

# Programme national de recherche PNR 63

Cellules souches et médecine régénérative

Aperçu de cinq ans de recherche – perspectives médicales des cellules souches



Cellules souches et  
médecine régénérative  
Programme national de  
recherche PNR 63

## Membres du Comité de direction

### **P<sup>r</sup> Bernard Thorens (président)**

Professeur de physiologie, Centre intégratif de génomique,  
Faculté de biologie et de médecine, Université de Lausanne, CH

### **P<sup>r</sup> Olivier Guillod**

Professeur de droit de la santé, directeur de l'Institut de droit de  
la santé, Faculté de droit, Université de Neuchâtel, CH

### **P<sup>r</sup> Sheila MacNeil**

Professeure d'ingénierie tissulaire, directrice du groupe sur les  
biomatériaux et l'ingénierie tissulaire, The Kroto Research Institute,  
Université de Sheffield, UK

### **P<sup>r</sup> Elizabeth J. Robertson**

Professeure de biologie développementale et fellow principale en  
recherche au Wellcome Trust, Sir William Dunn School of Pathology,  
Université d'Oxford, UK

### **P<sup>r</sup> em. Michael R. Rosen**

Professeur Pfeiffer de pharmacologie et pédiatrie, directeur du  
Centre de thérapie moléculaire, Département de pharmacologie,  
Columbia University, New York, NY, USA

### **P<sup>r</sup> em. Davor Solter**

Investigateur principal supérieur à l'Institut de biologie médicale  
et professeur à la Duke-National University of Singapore Graduate  
Medical School, SG

### **P<sup>r</sup> Isabelle Mansuy**

Déléguée du Conseil national de la recherche  
Institut de recherche sur le cerveau, Université de Zurich

### **Marjory Hunt, PhD.**

Coordinatrice du programme  
Fond National Suisse (FNS), Berne

### **Adrian Heuss**

Chargé du transfert de connaissances  
advocacy ag, Bâle

### **Brigitte Meier**

Observatrice de l'administration fédérale division Biomédecine,  
Office fédéral de la santé publique, Berne

# Table des matières

Bernard Thorens	<b>« Construire, étape par étape, une recherche solide à long terme. »</b> page 2/3
Didier Trono	<b>KRAB'n'KAP : un système de défense ancestral contre les virus</b> page 4/5
Jörg Halter, Thomas Bart, Alberto Bondolfi, Yvonne Fischer, Urs Schanz, Kurt Seelmann	<b>Don de cellules souches : mieux impliquer les donateurs</b> page 6/7
Irene Knuesel, Jean-Marc Fritschy	<b>Rapport surprenant entre les cellules souches nasales et la fibrose kystique</b> page 8/9
	<b>Biologie des cellules souches : des progrès stupéfiants</b> page 10/11
Heinrich Reichert, Jürgen Knoblich	<b>« C'est plus compliqué que nous ne le pensions. »</b> page 12/13
Georg Holländer	<b>La capacité essentielle à distinguer entre « soi » et « non-soi »</b> page 14/15
Pedro Herrera	<b>Une reconversion cellulaire inattendue</b> page 16/17
	<b>Résumé de tous les projets</b> page 18/19
Thierry Pedrazzini, Daniel Schorderet, Dario Diviani	<b>Régénération cardiaque : mettre fin au battage</b> page 20/21
Olivier Raineteau	<b>Une carte des cellules souches du cerveau</b> page 22/23
Ralph Müller, Paul Gatenholm, Nicole Rotter, Gerjo van Osch, Jens Riesle, Anette Jork	<b>Matériau d'un nouveau genre pour la reconstruction de l'oreille</b> page 24/25
	<b>« J'espère que ce n'est pas du vrai sang ! »</b> page 26-29
Lukas Sommer	<b>Le lien entre la cicatrisation et le cancer de la peau</b> page 30/31
Stefano Di Santo, Hans Rudolf Widmer, Robert Hans Andres	<b>Nouvelle approche pour la production de cellules nerveuses</b> page 32/33
Antoine Peters	<b>Étude de l'origine de l'être humain</b> page 34/35
	<b>Grandes étapes</b> page 36/37

# « Construire, étape par étape, une recherche solide à long terme. »

Interview avec

**Bernard Thorens**, président du Comité de direction du Programme national de recherche Cellules souches et médecine régénérative (PNR 63)

## Quelle a été la ligne directrice du PNR 63 pendant ces cinq ans ?

Nous avons misé sur la recherche fondamentale pour comprendre en détail les mécanismes biologiques qui sous-tendent la vie des cellules souches ainsi que la production des cellules spécialisées – un processus appelé différenciation – constituant les organes des êtres vivants. Nous avons sélectionné les meilleurs projets pour construire, étape par étape, une recherche solide à long terme.

## Quelles ont été les découvertes scientifiques du PNR 63 ?

Quatre équipes de recherche ont décortiqué des mécanismes dits épigénétiques qui correspondent à la modification chimique de l'ADN pour activer ou désactiver certains gènes. La modulation de l'expression des gènes permet la différenciation des cellules souches vers une voie plutôt qu'une autre, par exemple vers une cellule du foie, un globule rouge, un globule blanc, ou un neurone. Les chercheurs ont pu identifier de nouveaux mécanismes épigénétiques jouant un rôle clé dans ces processus.

