutique. En effet, du fait de l'inhomogénéité épigénétique de l'embryon, même précoce, les cellules souches qui en sont tirées ne disposent pas toutes du

⁷Leukemia Inhibitory factor

⁸Gastrulation : mise en place des trois feuilletts constitutifs de l'embryon, l'endoderme (formant les organes internes, c'est-à-dire le tube digestif et ses glandes, le foie, le pancréas et l'appareil respiratoire), l'ectoderme (formant la peau, les glandes cutanées et le système nerveux) et le mésoderme (formant les membres, les muscles, les tissus de soutien, les vaisseaux et la moelle épinière)

⁹*Unexpected complexity of the Wnt gene family in a sea anemone*. Kusserow A., Pang K., Sturm C., Hroudá M., Lentfer J., Schmidt H.A., Technau U., von Haeseler A., Hobmayer B., Martindale M., Holstein T.W.; *Nature* (433) :156-160

même potentiel de développement. Une étude¹⁰ menée aux laboratoires Max Perutz a démontré que les boutons embryonnaires des blastocystes à 32 cellules sont déjà inhomogènes. Les cellules souches extraites de ces amas cellulaires, bien que génétiquement identiques, présentent des caractéristiques distinctes ; elles expriment différemment la protéine LIFR¹¹, une cytokine appartenant au groupe des interleukines IL6. Or le niveau d'expression de LIFR détermine la capacité des cellules souches embryonnaires à se transformer ultérieurement en cellules du muscle cardiaque.

Cette mise en évidence d'une relation entre les mécanismes de transmission de signaux induits par LIFR et le développement des cellules du cœur (cardiomyogénèse) constitue d'ailleurs un premier résultat intéressant de cette étude, là encore menée par l'équipe de Georg Weitzer [2], au sein du Département de biochimie médicale de l'Université de médecine de Vienne. Mais cette étude démontre surtout que le potentiel de développement des cellules souches est imprévisible : certaines lignées cellulaires généreront les cellules voulues, ici des cellules du muscle cardiaque, d'autres non. Par conséquent, seules certaines de ces lignées pourront être utilisées dans les thérapies cellulaires envisagées, pour le traitement de l'infarctus du myocarde par injection de cellules capables de régénérer le cœur.

2.2.6 Les cellules souches du liquide amniotique, une alternative ?

Ni adultes, ni embryonnaires, les cellules souches issues du liquide amniotique auraient des capacités de différenciation comparables à celles des cellules souches embryonnaires mais leur obtention soulèverait moins de problèmes éthiques. En effet, ces cellules sont extraites de la fraction de liquide amniotique obtenu par amniocentèse.

Concrètement, Markus Hengstschläger [4] et son équipe du Département de diagnostic et de thérapie prénatale de la clinique universitaire gynécologique de Vienne ont découvert dans le liquide amniotique des femmes enceintes des cellules quasi totipotentes, présentes à raison de une pour 1500¹². Elles expriment la protéine Oct-4, considérée comme caractéristique des cellules souches pluripotentes. Mieux, elles peuvent ainsi être isolées. Pour ce faire, le chercheur a développé une méthode particulièrement intéressante : les cellules prélevées sont exposées à des marqueurs fluorescents, tirés de poissons bioluminescents. Ces marqueurs s'associent au facteur de transcription Oct-4, exprimé dans les seules cellules souches. Les cellules marquées peuvent alors être séparées de celles qui ne sont pas fluorescentes, par cytométrie en flux.

C'est la première fois que des chercheurs découvraient la protéine Oct-4 en dehors d'embryons, mais cela ne prouve pas entièrement la pluripotence de ces cellules. Pour cela, il faut les cultiver et en tirer les quelques 200 types de cellules existantes. Jusqu'à présent, les chercheurs ont réussi à obtenir des cellules de la peau et des cellules nerveuses¹³, mais n'ont pas réussi à obtenir de cellules musculaires.

¹⁰ 'Single inner cell masses yield embryonic stem cell lines differing in LIFR expression and their developmental potential'; Martin Lauss, Martina Stary, Julia Tischler, Gerda Egger, Sonja Puz, Alice Bader-Allmer, Christian Seiser & Georg Weitzer ; *Biochemical and Biophysical Research Communications*, volume 331, N°4 , 17 juin 2005, pages 1577-1586

¹¹ Leukemia Inhibitory Factor Receptor/récepteur du facteur inhibiteur de la leucémie

¹² 'Oct-4-expressing cells in human amniotic fluid : a new source for stem cell research ?'. Prusa AR., Marton E., Rosner M., Bernaschek G., Hengstschläger M. ; *Human Reproduction*, juillet 2003 ; 18(7) :1489-93

¹³ 'Neurogenic cells in human amniotic fluid'. Prusa AR., Marton E., Rosner M., Bettelheim D., Lubec G., Pollack A., Bernaschek G., Hengstschläger M. ; *American Journal of Obstetrical Gynecology*, juillet 2004 ; 191(1) :309-14

Rappelons également que Markus Hengstschläger a mis au point une méthode de diagnostic préimplantatoire non invasive. La procédure, élaborée en liaison avec le pionnier autrichien de la fécondation *in vitro*, Wilfried Feichtinger, permet de repérer les embryons non viables par analyse des globules polaires issus de l'ovocyte puis de l'ovule fécondé.

2.3 État de la situation politique et éthique

2.3.1 Un engagement en faveur du débat

L'Autriche, éthiquement conservatrice, a adopté une attitude proactive : le débat et la recherche en bioéthique sont fortement encouragés par les pouvoirs publics.

