

Le clonage des êtres : quelques considérations

La transgénèse est le transfert de gènes d'une espèce d'êtres vivants vers une autre. Les espèces sont séparées entre elles par des barrières de fécondité. Un individu d'une espèce n'est, dans l'immense majorité des cas, pas capable de féconder (ou d'être fécondé par) un individu de sexe opposé d'une autre espèce et de donner naissance à une progéniture fertile. La transgénèse peut aussi être définie comme l'expression dans une cellule d'un gène qui lui est étranger.

Les avantages de la transgénèse sont déjà évidents aujourd'hui. Ils consistent notamment en la production de molécules nobles en grandes quantités. Citons, par exemple, l'hormone de croissance, l'érythropoïétine, l'insuline, etc. Ces molécules nobles sont utilisées en médecine et en recherche. Au rayon des inconvénients, certains produits de gènes végétaux se sont révélés allergisants pour certains consommateurs de la plante ayant reçu le gène étranger. Il convient donc d'agir avec prudence. Notons d'ailleurs que les allergies alimentaires des enfants sont en progression constante depuis quelques années, sans que la transgénèse puisse être incriminée. Notons aussi que le transfert de gènes à des fins thérapeutiques fait l'objet de nombreuses recherches, notamment dans le domaine de la cancérologie. On parle alors de thérapie génique.

Ces approches sont prometteuses, elles donnent des résultats spectaculaires dans certains systèmes expérimentaux mais n'ont pas atteint le stade de l'application médicale à ce jour. La transgénèse végétale passe, elle, dans la pratique agricole : colza et maïs transgéniques sont cultivés sur des milliers d'hectares. Des avantages pratiques et des intérêts économiques puissants jouent en faveur de ces pratiques nouvelles ; la peur de l'inconnu, en partie due à l'ignorance, et le sentiment de viol des lois de la nature sont les motivations d'attitudes négatives répandues.

La transgénèse, quant à elle, est le transfert du génome entier d'une cellule différenciée dans le cytoplasme d'un œuf fécondé du même individu ou d'un autre individu de la même espèce.

L'intérêt porté à la transgénèse fut d'abord purement fondamental. La fameuse expérience de J. Gurdon, alors à Oxford, fut publiée tout au début des années 60. Elle montrait qu'un noyau de cellule de l'épithélium intestinal de grenouille, transféré dans un œuf fécondé anucléé, peut donner naissance à une grenouille normale, semblable aux autres individus de l'espèce (figure 1). La conclusion qui s'imposait était que la différenciation cellulaire ne s'accompagne pas, dans ce cas-ci du moins, de la perte de gènes. On sait depuis que seul le réarrangement des gènes d'immunoglobulines et du récepteur des cellules T s'accompagne de la perte de fragments d'ADN. La conclusion tirée de l'expérience de Gurdon s'avéra donc globalement vraie. Cette expérience fut aussi accueillie avec scepticisme. Elle s'avéra

peu reproductible, ce qui est d'ailleurs vrai encore aujourd'hui pour toute expérience de transgénèse.

L'exposé de mon collègue Jean-Paul Renard (voir ci-après) montre que le taux de réussite de ce genre d'expériences reste très faible. Il semble, en outre, y avoir des degrés dans la différenciation ; la transgénèse apparaît comme impossible à partir de noyaux de neurones (des cellules « fortement » différenciées !). Différenciation veut donc dire choix parmi les gènes qui seront exprimés. On peut à peine imaginer la complexité de ce choix des gènes (figure 2) en considérant la gigantesque condensation d'informations qui caractérise l'ADN logé dans le noyau d'une cellule. Lors de l'interphase, l'ADN (3×10^9 paires de bases par génome humain haploïde) est enroulé de manière plus ou moins lâche autour d'octamères d'histones.