D'autres scientifiques ont identifié les rouages moléculaires responsables de la transformation des cellules souches en cellules cancéreuses, ce qui leur a permis de trouver de nouvelles pistes pour tenter d'empêcher ce phénomène.

Enfin, des chercheurs ont caractérisé des populations de cellules souches dans le cerveau, ainsi que les mécanismes permettant leur recrutement. Ils ont également compris comment des cellules souches survivent dans le système olfactif. Dans l'ensemble, le PNR a produit de nombreux résultats extrêmement intéressants.

## Existe-t-il des applications médicales pour ces travaux ?

Le but du PNR 63 n'était pas de débiter de nouveaux essais cliniques. Cependant, certains projets ont abouti sur des connaissances qui pourraient avoir un impact médical futur, par exemple pour les tumeurs du cerveau ou de la peau, l'infarctus du myocarde ou encore la fibrose kystique.

L'équipe de Pedro Herrera à l'Université de Genève a décrit un phénomène surprenant d'inversion de la différenciation dans le pancréas. Cet organe contient des cellules organisées en amas, appelés îlots de Langerhans, qui sécrètent soit de l'insuline, soit du glucagon, deux

hormones qui jouent un rôle clé dans le contrôle du sucre sanguin. Les scientifiques ont découvert que les cellules à glucagon sont capables, dans certaines conditions, de perdre leur spécificité et d'acquérir la capacité de produire de l'insuline. Or, chez une personne souffrant de diabète, les cellules à insuline ne fonctionnent plus. Cette découverte pourrait être importante pour le traitement de cette maladie et elle fait déjà l'objet de plusieurs brevets.

Une autre équipe a réussi à fabriquer un nouveau biomatériau, proche structurellement du cartilage humain. Celui-ci pourrait servir à réparer des malformations de l'oreille. Enfin, plusieurs équipes de recherche sont actuellement en contact avec des entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques pour identifier des applications cliniques potentielles.

## Qu'a apporté le PNR 63 au-delà de la science ?

Nous avons eu des discussions très intéressantes sur la portée éthique et légale de l'utilisation des cellules souches en clinique, qui ont abouti à un socle de réflexion pour le futur. Des questions se poseront si l'on crée des banques de cellules souches pour soigner les malades : à qui appartiennent les cellules souches ? Ont-elles une valeur marchande ? Peuvent-elles être vendues ?

## Comment les plus jeunes scientifiques ont-ils tiré profit de leur expérience au sein du PNR 63 ?

Chaque année, nous avons organisé des rencontres entre les directeurs de projet, leurs postdocs et les doctorants. Ces événements ont joué le rôle de plate-forme d'échanges dynamiques auxquels tous ont participé. Ils ont eu l'opportunité de découvrir des sujets de recherche autres que le leur et ainsi d'élargir leurs horizons.

## Qu'a fait le PNR 63 pour le public ?

Les collaborateurs du PNR 63 ont mis sur pied une exposition, facile d'accès, mettant en scène les cellules souches. Elle informe les visiteurs sur les perspectives d'application des connaissances en médecine ; elle les aide aussi à déceler ce qui est correct de ce qui est faux scientifiquement. L'installation a été exposée à Lausanne, à Zurich et à Lucerne et a rencontré un large succès, notamment auprès des écoles.

## Que restera-t-il du PNR 63 après 2015 ?

Le PNR 63 a permis de soutenir des projets de recherche sur les cellules souches qui continueront de se développer, avec le soutien de toutes les personnes qui ont



été formées durant ces cinq ans. En Suisse, la recherche dans ce domaine est d'excellente qualité et reconnue mondialement. Jusqu'en juillet 2015, le PNR 63 a produit 113 publications scientifiques, et plus encore seront publiées. De plus, 24 postdocs et 12 docteurs ont été formés dans un des domaines les plus intéressants en biologie. Et il est très excitant de voir que la majorité des projets se poursuivront.

**Avez-vous des recommandations personnelles ?**

L'exposition publique et les discussions éthiques et juridiques ont permis aux chercheurs du PNR 63 d'appréhender leur domaine avec une vision plus globale et interdisciplinaire, en adoptant différents points de vue. Ce n'est pas toujours le cas en recherche, en dehors d'un PNR, et je pense qu'il faudrait soutenir ce type d'initiative plus souvent.







# KRAB 'n' KAP :

## un système de défense ancestral contre les virus



Le clan des gènes KRAB et son rôle dans le développement de l'être humain (2010–2015) → 981 970 CHF  
P<sup>r</sup> Didier Trono, Laboratoire de virologie et de génétique, EPF de Lausanne

Le génome des espèces évoluées, dont celui de l'être humain, est semé de millions d'éléments ressemblant à des virus, capables de se multiplier, de « sauter » d'un chromosome à l'autre et de modifier profondément l'architecture et l'expression de notre matériel génétique. Jusqu'à trois quarts de l'ADN humain pourraient dériver de ces éléments génétiques mobiles, qui sont à la fois de puissants moteurs de l'évolution, mais menacent aussi la vie humaine dans la mesure où ils déclenchent parfois des maladies, dont le cancer.