À l'origine de cet engagement en faveur du débat, la volonté, partagée par les principaux partis, de développer énergiquement le secteur des biotechnologies, par la mise en place du programme national de soutien aux biotechnologies GEN-AU [5], programme d'une durée de neuf ans (2001-2010), doté de cent millions d'euros, favorisant la recherche en génomique et post-génomique. Or, par cette initiative, la classe politique se plaçait en porte-à-faux par rapport à l'opinion publique, majoritairement opposée à ces nouvelles techniques et plus particulièrement aux OGM (cf. référendum de 1997, '*Gentechnik-Volksbegehren*'). La classe politique s'opposait pareillement à la législation autrichienne, jusqu'alors très conservatrice et largement alignée sur les positions de l'Église catholique. Par conséquent, la mise en place de programmes fédéraux en faveur des biotechnologies et leur acceptation imposaient que le débat bioéthique naisse et que scientifiques, théologiens, philosophes et grand public puissent échanger.

Trois types de mesures favorisent ce débat bioéthique :

- l'organisation régulière de conférences et de débats bioéthiques publiques, par exemple par le groupement dialog<>gentechnik [6]. Ce groupement a pour mission de diffuser des informations équilibrées quant à la recherche en génomique (notifications d'événements, compte-rendus...), en partenariat avec le Ministère de l'éducation, des sciences et de la culture et l'agence de communication scientifique Science Communications Martos & Schutz. La Galerie de la recherche [7] organise des manifestations comparables et crée de nouvelles méthodes de communication scientifique, par exemple en cartographiant les controverses scientifiques¹⁴. Mentionnons également les discussions de Mariazell et le forum d'Alpbach, lieux de débats à haut niveau. Les premières sont exclusivement consacrées à l'éthique scientifique et réunissent des représentants religieux, des juristes, des sociologues et des philosophes. Les secondes font s'exprimer des experts et des hommes politiques ; elles traitent régulièrement de questions éthiques, dans le cadre de sessions sur les politiques de la recherche et de l'innovation en Europe ;
- la mise en place, en mai 2001, d'une Commission nationale de bioéthique, rattachée à la chancellerie fédérale et chargée d'éclairer cette dernière. La commission, composée de médecins, de biologistes, de juristes, de philosophes, de théologiens et d'un sociologue (19 membres), traite de l'utilisation thérapeutique des cellules souches (embryonnaires ou somatiques), des diagnostics prénataux et préimplantatoires, de l'euthanasie, de l'accompagnement des personnes gravement malades... Elle a également vocation à se prononcer sur des problèmes médicalement pointus, en évaluant par exemple les risques associés aux xénotransplantations. Inversement, le débat sur la brevetabilité du vivant ne l'agite guère, l'évaluation de la conformité d'un brevet avec l'ordre public et les bonnes mœurs étant

¹⁴Cf. conférence '*Mapping controversies. The case of genetically modified food*'

du ressort de l'Office autrichien des brevets¹⁵ ;

- la mise en place du sous-programme ELSA¹⁶, dans le cadre de GEN-AU. Ce sous-programme, doté de 1,5 million d'euros sur trois ans, doit contribuer à l'acceptation des biotechnologies par l'opinion publique. Il finance des projets, de préférence interdisciplinaires et impliquant plusieurs groupes de recherche ainsi que la société civile, qui traitent des questions éthiques, sociales, juridiques, économiques ou sociologiques liées à la recherche en génomique ou aux répercussions de cette dernière sur la société.

Parmi les projets GEN-AU ELSA, mentionnons simplement ceux ayant à faire avec les cellules souches et le clonage :

- Le projet *'Diagnostic prénatal : décision individuelle ou action partagée ?'*¹⁷ [8] doit rééclairer la question éthique du diagnostic prénatal, en soumettant à critique les discours faisant de l'individu le seul responsable des décisions à prendre. La théorie des acteurs-réseaux¹⁸ et le concept d'action partagée pourraient refonder une éthique, plus collective, applicable à des organisations.
- Le projet *'Biotechnologie et genre'*¹⁹ [9] est dédié à l'impact des biotechnologies sur la question du genre pour les assurances médicales. Les effets des progrès de la médecine reproductive y seront scrutés, puisque cette médecine génère des surcoûts plus importants pour les femmes que pour les hommes. Les mutuelles et les compagnies d'assurances rembourseront-elles ces nouveaux traitements issus des biotechnologies ? Sur quels critères ?
- Le projet ELSA²⁰ [12] est consacré au rôle des idéologies et à l'éventuel rôle de l'eugénisme nazi dans le développement (ou dans le non-développement) des biotechnologies après-guerre. Il pourra traiter du clonage humain et de ses éventuelles dérives eugéniques.

2.3.2 Les positions de la Commission nationale de bioéthique

Le 11 février 2002, la Commission de bioéthique a recommandé à l'unanimité l'adhésion de l'Autriche à la convention de bioéthique du Conseil de l'Europe de 1997²¹, premier instrument juridique international contraignant destiné à garantir la dignité, l'intégrité, les droits et les libertés de l'être humain face aux applications abusives des progrès de la biologie et de la médecine²². Son avis n'a pas été suivi par le gouvernement autrichien.