L'ensemble octamère d'histones + 2 tours d'ADN est appelé nucléosome. Un nucléosome compact ne permet pas la première étape de l'expression du message génétique qui est la transcription. On sait maintenant qu'il faut bloquer les charges positives de certains résidus « lysine » de manière à réduire la compaction du nucléosome, causée par l'attraction mutuelle entre les charges positives des lysines des histones et les charges négatives des phosphates de la molécule bicaténaire d'ADN. Tout ceci n'explique d'ailleurs pas encore comment et pourquoi certains nucléosomes sont décompactés et d'autres non.

Nos connaissances s'élargissent et s'approfondissent mais il reste que la structure nucléoprotéique de la chromatine est très complexe et semble jouer un rôle primordial dans la régulation de l'expression des gènes. L'introduction d'un noyau de cellule différenciée dans un œuf fécondé anucléé s'accompagne d'un chambardement complet dans l'expression des gènes : certains d'entre eux qui étaient exprimés dans la cellule différenciée continueront de l'être dans la

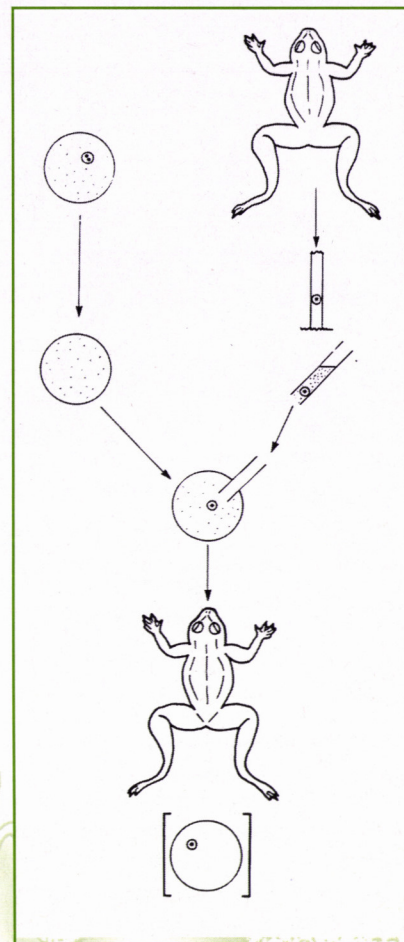


Figure 1. Expérience de Gurdon montrant la totipotence.

Arsène Burny

Professeur à la Faculté universitaire des Sciences agronomiques, 2, passage des Déportés, B-5030, Gembloux, Belgique