Il n'est donc pas surprenant que nos ancêtres aient développé des défenses contre ces envahisseurs génétiques. Au cours de l'évolution, divers systèmes de défense sont intervenus pour stopper leur diffusion ou pour les contrôler une fois qu'ils s'étaient intégrés au génome. Mais pendant longtemps, on n'a pas su exactement à quoi ressemblaient ces mécanismes de défense. Dans le cadre du PNR 63, Didier Trono et son équipe de l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL) ont contribué à examiner et à élucider l'un de ces mécanismes impliqués dans le contrôle de la majorité de ces éléments. Ils appellent ce système KRAB 'n' KAP: «Ce système est apparu il y a environ 350 millions d'années», raconte Didier Trono, et comprend aujourd'hui 400 gènes différents. Il s'agit d'un facteur important pour la stabilité du génome.

« Nos données démontrent que la sélection de ces facteurs de restriction n'a pas été une simple course aux armements », explique le chercheur lausannois, mais plutôt que l'évolution a tiré profit d'une interaction sophistiquée entre envahisseurs et défense. Des séquences dérivées d'éléments transposables, autrefois négligées et appelées «ADN poubelle», s'associent en fait au système KRAB 'n' KAP pour effectuer des tâches de régulation essentielles pour de multiples aspects de la physiologie et du développement humains. » Ces résultats expliquent pourquoi l'être humain et ses ancêtres n'ont pas développé de mécanismes servant simplement à éliminer les éléments transposables, mais ont conduit pendant

des centaines de millions d'années une gigantesque entreprise de domestication visant à exploiter leur potentiel de régulation.

#### LA RECHERCHE CONTINUE

Au cours des cinq dernières années, le groupe de recherche a étudié en détail comment fonctionne le système KRAB 'n' KAP dans les cellules souches embryonnaires, comment il interagit avec des éléments transposables et quel rôle commun ce système et ces éléments jouent dans les tissus embryonnaires et adultes. Didier Trono et son équipe sont à la pointe de la recherche mondiale dans ce domaine. Le PNR 63 achevé, ils veulent poursuivre leurs recherches sur ce sujet.



# Don de cellules souches : mieux impliquer les donneurs



Problèmes juridiques et éthiques du don de cellules souches (2010–2015) → 521 990 CHF

D' **Jörg Halter**, Département d'hématologie, Hôpital universitaire de Bâle; D' **Thomas Bart**, Swiss Blood Stem Cells, Berne; P' **Alberto Bondolfi**, Faculté de théologie et de sciences des religions, Université de Lausanne; Yvonne Fischer, Swiss Blood Stem Cells, Berne; PD D' **Urs Schanz**, Clinique d'hématologie, Hôpital universitaire de Zurich; P' **Kurt Seelmann**, Faculté de droit, Université de Bâle

L'interdisciplinarité : on en parle beaucoup, mais on l'applique rarement. Le projet du PNR 63 sur les problèmes éthiques et juridiques posés par le don de cellules souches est un exemple de ce type rare. Simone Romagnoli, spécialiste en questions d'éthique, Peter Bürkli, juriste, et Jörg Halter, expert médical, ont coopéré pour élaborer des directives de recrutement et d'information des donneurs de cellules souches. En effet, à l'avenir, les cellules souches seront probablement utilisées pour soigner de nombreuses maladies différentes. On aura alors généralement besoin de dons et de greffes.

« Tout d'abord, il a fallu que nous trouvions une base commune au sein de l'équipe », raconte Jörg Halter. Les experts travaillant dans différents domaines de recherche ont aussi différentes manières de réfléchir aux questions. Le but des médecins est le bien-être des patients, leurs normes sont les directives médicales. Ils veulent aussi pouvoir réaliser des travaux de recherche. Bien souvent, ils ne peuvent même pas imaginer qu'un usage malhonnête soit fait des données collectées ou des nouvelles méthodes développées. Les juristes en revanche mettent l'accent sur la législation. Celle-ci vise à prévenir les abus et à protéger les patients. Les éthiciens se concentrent pour leur part sur la difficulté qu'il y a à concilier des valeurs divergentes : autonomie, protection de la vie privée et liberté de la science, par exemple. « Les points de vue sur ces valeurs divergent, comme on le voit par exemple dans le débat sur la protection adéquate dans le domaine génétique », explique Simone Romagnoli.

Dès qu'il s'agit d'élaborer des directives pour les donneurs, les différences apparaissent au grand jour : les éthiciens et les juristes privilégient un modèle échelonné, dans lequel les donneurs ont à plusieurs moments du processus la possibilité de décider de l'utilisation qui sera faite de leur don. Lorsqu'ils sont recrutés pour la première fois et rejoignent le registre, de nombreuses questions ne les concernent pas encore car la probabilité

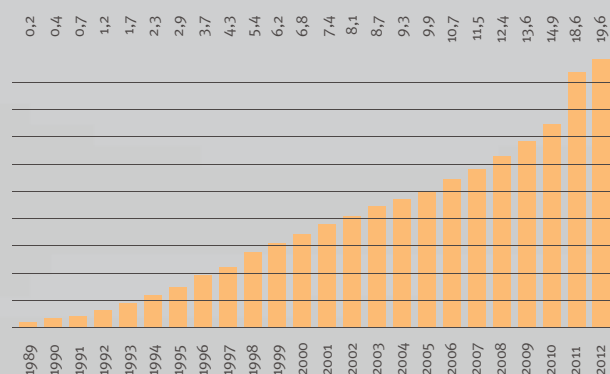
qu'un membre du registre des donneurs de cellules souches hématopoïétiques soit effectivement appelé à donner des cellules est extrêmement faible. Cependant, si le cas concret se présente, le donneur devrait avoir la possibilité de décider d'un certain nombre de choses : veut-il que son don soit utilisé pour la recherche ? Si des renseignements importants pour sa santé sont découverts dans l'échantillon prélevé, veut-il en être informé ? « Un tel modèle tient mieux compte des souhaits et de la protection du donneur », explique Peter Bürkli.