¹⁵ 'Patentgesetz 1970'

¹⁶ 'Ethical, Legal and Social Aspects'

¹⁷ Projet intitulé *'Pränatale Diagnose : Individuelle Entscheidung oder "Verteiltes Handeln" ?'*

¹⁸ ANT, Actor-Network Theory : théorie sociologique des réseaux hétérogènes, applicable à l'étude de controverses scientifiques ou techniques

¹⁹ Projet intitulé *'Sozialökonomische Veränderungen und Biotechnologien aus geschlechtsspezifischer Perspektive - Die Anwendung biotechnologischen Wissens im Modell der Krankenversicherung'/ 'Les biotechnologies et les changements socioéconomiques du point de vue du genre - Pour une utilisation des connaissances biotechnologiques dans les modèles de gestion des assurances maladie'*

²⁰ Projet intitulé *'Wissenschaftliche Rückständigkeit und die Last der Ideologie - Historische Verzögerung in der österreichischen Genomforschung und politische Forderungen nach praktischer Anwendung'/ 'Le poids des idéologies dans l'obsolescence de la science - Les retards historiques de la génomique autrichienne et les exigences politiques d'applicabilité pratique'*

²¹ 'Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine' ou 'Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine'

²² 'Beschluss der Bioethikkommission vom 11. Februar 2002 betreffend die Empfehlung für einen Beitritt Österreichs zur Biomedizinkonvention des Europarates'

Les 3 avril et 8 mai 2002, la commission a pris position sur la question de la recherche sur les cellules souches dans le contexte du 6^e programme cadre européen de recherche et de développement²³. La commission de bioéthique a déclaré encourager la recherche sur les cellules souches adultes, à l'instar du Conseil de l'Europe. Elle a aussi approuvé la position du Parlement européen condamnant le clonage reproductif, la création d'embryons à des fins de recherche et les manipulations du patrimoine génétique humain. Mais elle s'est divisée en ce qui concerne la recherche sur les cellules souches embryonnaires.

Dans la législation autrichienne, les cellules embryonnaires ne peuvent être utilisées qu'à des fins de reproduction. Mais qu'en est-il de celles provenant des embryons surnuméraires, d'avortements naturels ou d'interruptions volontaires de grossesse ? Les avis sont partagés : tous les membres se sont opposés aux recherches sur le transfert de noyaux de cellules somatiques dans des ovocytes énuclées (clonage thérapeutique ou reproductif). Tous ont déclaré que les recherches sur les cellules souches embryonnaires non issues de la masse interne et sur les cellules fœtales issues d'avortements devaient faire l'objet de procédures d'examen soignées mais ne devaient pas être exclues *a priori*. Par contre, 11 des membres se sont déclarés favorables à des recherches sous conditions usant des lignées de cellules souches embryonnaires existantes, pendant que les huit membres restants s'y opposaient. Le gouvernement a décidé de ne pas suivre les recommandations de la majorité de sa commission et s'est battu contre le financement communautaire des projets du 6^e PCRD relatifs aux cellules souches embryonnaires.

Le 12 février 2003, la Commission de bioéthique a condamné à l'unanimité le recours au clonage reproductif²⁴, et ce pour des raisons éthiques et non pas seulement techniques ou médicales (risques encourus par la mère et l'enfant, faible efficacité du procédé...). Elle condamne le principe même du clonage reproductif...

- par refus de toute atteinte à la dignité de l'homme, ici instrumentalisé,
- en vertu d'un droit de chaque enfant à disposer du patrimoine génétique de deux parents, issus de la recombinaison génétique de ces deux patrimoines et s'en distinguant,
- parce que le droit de chacun à se reproduire a des limites,
- parce que le clonage sape les bases de la société, et en particulier les relations familiales et intergénérationnelles,
- par refus de la marchandisation de l'homme,
- et parce que le clonage reproductif ne peut constituer une priorité de la recherche biomédicale, au vu de ses buts.

Le 10 mars 2004, la commission a donné son avis sur la proposition de loi modifiant la loi sur la procréation médicalement assistée FMedG²⁵. Elle salue la plupart des modifications introduites : l'allongement de la durée maximale de stockage des ovules, du sperme et des embryons des donneurs ayant à subir des chimiothérapies, des radiothérapies ou des immunothérapies compromettant leur fertilité ; l'adaptation de cette durée à l'âge du donneur, afin que la plage de fertilité naturelle soit respectée ; l'exclusion de toute utilisation *post mortem* des gamètes et des

²³ 'Stellungnahme der Bioethikkommission zu Fragen der Stammzellenforschung im Kontext des 6. Rahmenprogramms der EU im Bereich der Forschung, technologischen Entwicklung und Demonstration als Beitrag zur Verwirklichung des Europäischen Forschungsraums'

²⁴ 'Zwischenbericht zu sogenannten reproduktiven Klonen im Hinblick auf eine ausführliche Stellungnahme zur Anwendung des Klonens auf den Menschen, zum Embryonenschutz und zur Forschung an Embryonen, zur Präimplantationsdiagnostik sowie zu weiteren Fragen der Fortpflanzungsmedizin'

²⁵ 'Stellungnahme der Bioethikkommission zum Entwurf eines Bundesgesetzes, mit dem das Fortpflanzungsmedizinengesetz (FMedG) geändert wird'

embryons de donneurs décédés et l'interdiction légale du clonage reproductif. Cependant, une des modifications introduites a été contestée, celle consistant à interdire explicitement le clonage thérapeutique. Sept des membres de la commission souhaitent cette interdiction formelle, neuf s'y opposent.