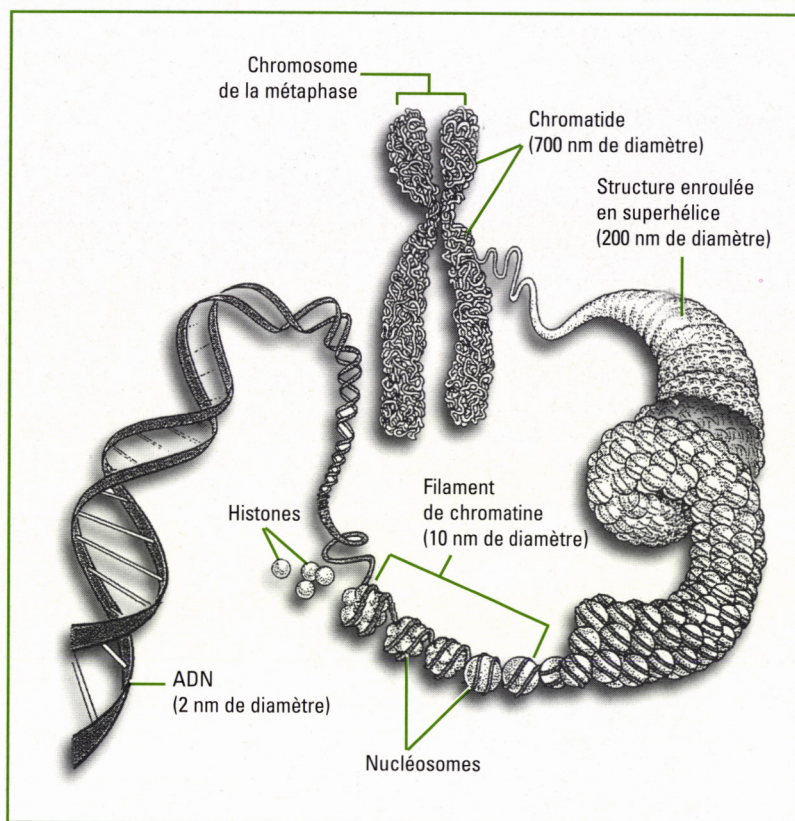


Figure 2. Mode de compactage de l'information génétique dans le noyau.

cellule-œuf nouvelle. Ce seront, par exemple, les gènes dits « de ménage » dont les produits sont nécessaires à toute cellule.

Les expériences récentes de transgénèse réussies sont vérifiables par des techniques de biologie moléculaire. On est sûr aujourd'hui que la brebis Dolly est bien dérivée d'une cellule de la glande mammaire de la brebis donneuse âgée de 6 ans et non d'une cellule fœtale circulante provenant du fœtus que portait la brebis donneuse [1, 2]. Récemment encore, la souris était considérée comme un mauvais matériel pour les expériences de transgénèse. Diverses améliorations, à la fois conceptuelles et expérimentales, ont montré que des cellules du cumulus oophorus, (cellules entourant un oocyte récemment ovulé) sont une « bonne » source de noyaux pour des expériences de transgénèse (2 à 2, 8 % des embryons produits vont à terme !). Par comparaison, des expériences utilisant des noyaux de neurones ou de cellules de Sertoli (cellules différenciées des tubes séminifères) n'ont pas conduit à une progéniture, les embryons cessant leur développement à 8,5 jours [3].

On le voit, Dolly (un mouton) est le résultat d'un clonage, d'une transgénèse. L'expérience vient d'être étendue à des souris. Des succès sont aussi enregistrés chez les bovidés (voir J.-P. Renard, ci-après). Il n'y a pas de raisons de croire en théorie du moins, que l'expérience ne puisse pas être faite chez l'homme. Souris, animaux de rente et homme posent des problèmes différents. Le clonage des souris ouvre des portes pour l'étude de mécanismes biologiques fondamentaux, le clonage des bovins et ovins fait entrevoir des appli-

cations pratiques. Le clonage éventuel d'un humain fait aborder le monde de l'éthique et des dilemmes philosophiques. Cependant, des thérapeutiques nouvelles apparaissent possibles ; citons la production de tissu épithélial en culture (peau de remplacement pour grands brûlés). Envisageons aussi la greffe de muscle pour les individus atteints de dystrophie musculaire (après correction du défaut *in vitro* et culture en milieu de différenciation). Tout cela fait rêver et fait peur. La sagesse des hommes qui nous suivent sera mise à rude épreuve. Il faut cependant que de nombreux progrès soient encore réalisés.

Dans le cas des animaux de rente, l'utilisation de la transgénèse restera lettre morte si le rendement des opérations n'est pas très significativement accru. La propagation d'individus à haut potentiel zootechnique réduira bien sûr les coûts de la sélection et réduira du même coup la diversité génétique.

C'est le manque de sagesse des hommes et non la science qu'il faut craindre. Sachons utiliser et maîtriser nos connaissances.

1. Ashworth D, Bishop M, Campbell K, *et al.* DNA Microsatellite analysis of Dolly. *Nature* 1998 ; 394 : 329.

2. Signer EN, Dubrova YE, Jeffreys AJ, Wilde C, Finch LMB, Wells M, Peaker M. DNA fingerprinting Dolly. *Nature* 1998 ; 394 : 329-330.

3. Wakayama T, Perry ACF, Zuccoti M, Johnson KR, Yanagimachi R. Full-term development of mice from enucleated oocytes injected with cumulus cell nuclei. *Nature* 1998 ; 394 : 369-374.