Les médecins voient les avantages du modèle échelonné, mais ils ont des doutes quant à sa faisabilité au quotidien et craignent qu'il rende la recherche beaucoup plus difficile. C'est pourquoi ils privilégient la voie du « consentement général » tel qu'il est pratiqué dans certains pays d'Europe. Ce modèle signifie que le donneur donne (ou non) son consentement à tous les usages possibles de son don. Le consentement général facilite la vie des chercheurs car ils n'ont pas besoin de recontacter les donneurs ultérieurement pour demander leur consentement. Jörg Halter précise : « Cela peut être très difficile et entraver les projets de recherche. » Les divergences entre médecins et juristes, mais aussi entre juristes et éthiciens, étaient souvent de taille, de sorte que le développement de directives pour le don de cellules souches n'a pas été une mince affaire pour l'équipe de projet.





**Nombre de donneurs de cellules souches enregistrés dans le monde entier**  
en millions



Les résultats du projet de recherche pourraient être utilisés de diverses manières, y compris pour la révision de la loi sur la transplantation ainsi que pour le formulaire de déclaration de consentement utilisé par le registre national suisse des donneurs de cellules souches du sang Swiss Blood Stem Cells (SBSC) pour ses membres. Ces dernières années, SBSC a changé ses pratiques. Actuellement, le recrutement des donneurs se fait le plus souvent en ligne. Mais lors de l'enregistrement en ligne, il n'est pas aisé de savoir si le donneur a bien compris ce qu'est le don de cellules souches hématopoïétiques. « C'est la raison pour laquelle on informe le donneur

en détail avant le don, en général dans le cadre d'un entretien », explique Peter Bürkli. « Nous avons élaboré un concept qui assure la légalité de ce type d'enregistrement des donneurs. » Un résultat positif de cet enregistrement en ligne relativement simple : le nombre de nouveaux jeunes donneurs a augmenté ces dernières années.

L'équipe de recherche a aussi fondé le Donor Advisory Board. « Au cours du projet, il nous est apparu de plus en plus clairement que les donneurs doivent être mieux impliqués dans le processus », raconte Jörg Halter. En effet, nombre de questions concernent principalement les donneurs, par exemple les résultats de tests génétiques, l'usage des dons pour la recherche ou l'anonymat des donneurs. Les membres du Donor Advisory Board sont des personnes qui ont déjà donné des cellules souches hématopoïétiques. Il va leur incomber de discuter les questions qui se posent et de formuler des recommandations. Avec ce groupe de conseil, le projet continuera au delà du PNR 63.

# Rapport surprenant entre les cellules souches nasales et la fibrose kystique



Cellules souches nerveuses : contrôle et communication (2010–2015) → 803 228 CHF  
PD D<sup>r</sup> Irene Knuesel, P<sup>r</sup> Jean-Marc Fritschy, Institut de pharmacologie et de toxicologie, Université de Zurich

Dans le corps humain, on trouve des cellules souches presque partout, y compris dans le nez. Sans ces cellules souches, nous perdriions vite notre odorat. Ce fait étonnant s'explique de la façon suivante : nous percevons les odeurs grâce à des cellules nerveuses olfactives. Ces neurones tapissent l'épithélium olfactif (tissus recouverts de muqueuses) de la cavité nasale. Ils sont donc en permanence exposés aux virus, bactéries et autres agents pathogènes. Comme ils sont en outre directement liés au cerveau, ils sont une porte d'entrée des agents pathogènes vers le cerveau. C'est la raison pour laquelle les cellules de l'épithélium olfactif possèdent une stratégie de défense remarquable : si elles sont blessées ou infectées par un agent pathogène, elles meurent et sont remplacées à partir d'un pool de cellules souches qui vont s'intégrer dans le réseau existant.

## JOUR APRÈS JOUR, DES MILLIERS DE NOUVELLES CELLULES

L'épithélium olfactif recèle différents types de cellules souches qui produisent chaque jour des milliers de nouvelles cellules. Élément intéressant : le nombre total de cellules dans le tissu reste toujours constant. Seules les cellules mortes sont remplacées, ni plus, ni moins. Il y a donc un signal qui indique aux cellules souches quand se mettre à produire de nouveaux neurones et quand arrêter. « Ce processus est contrôlé par des cellules microvillaires », explique Sandra Pfister, qui a étudié ce phénomène dans le cadre d'une thèse soutenue par le PNR 63. C'est il y a 35 ans que l'on a découvert les cellules microvillaires dans l'épithélium olfactif, mais elles sont ensuite tombées dans l'oubli. Personne ne connaissait leur fonction, mais le mystère est à présent élucidé.