2.3.3 Les positions de quelques personnalités autrichiennes

Johannes Huber, président de la Commission nationale de bioéthique, gynécologue et théologien, considère que la chrétienté a un rôle à jouer dans le débat éthique et que les questions de bioéthique ne doivent pas être seulement discutées entre spécialistes. D'un point de vue plus pratique, Johannes Huber considère que des cellules souches embryonnaires pourraient être extraites des embryons issus de grossesses extra-utérines interrompues.

L'évêque de Graz, Egon Kapellari, estime que le devoir d'un chrétien est de s'élever contre toute tentative d'atteinte à la dignité et aux valeurs de la vie humaine.

Gerhard Luf, philosophe du droit et membre de la Commission autrichienne de bioéthique, juge le droit autrichien inadapté aux progrès de la biomédecine et critique l'interdiction stricte de l'utilisation des cellules souches embryonnaires. À ses yeux, il faut différencier droit à la vie et dignité humaine, eu égard aux embryons surnuméraires, détruits. On ne peut simultanément reconnaître le statut de l'embryon à un stade précoce et autoriser leur destruction systématique.

Un autre membre de la commission, Meinrad Peterlik, plaide pour l'utilisation de cellules souches adultes ou issues du sang placentaire et pour un moratoire sur l'utilisation des cellules souches embryonnaires.

Le professeur Ernst Wolner estime que la recherche sur les cellules souches adultes n'a pas grand sens puisque les cellules souches embryonnaires ont des capacités nettement supérieures et que des milliers d'embryons sont détruits chaque année. Il s'étonne des apparentes contradictions d'une société autorisant l'avortement et interdisant l'utilisation des cellules souches embryonnaires.

Notons encore qu'en juillet 2001, 73% des Autrichiens refusaient la recherche sur les embryons quand 15% l'approuvaient ; inversement, 74% d'entre eux étaient favorables à un diagnostic prénatal servant à l'identification précoce de handicaps ou de maladies pendant que 13% s'y opposaient.

3 Les cellules souches adultes humaines

Les cellules souches adultes ont l'avantage décisif d'être autologues : prélevées sur l'individu même, elles lui sont réinjectées après avoir été multipliées *in vitro* et -éventuellement- après avoir été transformées en cellules différenciées, toujours sur cultures. Ces cellules faisant partie du soi, le risque de rejet est extrêmement limité (sauf si le patrimoine génétique des cellules a été significativement modifié dans le cadre de thérapies cellulaires), alors que les cellules souches embryonnaires peuvent être rejetées, si elles sont issues d'embryons préexistants et non d'embryons obtenus par clonage.

3.1 État de la législation et perspectives

L'utilisation des cellules souches adultes à des fins de recherche ou à des fins thérapeutiques ne soulèvent aucun débat éthique. Les cellules souches adultes ne sont donc pas l'objet de réglementations particulières autres que la loi sur les techniques génétiques. Les essais sur l'homme sont comparables à des essais cliniques et doivent respecter les mêmes critères.

3.2 État de la recherche

3.2.1 Les acteurs

Les principaux acteurs de la recherche sur les cellules souches adultes humaines sont l'IMP, la firme Ars Arthro, l'entreprise Innovacell et l'Université d'Innsbruck.

3.2.2 Le décryptage des mécanismes

Les chercheurs de l'IMP travaillent à comprendre le phénomène de différenciation cellulaire, par leurs études consacrées à la différenciation asymétrique et à la vie de la cellule. Ces études relèvent de la recherche fondamentale et non de l'expérimentation tous azimuts visant à produire clones et lignées de cellules souches.

3.2.3 Réactiver des gènes pour recréer des cellules totipotentes

À l'IMP, le groupe de Thomas Jenuwein [10] a découvert que les protéines HP1, accrochées aux histones par des méthyltransférases, fusionnent comme les maillons d'une chaîne de sorte que de nombreux segments du génome ne peuvent être lus. L'année précédente, le même groupe avait identifié le troisième composant du code des histones, l'enzyme méthyl-transférase. La méthyl-transférase, en méthylant les histones, compacte l'ADN en hétérochromatine, ce qui rend plus difficile l'accès et la lecture de l'information génétique, mais stabilise et protège cette information, autrement modifiée comme lors de l'apparition de cancers.

Il convient maintenant de déterminer s'il est possible d'inhiber la désactivation de portions de l'information génétique sur des cellules différenciées, pour recréer des cellules totipotentes. Un obstacle non négligeable : le redéploiement et la réactivation des portions de chromosomes inactivées les fragilisent ; les mutations génétiques y sont plus fréquentes, le patrimoine génétique n'étant plus protégé. Ainsi, des souris débarrassées des chaînes protéiques HP1 souffrent plus souvent de tumeurs.

3.2.4 La transdifférenciation et le rajeunissement des cellules souches sanguines

En agissant sur le facteur de transcription Pax5, Meinrad Busslinger [11], professeur à l'Institut de pathologie moléculaire, est parvenu à stopper la différenciation d'une cellule sanguine et à lui faire retrouver un état antérieur. Le gène Pax5 agit sur la différenciation cellulaire, en laissant certains gènes actifs et en désactivant les gènes qui conduisent à un autre type de différenciation. Les chercheurs autrichiens sont parvenus à désactiver ce gène chez des lymphocytes pro-B qui peuvent, par la suite, être une nouvelle fois différenciés. En effet, ces lymphocytes se différencient sous l'influence de messagers corporels tels que les cytokines, les interleukines ou les facteurs de croissance. Ils ont alors la possibilité de se différencier en un autre type de lymphocyte : macrophage ou lymphocyte T, par exemple. Désactiver le gène Pax 5 favoriserait la production de lymphocytes T ou de macrophages et renforcerait le système immunitaire. Or les patients atteints du sida ont un déficit en lymphocytes T auxiliaires qui pourrait être partiellement couvert par la transdifférenciation contrôlée de lymphocytes pro-B.