Les cellules souches de l'épithélium olfactif sont importantes à plus d'un titre pour la recherche sur le cerveau. En effet, elles se divisent tout au long de leur vie et sont faciles à récolter car le nez est facilement accessible; elles se régénèrent également en laboratoire et sont capables de se transformer en différents types de cellules, cellules de la rétine par exemple, pour lesquelles on les a déjà utilisées dans le cadre d'essais cliniques.

Mais d'autres applications médicales sont envisageables : on pourrait par exemple les utiliser pour soigner les maladies neurodégénératives ou la perte de l'acuité auditive.

À l'étape suivante de ses recherches de doctorat, Sandra Pfister a examiné en quoi les cellules microvillaires diffèrent des neurones olfactifs. Quels sont les gènes actifs dans les cellules microvillaires qui ne le sont pas dans d'autres cellules ? « À cet égard, une découverte intéressante nous a fait modifier l'orientation de la recherche de doctorat », explique Jean-Marc Fritschy, professeur à l'Université de Zurich et codirecteur de la thèse avec Irene Knuesel. Cette découverte : le gène CFTR est actif dans les cellules microvillaires. Or, le gène CFTR est lié à l'apparition de la fibrose kystique (mucoviscidose). Chez les patients atteints de cette affection, ce gène ne fonctionne pas, d'où la formation excessive de mucus dans les poumons. Pourquoi ce gène est-il actif dans les cellules microvillaires ? Quelles sont alors ses fonctions ? Il n'est pas encore possible de répondre en détail à ces questions. Irene Knuesel raconte : « Nous avons découvert que lorsque ce gène est absent des cellules microvillaires, elles ne peuvent plus accomplir leur tâche de régulation pour maintenir une quantité de mucus suffisante sur les membranes nasales. » En l'absence de ce gène, l'équilibre entre la mort et la régénération de neurones olfactifs est perturbé.

## MIEUX COMPRENDRE LA FIBROSE KYSTIQUE

L'équipe de recherche a réalisé ses expériences sur la souris, mais les résultats indiquent que chez l'être humain, de manière similaire aux cellules microvillaires du nez, des cellules des poumons assurent cette fonction de régulation. Si l'on parvient à découvrir ces cellules, elles pourraient permettre une avancée décisive dans la compréhension de l'origine de la mucoviscidose ainsi que pour le développement de nouveaux traitements.

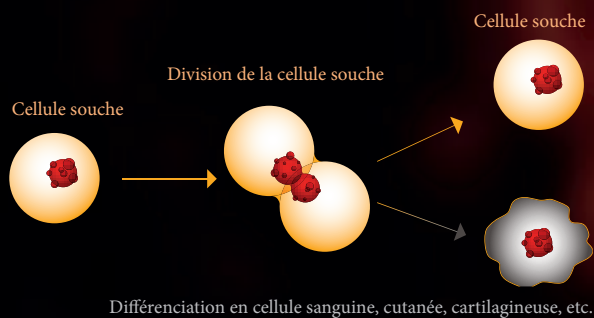




# Biologie des cellules souches : des progrès stupéfiants

Les cellules souches sont des cellules fascinantes aux caractéristiques biologiques remarquables. La plus importante est leur capacité à s'autorenouveler et à donner naissance en même temps à une cellule fille capable de se différencier en toutes sortes de types cellulaires. Les cellules souches existent dans l'embryon à un stade précoce. Ces cellules souches embryonnaires peuvent générer toutes les lignées cellulaires qui constitueront finalement l'organisme mature. Les cellules souches sont aussi présentes dans les tissus adultes et ces cellules souches adultes peuvent s'autorenouveler pendant de longues périodes, dans bien des cas pendant toute la vie d'un individu, tout en fournissant les cellules requises pour la réparation et la régénération des tissus.

## LE SECRET DES CELLULES SOUCHES



La perspective de mettre à profit la biologie des cellules souches pour de nouveaux traitements et la régénération chez l'être humain a stimulé la recherche sur les cellules souches pendant des dizaines d'années. Des progrès notables ont été accomplis dans la compréhension de la biologie fondamentale des cellules souches ainsi que dans l'utilisation de ces cellules remarquables pour le traitement tissulaire par transplantation. Même s'il reste beaucoup à apprendre en biologie des cellules souches avant de pouvoir saisir complètement le potentiel de ces cellules pour des applications cliniques, les progrès théoriques et pratiques accomplis au cours des dix dernières années sont remarquables, pour ne pas dire stupéfiants.

## LE « BIG BANG » DE LA RECHERCHE SUR LES CELLULES SOUCHES

En 2006, la recherche sur les cellules souches a été littéralement révolutionnée par le « big bang » de la découverte par Shinya Yamanaka et son équipe d'une méthode simple permettant de dédifférencier ou de remettre à zéro une différenciation antérieure de cellules souches adultes pour

en faire ce que l'on appelle des cellules souches pluripotentes induites (iPS), capables de générer n'importe quel type de cellules de l'organisme. Cette méthode de reprogrammation a ébranlé le dogme ancestral de la biologie comme quoi la différenciation des cellules adultes est irréversible. En même temps, il s'agissait d'une percée technologique qui s'est répandue dans tous les domaines de la biomédecine. Le Prix Nobel a souligné le caractère révolutionnaire de cette découverte pour notre compréhension de la biologie des cellules souches et de son potentiel pour des applications biomédicales. Les effets de cette découverte ont été extraordinaires et, dans les dix ans qui ont suivi, des progrès considérables ont été accomplis dans différents domaines de la biologie des cellules souches.

Premièrement, on a acquis des connaissances importantes au sujet des mécanismes qui agissent pendant la multiplication normale des cellules souches. Ainsi l'importance de l'épigénétique pour la régulation de la prolifération des cellules souches embryonnaires a-t-elle été établie. Le contrôle du mode de division asymétrique par lequel une cellule souche donne naissance à une nouvelle cellule souche et à une cellule différenciée a été élucidé. Le rôle des cellules progénitrices dérivées des cellules souches a été analysé. En outre, de manière générale, la flexibilité du destin cellulaire a été reconnue et on a remplacé le concept de différenciation cellulaire terminale par celui de différenciation stable.

Deuxièmement, des progrès ont été accomplis dans la compréhension de la manière dont la prolifération aberrante de cellules souches peut entraîner la formation de tumeurs. Des expériences sur la mouche, la souris et d'autres animaux ont apporté des éléments de preuve sur le fait que les cellules souches peuvent être à l'origine de nombreux cancers. De plus, la reprogrammation de cellules progénitrices intermédiaires redevenant des cellules souches



a également été reconnue comme ayant un important potentiel de production de tumeurs. De nombreux processus moléculaires obligeant les cellules souches à se transformer en cellules cancéreuses ont été identifiés. Ces découvertes ont des implications importantes pour la sécurité de traitements potentiels basés sur les cellules souches.

Le troisième aspect de la découverte des cellules iPS, et peut-être le plus directement applicable, est l'utilisation de ces cellules pour créer des modèles de maladies humaines et pour la recherche de médicaments. Les cellules iPS dérivées de patients peuvent fournir un grand nombre de cellules humaines dont on a besoin pour analyser en détail les mécanismes pathologiques, ce qui évite la complexité et l'ambiguïté de l'utilisation de cellules de modèles animaux. Les cellules iPS dérivées de patients peuvent aussi être utilisées dans la recherche de médicaments pour le criblage de nouveaux médicaments pour des maladies spécifiques ainsi que pour des tests plus généraux de toxicité. En outre, ces cellules peuvent être utilisées pour générer des tissus et des organoïdes spécifiques au patient pouvant servir de modèles plus complexes pour des tests sur des maladies et des médicaments.

Enfin, des progrès significatifs ont été accomplis dans le domaine de la médecine régénérative basée sur les cellules souches. Les traitements de remplacement cellulaire utilisant des types de cellules comme les iPS pour une greffe destinée à remplacer des cellules perdues en raison d'un traumatisme ou d'une maladie, par exemple dégénérative, sont à l'étude pour le traitement de divers troubles tels que l'insuffisance cardiaque, la rétinopathie, le diabète de type 1, la maladie de Parkinson et les lésions de la moelle épinière. Des progrès sont également à noter dans la stimulation de cellules souches adultes dormantes pour les faire proliférer et générer des cellules différenciées à des fins de réparation et de remplacement de cellules. D'autres questions importantes actuellement à l'étude dans ce domaine sont l'innocuité de ces cellules, leur stade de maturité ainsi que leur tendance à s'intégrer efficacement aux tissus avoisinants.

La révolution entraînée par la biologie des cellules souches depuis quelques années est un véritable changement de paradigme qui se reflète en particulier dans les neurosciences. Ce n'est que dans les années 1990 que l'existence de cellules souches dans le cerveau adulte a été généralement reconnue et il a fallu attendre les années 2000 pour que des cellules souches neurales soient identifiées dans le cortex des mammifères. Cela dit, à partir du moment où l'on a reconnu l'existence et l'importance des

cellules souches neurales pour le développement du système nerveux et pour le cerveau adulte de tous les animaux, il y a eu une véritable explosion des progrès et des applications de la biologie des cellules souches neurales, stimulée par la disponibilité de cellules souches neurales humaines et de neurones dérivés de cellules iPS.

## PROGRÈS DE LA MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE

Actuellement, on est en train d'élucider sur des modèles de mammifères les mécanismes à l'œuvre dans la multiplication des cellules souches neurales et la génération de leurs cellules plus différenciées. Les cellules souches humaines sont utilisées en tant que sources de neurones et de cellules gliales dans le développement de traitements de transplantation contre les maladies neurodégénératives. On étudie l'autoassemblage de tissus et organoïdes sensoriels et nerveux complexes à partir de neurones dérivés de cellules souches. Les cellules iPS dérivées de patients sont utilisées pour réaliser des modèles de maladies neurologiques et, à l'aide de méthodes de modification ciblée du génome, pour étudier les bases génétiques moléculaires de ces maladies. Il faut bien dire que l'impact de la biologie des cellules souches neurales dans ce domaine est tellement grand qu'il est difficile d'apprécier l'ampleur des changements observés en l'espace de quelques années.

Dans les dix années à venir, la biologie des cellules souches nous promet encore bien d'autres évolutions passionnantes dans le domaine des sciences biomédicales en général et des neurosciences en particulier.