3.2.5 L'étude des cellules souches tumorales

L'Institut de biotechnologie moléculaire et l'IMP viennent de se lancer dans l'étude de la division cellulaire des cellules souches tumorales. Le projet, géré par Jürgen Knoblich [13], financé à hauteur de 655 600€ sur trois ans par le Fonds viennois pour la science, la recherche et la technologie²⁶, fournira des résultats transposables aux cellules souches adultes non cancéreuses, même si son but premier est de contrôler la mitose des cellules souches tumorales. Il s'inspirera des travaux sur la différenciation cellulaire asymétrique des neuroblastes, précurseurs du système nerveux central de la drosophile, que mène le groupe de recherche de Jürgen Knoblich.

3.2.6 La division cellulaire asymétrique expliquée

L'équipe de Jürgen Knoblich a justement montré que les cellules se trompent elles-mêmes afin d'effectuer une division cellulaire asymétrique, forme de mitose par laquelle une cellule souche donne naissance à une autre cellule souche et à une cellule qui se différenciera.

Avant de se diviser, les cellules souches nerveuses de la drosophile activent un interrupteur cellulaire d'un côté de la cellule, de telle sorte que la moitié activée donnera une autre cellule souche, tandis que l'autre moitié se transformera en une cellule nerveuse spécialisée. Or, pour ce faire, la cellule se leurre : la protéine G, qui transfère au noyau les messages cellulaires ayant traversé la membrane via des récepteurs de surface, ne réagit normalement qu'à des signaux extérieurs, mais il est apparu avec ces travaux que la cellule est capable de simuler de l'intérieur un message extérieur.

Jürgen Knoblich et ses collaborateurs se sont également intéressés à la synchronisation des différents mécanismes de la division asymétrique des neuroblastes. En effet, pendant l'interphase de la mitose, un axe de polarité s'établit dans la cellule. Cet axe donne une information d'orientation aux protéines asymétriques et au fuseau mitotique, la structure qui assure la séparation des brins dupliqués de chaque chromosome. Or ces deux processus que sont la séparation chromosomique et la migration des protéines doivent être synchronisés. Pour cela, chez les neuroblastes de la drosophile, la protéine de signalisation Numb se répartit de manière inégale pour se concentrer d'un côté de la cellule souche. Un complexe protéique semble être responsable de ce phénomène. Ce complexe se fixe sur les protéines LGL, composant de base du cytoplasme cellulaire, et les inactive, d'un côté seulement. Les protéines Numb, qui se déplacent à l'intérieur de petites vésicules, ne peuvent alors se diriger que d'un seul côté de la cellule, leur déplacement dépendant des protéines LGL.

3.2.7 La réparation du myocarde après un infarctus

La Division de chirurgie cardiaque de la Clinique universitaire de chirurgie d'Innsbruck [14] a montré que, chez le rat, après un infarctus du myocarde, la transplantation combinée de cellules contractiles musculaires (ou myoblastes squelettiques) et de cellules souches de la moelle osseuse autologues est plus efficace que la seule transplantation de cellules de la moelle.

À l'Hôpital général de Vienne, la victime d'un infarctus sévère s'est vue injecter par cathéter tridimensionnel des cellules souches issues de sa propre moelle épinière, et ce au plus près de la zone cardiaque endommagée. Une intervention similaire avait déjà eu lieu en octobre 2001 (Alfred Kocher [15], Margit Vögele-Kadletz et Ernst Wolner), mais l'opération de janvier 2002 (Dietmar Glogar, Markus Dettke et Alfred Kocher) a eu lieu sans grande incision et sans anesthésie générale, à l'aide d'un simple cathéter cardiaque manœuvré avec précision grâce au procédé

²⁶WWFT, Wiener Wissenschafts-, Forschungs- und Technologiefonds

NOGA-Mapping, procédé de cartographie magnétique tridimensionnelle développé par Johnson & Johnson. Le ventricule gauche a été reconstruit informatiquement à partir des 200 points de mesure obtenus par une sonde introduite dans le système vasculaire. Les cellules souches ont ainsi pu être injectées à la limite de la zone endommagée par l'infarctus, grâce à une aiguille spéciale. Elles avaient préalablement été identifiées grâce à leurs composants de surface CD34 et CD117 bright. Ainsi, les cellules injectées après triage étaient à 95% des angioblastes, cellules réparatrices des vaisseaux.

Auparavant, Alfred Kocher avait réalisé une première mondiale lors d'un séjour aux États-Unis : l'amélioration de la performance du muscle cardiaque de rats après un infarctus. Le moyen utilisé était l'injection systémique, dans le sang, de cellules souches humaines, en l'occurrence des angioblastes. Ces cellules souches étaient parvenues au cœur et y avaient participé à la formation de vaisseaux sanguins dans la région infarctée. L'efficacité de pompage du muscle cardiaque avait alors cru de 35%, pour plusieurs mois.