# « C'est plus compliqué que nous ne le pensions. »



Pour qu'une cellule souche ne donne pas naissance à une tumeur du cerveau (2010-2015) → 470 122 CHF  
Pr Heinrich Reichert, Biozentrum, Université de Bâle; Pr Jürgen Knoblich, Institut de biotechnologie moléculaire, Vienne, AT

À l'avenir, on espère utiliser les cellules souches pour soigner toutes sortes de maladies, y compris neurologiques comme la maladie de Parkinson ou la sclérose en plaques, en remplaçant les cellules nerveuses détruites par de nouvelles. Mais le chemin est encore long avant que ce rêve ne devienne réalité à l'hôpital. Le principal obstacle est probablement que les cellules souches peuvent parfois donner naissance à des tumeurs. Si on les utilise dans le cerveau, des tumeurs au cerveau pourraient en être l'issue. Au cours des cinq dernières années, Heinrich Reichert et son équipe de l'Université de Bâle ont étudié chez la drosophile comment les tumeurs au cerveau sont susceptibles de se développer à partir de cellules souches dans le but de pouvoir empêcher un jour ce phénomène.



### Professeur Reichert, comment vous y prenez-vous pour étudier l'apparition de tumeurs au cerveau à partir de cellules souches chez une mouche ?

L'avantage de la drosophile est que nous pouvons assez facilement désactiver chacun de ses gènes. Nous observons ensuite chez l'animal vivant si le fait de désactiver tel ou tel gène a un effet sur la formation de tumeurs au cerveau. Nous pouvons examiner si cette intervention génère plus de tumeurs au cerveau ou moins.

### Qu'avez-vous appris à l'aide de vos expériences ?

Nous avons découvert à peu près 800 gènes qui ont un impact sur les cellules souches neurales et dont certains peuvent avoir un effet sur la formation de tumeurs au cerveau. Auparavant, on ne savait que pour à peu près la moitié de ces gènes, décrits dans la littérature, qu'ils avaient cet effet. Nous avons donc découvert de nombreux nouveaux gènes et nous les avons ensuite examinés de plus près.

### Qu'avez-vous découvert ?

Toute cellule souche peut produire différents types de neurones. Le développement de la cellule souche pour donner un neurone mature est un processus en plusieurs étapes, contrôlé par plusieurs gènes. Mais ce n'est pas tout, ce qui est nouveau, c'est que non seulement les gènes jouent un rôle, mais aussi des facteurs épigénétiques.

### Comment les facteurs épigénétiques fonctionnent-ils ?

Les facteurs épigénétiques sont une sorte de poste de contrôle supérieur, capable d'activer et de désactiver plusieurs gènes.

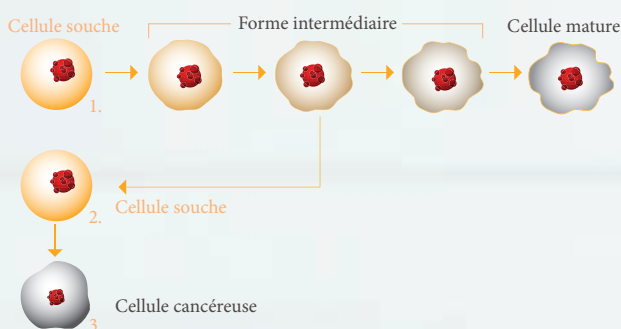
### Qu'est-ce que cela veut dire du point de vue d'éventuelles applications médicales ?

Cela veut dire que lors du développement de médicaments, il faut aussi tenir compte de ce poste de contrôle. C'est plus compliqué que nous ne le pensions.

### Qu'avez-vous découvert d'autre ?

Qu'un fort risque de formation de tumeur au cerveau ne vient pas des cellules souches proprement dites, comme nous le pensions au départ, mais plutôt de cellules qui sont des formes intermédiaires entre la cellule

souche et le neurone mature. Le processus menant de la cellule souche au neurone mature n'est pas linéaire, il peut y avoir une inversion de développement, de sorte que la cellule intermédiaire redevient une cellule souche et peut alors se transformer en cellule cancéreuse.



### Quelles sont les conséquences de cette découverte s'agissant du développement de traitements ?

Il est très probable que ces processus que nous avons observés chez la drosophile se retrouvent chez l'être humain. Cela signifie que pour le moment, nous déconseillons fortement d'utiliser directement des cellules souches ou des cellules intermédiaires pour la médecine régénérative car le risque que ces cellules produisent des tumeurs est imprévisible. À notre avis, on ne peut actuellement envisager d'utiliser que les cellules matures pour la médecine régénérative.

### Avez-vous envisagé d'utiliser ces nouvelles découvertes à des fins de prévention des tumeurs ?

Oui, et nous avons aussi déjà fait de premières expériences. Jusqu'à présent sans succès. Dans certains cas, nous avons réussi à retarder la formation de tumeurs pendant assez longtemps. Mais tôt ou tard, toutes les drosophiles ont développé des tumeurs. Dans ce domaine, il faudra coopérer avec l'industrie pharmaceutique pour chercher et analyser de nouvelles substances. Mon collègue viennois Jürgen Knoblich, avec qui nous avons eu une collaboration fructueuse, va y travailler à l'avenir.