Eberhard Gunsilius [16], praticien de la Clinique universitaire de médecine interne d'Innsbruck, a également employé des cellules souches provenant de la moelle osseuse pour revasculariser le myocarde de patients. Son équipe a par ailleurs démontré que les cellules endothéliales et les cellules sanguines dérivent de même progéniteurs de la moelle osseuse, les hémangioblastes. En effet, les cellules endothéliales des patients atteints de leucémie myéloïde chronique présentent la même mutation que leurs globules blancs, cette mutation dite du chromosome Philadelphie (ou du gène de fusion ACR/ABL), considérée comme caractéristique de la leucémie myéloïde chronique²⁷. Par ailleurs, certaines cellules endothéliales de patients ayant subi une greffe de moelle présentent les molécules de surface des cellules du donneur, ce qui démontre que les cellules de la moelle osseuse participent au maintien et à la régénération de l'endothélium des vaisseaux sanguins²⁸.

3.2.8 Cellules souches ombilicales et greffes de moelle osseuse

Le sang du cordon ombilical contient des cellules sanguines différenciées mais aussi des cellules souches, clé du renouvellement du sang, que l'on trouve ensuite chez les enfants et adultes dans la moelle osseuse. Les isoler et les transférer au patient, en cas de besoin, lui éviterait d'avoir à subir une transplantation de moelle osseuse. Préserver ces cellules serait particulièrement intéressant pour les patients développant plus tard des cancers. En effet, dans les chimiothérapies à haute dose, qui détruisent la moelle osseuse, on prélève des cellules souches de la moelle des patients cancéreux pour leur réimplanter après le traitement. Toutefois, ce prélèvement doit être fait avec grand soin car la tumeur est déjà déclarée : certaines des cellules prélevées peuvent être cancéreuses.

En conséquence, une banque autrichienne de sang de cordon ombilical de nouveaux-nés s'est ouverte à Graz. Les parents peuvent y faire entreposer les cellules souches de leur enfant à -196°C et les récupérer en cas de complication médicale. Il s'agit d'une banque privée, gérée par l'entreprise Lifecord [17] moyennant paiement.

²⁷ 'Evidence from a leukaemia model for maintenance of vascular endothelium by bone-marrow-derived endothelial cells'. E. Gunsilius, H.-Ch. Duba, A. L. Petzer, Ch. M. Kähler, K. Grünwald, G. Stockhammer, Ch. Gabl, S. Dirnhofer, J. Clausen, G. Gastl; *The Lancet*, volume 355, 13 mai 2000

²⁸ 'Contribution of Endothelial Cells of Hematopoietic Origin to Blood Vessel Formation'. Eberhard Gunsilius, Hans-Christoph Duba, Andreas L. Petzer, Christian M. Kähler, Günther A. Gastl; *Circulation Research*, 2001, 88 :e1

Dans le même esprit, une femme de 33 ans atteinte de leucémie myéloïde aiguë a été traitée à l'Université de médecine de Graz par transplantation de cellules souches issues du sang ombilical de nouveaux-nés : 60 jours après la transplantation, sa leucémie avait disparu.

Plus généralement, les chercheurs de Lifecord souhaitent mettre à contribution les cellules souches du sang de cordon dans le cadre de traitements anti-cancéreux ou pour soigner les maladies métaboliques, les déficiences cardiaques ou immunitaires, les troubles de la circulation et les défauts des os et des articulations.

3.2.9 La régénération des poumons

Christian Kähler [18], chercheur à la Clinique universitaire de médecine interne d'Innsbruck, étudie la transformation des progéniteurs endothéliaux EPC²⁹ en vaisseaux, pour réparer des poumons endommagés. En effet, des études sur l'animal ont montré que les cellules progénitrices endothéliales circulantes sont impliquées dans le développement des tumeurs et dans la néo-vascularisation des tissus ischémiques, suite à des ischémies périphériques ou myocardiques. L'injection ou la transplantation de telles cellules améliore l'irrigation des tissus visés en stimulant la croissance capillaire. Or les poumons sont les organes les plus fortement vascularisés. Ainsi, contrôler l'angiogénèse permettrait de traiter différentes maladies pulmonaires, tels que les cancers du poumon, le syndrome de déficience respiratoire de l'adulte³⁰, l'asthme ou la maladie pulmonaire obstructive chronique³¹. Pour ce faire, deux voies sont à l'étude : l'injection de progéniteurs, éventuellement génétiquement modifiés pour servir de chevaux de troie, et la modulation pharmacologique de l'activité des progéniteurs existants par le biais de cytokines ou de statines.

3.2.10 La lutte contre l'incontinence

Innovacell Biotechnologie GmbH [19] met au point des thérapies cellulaires régénérant les muscles et les tissus. Des applications à la cardiologie, à la chirurgie plastique et au traitement de l'incontinence sont envisagées. Innovacell a ainsi soigné plus d'une centaine de patients atteints d'incontinence par injection de myoblastes et de fibroblastes autologues au niveau du muscle constricteur de l'urètre.

Cette spin-off de l'université d'Innsbruck s'est appuyé sur les travaux de Hannes Strasser [20], chercheur à la Clinique universitaire d'urologie d'Innsbruck. Ce dernier menait des essais cliniques sur l'homme depuis 2002, en réinjectant des cellules souches dans le système urinaire de patients atteints d'incontinence. Une première étude menée entre septembre 2002 et septembre 2003 avait porté sur 10 patients âgés de 36 à 78 ans, pour certains opérés de la prostate. Parmi ces 10 patients, 8 avaient été guéris de leur incontinence.

Des chercheurs de l'Institut Ludwig Boltzmann de traumatologie à Vienne sont quant à eux parvenus à reconstituer une paroi de vessie à l'aide de fibres de collagènes, de fibrine et de facteurs de croissance.

3.2.11 Le traitement des maladies du foie

Le laboratoire Christian Doppler implanté au sein de l'Institut d'électronique biomédicale de l'Université technique de Graz, s'intéresse à la multiplication et à la différenciation des cellules

²⁹Endothelial Progenitor Cells

³⁰SDRA ou ARDS/Acute Respiratory Distress Syndrome/Adult Respiratory Distress Syndrom

³¹MPOC/Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique ou COPD/Chronic Obstructive Pulmonary Disease

souches de la moelle osseuse. Son but ? Développer des méthodes de diagnostic et de thérapie des maladies chroniques du foie.

3.2.12 Les implants dentaires et l'ostéoporose

Les cellules souches et les facteurs de croissance des os qu'elles produisent profiteraient à la pose d'implants dentaires et au traitement de l'ostéoporose. Il est en effet nécessaire que les implants soient fixés sur une base solide, ce qui n'est parfois possible qu'en faisant repousser l'os de la mâchoire.

Par ailleurs, Erwin Wagner [21], chercheur à l'IMP, a identifié un gène, Fra-1, qui active les ostéoblastes, cellules constructrices de la charpente osseuse. Contrairement au gène c-Fos, connu pour avoir la même action, Fra-1 ne favorise pas le développement de cancers osseux. Cependant, ce gène provoque une ostéosclérose et le nouveau matériau osseux n'a ni la structure ni l'élasticité des os normaux. De plus, pour traiter l'ostéoporose à grande échelle, il restera à trouver suffisamment de cellules souches pouvant devenir des ostéoblastes, sachant que le nombre de ces cellules décroît rapidement avec l'âge (1/10 000 chez un nourrisson contre 1/400 000 chez une personne âgée de 50 ans).

Les autres travaux d'Erwin Wagner ont trait aux rôles des protéines AP1 (dont Fos et Jun) dans la prolifération, la différenciation et la mort cellulaires. Le développement neuronal, hématopoïétique, des os, du foie, du cœur et de la peau est plus spécifiquement étudié.

3.2.13 Les cartilages artificiels

Ars Arthro Biotechnologie GmbH [23], filiale autrichienne de la société allemande Ars Arthro AG, produit des cartilages, des os et des ménisques artificiels en cultivant des cellules du patient sur des matrices tridimensionnelles. La technologie exploitée, dénommée CaReS³² et développée par l'institut allemand IGB³³, consiste à faire croître des cellules cartilagineuses du patient sur une matrice de collagène jusqu'à former un cartilage artificiel. Ce cartilage, éventuellement retaillé et adapté aux articulations du patient, est implanté chirurgicalement, 10 à 14 jours après la mise en culture des chondrocytes. Par conséquent, la technologie CaReS permet de soigner des usures et ruptures étendues des cartilages des genoux, du pied et des chevilles, par autogreffe de cartilages reconstitués.

De même, la Clinique orthopédique de l'université de Vienne réalise des poses d'implants cartilagineux provenant d'une culture de matériel biologique issu du corps du patient.

3.2.14 Le traitement anti-rejet par chimérisme mixte

Les cellules souches ne servent pas qu'à reconstituer et à réparer. Elles peuvent également constituer un traitement anti-rejet efficace, dans le cadre du chimérisme mixte.

Peter Blaha et Thomas Wekerle [22], du Département de chirurgie des transplantations de l'Université clinique de chirurgie, à l'AKH de Vienne, ont pu établir avec leur équipe un chimérisme mixte chez des souris. Le chimérisme mixte est la cohabitation des cellules hématopoïétiques d'un hôte et d'un donneur. Pour y parvenir, les chercheurs ont prélevé des cellules souches de la moelle sur des souris pour les transplanter chez d'autres. Les souris qui ont reçu la transplantation ont immédiatement subi un traitement immunosuppresseur par anticorps monoclonal anti-CD 154.

³²Cartilage Regeneration System

³³Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik/Institut des interfaces et des procédés biologiques

Par la suite, les souris ont été traitées plusieurs semaines durant à la rapamycine, à la cortisone et au mofétille mycophénolate. Grâce à ce traitement immunosuppresseur temporaire, la plupart des souris ont intégré les cellules souches hématopoïétiques transplantées et celles-ci ont donné naissance à une famille de globules rouges, de lymphocytes et de leucocytes possédant le patrimoine génétique du donneur. Dès lors, les organismes des souris transplantées ont parfaitement toléré des greffons de peau de leurs donateurs étrangers, ces greffons étant reconnus comme faisant partie du soi par le système immunitaire dérivé des cellules hématopoïétiques implantées.

Liste des contacts

- [1] Donscho Kerjaschki - Klinisches Institut für Pathologie, Währinger Gürtel 18-10, A-1090 Wien - tél : +43 1 40400 3650, fax : +43 1 405 34 02 - donscho.kerjaschki@meduniwien.ac.at - www.meduniwien.ac.at/akh/klinpath/ 2.2.2
- [2] Georg Weitzer, Medizinische Universität Wien, Department für medizinische Biochemie, Dr. Bohrgasse 9, Ebene 3, A-1030 Wien - tél : +43 1 4277 616 50, fax : +43 1 4277 9616 - georg.weitzer@meduniwien.ac.at - www.meduniwien.ac.at/medbch/ 2.2.3, 2.2.5
- [3] Bert Hobmayer, University of Innsbruck, Institute of Zoology, Ultrastructural Research and Evolutionary Biology, Technikerstraße 25, A-6020 Innsbruck - tél : +43 512 507 6165, fax : +43 512 507 2930 - bert.hobmayer@uibk.ac.at - <http://zoology.uibk.ac.at> 2.2.4
- [4] Markus Hengstschläger, Abteilung für Pränatale Diagnostik und Therapie der Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien - tél : +43 1 40400 7847, fax : +43 1 40400 7848 - markus.hengstschlaeger@akh-wien.ac.at - www.univie.ac.at/Frauenheilkunde/prenatale_medizin 2.2.6
- [5] Programmbüro GEN-AU, Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur, Abteilung VI/1, Forschungspolitische Grundsatzangelegenheiten und Biowissenschaften, Rosengasse 2-6, A-1014 Wien - office@gen-au.at - www.gen-au.at 2.3.1
- [6] dialog;gentech, Campus Vienna Biocenter 6/1, Rennweg 95B, A-1030 Wien - tél : +43 1 4277 52290, fax : +43 1 4277 9522 - office@dialog-gentechnik.at - www.dialog-gentechnik.at 2.3.1
- [7] Galerie der Forschung, Wollzeile 17, A-1010 Wien - tél : +43 1 515 81 68 01, fax : +43 1 513 12 07 - gallery@oeaw.ac.at - www.oeaw.ac.at/gallery 2.3.1
- [8] Wilhelm Berger, IFF/Institut für Interdisziplinäre Forschung und Fortbildung, Universität Klagenfurt, Sterneckstraße 15, A-9010 Klagenfurt - tél : +43 463 2700 6142, fax : +43 463 2700 6199 - wilhelm.berger@uni-klu.ac.at - www-sci.uni-klu.ac.at/iff-tewi/ 2.3.1
- [9] Maria M. Hofmarcher, Institut für Höhere Studien, Stumpergasse 56, A-1060 Wien - tél : +43 1 599 91 0, fax : +43 1 599 91 555 - hofmarch@ihs.ac.at - www.ihs.ac.at 2.3.1
- [10] Thomas Jenuwein, tél : +43 1 79730 474 ou 432, fax : +43 1 7987153, e-mail : jenuwein@nt.imp.univie.ac.at, <http://www.imp.univie.ac.at> 3.2.3
- [11] Meinrad Busslinger - tél : +43 1 79730 884, fax : +43 1 7987153 - busslinger@imp.univie.ac.at - www.imp.univie.ac.at/busslinger/ 3.2.4
- [12] Michael Hubenstorf, Institut für Geschichte der Medizin, Medizinische Universität Wien, Josephinum, Währinger Straße 25, A-1090 Wien - tél : +43 1 4277 63401, fax : +43 1 4277 9634 - michael.hubenstorf@meduniwien.ac.at - www.univie.ac.at/medizingeschichte/ 2.3.1
- [13] Jürgen Knoblich - IMP/Research Institute of Molecular Pathology, Dr. Bohr-Gasse 7, A-1030 Wien - tél : +43 1 79044 4800, fax : +43 1 79871 53 - knoblich@imp.univie.ac.at - www.imp.univie.ac.at/knoblich 3.2.5

- [14] Klinische Abteilung für Herzchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Anichstrae 35, A-6020 Innsbruck - www.uibk.ac.at/c/c5/c520/ 3.2.7
- [15] Alfred Kocher, Universitätsklinik für Chirurgie, Abteilung für Herz-Thorax Chirurgie, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien - tél : +43 1 40400 5621, fax : +43 1 40400 6898 - alfred.kocher@meduniwien.ac.at 3.2.7
- [16] Eberhard Gunsilius, Abteilung für Hämatologie/Onkologie, Anichstrae 35, A-6020 Innsbruck - tél : +43 512 504 4003, fax : +43 512 504 4615 - eberhard.gunsilius@uibk.ac.at 3.2.7
- [17] Lifecord, Körblergasse 42, A-8010 Graz - tél : +43 316 722 866 0, fax : +43 316 722 866 99 - office@lifecord.at - www.lifecord.org 3.2.8
- [18] Christian Kähler, Universitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck, Anichstrae 35, A-6020 Innsbruck - c.m.kaehler@uibk.ac.at - www.uibk.ac.at/c/c5/c516/ 3.2.9
- [19] Innovacell Biotechnologie GmbH, Mitterweg 24, A-6020 Innsbruck - tél : +43 1 51257 3680, fax : +43 1 51257 36805 - info@innovacell.at - www.innovacell.at 3.2.10
- [20] Hannes Strasser, Department of Urology, University of Innsbruck, Anichstrae 35, A-6020 Innsbruck - tél : +43 512 504 481 - hannes.strasser@uibk.ac.at - www.uro-innsbruck.at 3.2.10
- [21] Erwin Wagner, IMP/Research Institute of Molecular Pathology, Dr. Bohr-Gasse 7, A-1030 Wien - tél : +43 1 79730 888, fax : +43 1 798 93 70 - wagner@imp.univie.ac.at - www.imp.univie.ac.at/wagner 3.2.12
- [22] Peter Blaha & Thomas Wekerle - peter.blaha@meduniwien.ac.at & thomas.wekerle@meduniwien.ac.at 3.2.14
- [23] Martin Hennes, Ars Arthro Biotechnologie GmbH, Magnesitstraße 1, A-3500 Krems/Donau - tél : +43 2732 76954 22, fax : +43 2732 76954 54 - m.hennes@ars-arthro-ag.com - www.ars-arthro-ag.com 3.2.13