# La capacité essentielle à distinguer entre « soi » et « non-soi »



Analyser le développement du thymus (2010–2015) → 567 816 CHF  
Pr Georg Holländer, Département de biomédecine, Université de Bâle

**Le thymus est un organe étrange. Si les organes de notre corps étaient une classe, le thymus serait l'élève excentrique que personne ne connaît vraiment et dont la plupart pensent qu'il ne leur manquerait pas.**

Ce pour plusieurs raisons. Par exemple, lorsqu'on pense aux « organes », on pense en général en premier au cœur, aux poumons et au cerveau. Le thymus est nommé en dernier, voire complètement oublié. On pense que cette glande n'est pas vraiment indispensable, de même que la vésicule biliaire. Autrefois, les chirurgiens pratiquant des opérations du cœur chez les enfants enlevaient purement et simplement le thymus situé sur le cœur. Il se peut que Sir Peter Medawar, lauréat du Prix Nobel, soit à l'origine de l'idée que le thymus n'est pas indispensable : en 1963, il le décrit comme « un accident de l'évolution ». Mais l'idée tient peut-être aussi au fait qu'au cours de la vie, le thymus diminue en taille : d'abord gros comme une poire, il n'est finalement pas plus qu'un demi-petit-pois.

## PAS ENTIÈREMENT INUTILE

Or, le thymus joue un rôle décisif dès la petite enfance : il produit tous les lymphocytes T, composants essentiels du système immunitaire. « Mais cela ne veut pas dire qu'il perde toute importance par la suite », souligne le

professeur Georg Holländer de l'Université de Bâle, qui a mené des études approfondies sur le thymus pendant des années.

« Depuis, les chirurgiens ont cessé de procéder à l'ablation pure et simple du thymus car les effets secondaires à long terme de cette intervention se sont avérés plus sérieux qu'on ne le croyait au départ. » Le thymus joue un rôle clé d'« enseignant » du système immunitaire, lui apprenant à distinguer entre « soi » et « non-soi ». Cette distinction est capitale car le système immunitaire doit pouvoir déterminer si une cellule fait partie de l'organisme ou d'un agent pathogène extérieur. Si le système immunitaire confond « soi » et « non-soi » il s'attaque aux cellules ou tissus appartenant à l'organisme, causant ce que l'on appelle une maladie auto-immune. Il existe des centaines de maladies auto-immunes, dont le diabète, les rhumatismes et la sclérose en plaques.

Dans son projet du PNR 63, l'équipe de recherche de Georg Holländer s'est principalement penchée sur le développement des cellules épithéliales du thymus.





Comment et par quelles étapes les cellules épithéliales matures du thymus finissent-elles par se développer à partir de cellules souches? Georg Holländer compare ce processus à un voyage en train de Bâle à Coire: les cellules mûrissent en passant par plusieurs étapes ou gares. Lorsqu'elles arrivent à Coire, elles sont prêtes à prendre leurs fonctions, c'est-à-dire à contrôler la maturation des lymphocytes T.

« Pour pouvoir recréer des cellules épithéliales de thymus en laboratoire, il faut que nous sachions exactement quelles sont les étapes à traverser », explique le chercheur. Faute de quoi la production s'arrêtera sur une voie de garage. Mais les recherches ne sont pas encore arrivées au but. On sait quelle est la gare de départ et la destination du voyage et, grâce aux recherches menées par l'équipe de Georg Holländer, on connaît maintenant mieux certaines des gares situées en chemin. Mais il reste des lacunes.

Un autre objectif du groupe de recherche est de recréer non seulement les cellules épithéliales du thymus d'un individu en laboratoire, mais aussi le thymus

complet, de manière à pouvoir soigner les patients atteints par exemple d'une malformation congénitale du thymus. Le chercheur pense que « d'ici cinq ans, les recherches auront avancé au point que nous serons capables de recréer un thymus plus ou moins fonctionnel chez la souris ». Des progrès techniques permettent aujourd'hui de réaliser des expériences encore considérées comme infaisables il y a seulement quelques années. « Cependant, il faudra beaucoup plus de temps pour arriver à recréer un thymus chez l'être humain. »

**Mots-clés:**  
epigenetic regulation, thymic epithelial cells, polycomb repressive complex (PRC)

# Une reconversion cellulaire inattendue



De nouvelles connaissances sur la régénération des cellules productrices d'insuline (2010–2015) → 992 845 CHF  
P<sup>r</sup> Pedro Herrera, Faculté de médecine, Université de Genève

Le voyage de Pedro Herrera au pays des cellules souches ne s'est pas fait sans détours. Au tournant de ce siècle, son groupe de recherche travaillait sur la biologie du pancréas. Comme bien d'autres groupes de recherche à travers le monde, il utilisait des cellules souches embryonnaires (CSE) dans l'espoir de pouvoir un jour s'en servir en tant que cellules bêta, les cellules productrices d'insuline, pour soigner le diabète. Pour diverses raisons, l'équipe décida d'abandonner cette voie, au profit d'une autre, plus prometteuse : « Nous voulions explorer une autre approche de régénération des cellules productrices d'insuline détruites. Nous voulions étudier la capacité intrinsèque de régénération du pancréas chez l'animal vivant. »

Aux prix d'efforts intensifs, l'équipe parvint à produire des souris chez lesquelles on peut quasiment

détruire les cellules bêta en appuyant sur un bouton. Les souris sont ensuite maintenues en vie à l'aide d'un traitement à l'insuline similaire à celui utilisé chez les patients humains atteints de diabète. Que se passe-t-il alors dans le pancréas de ces souris ? « Première surprise : en peu de temps, les cellules supprimées commençaient à être remplacées par de nouvelles cellules bêta », raconte Pedro Herrera. Au bout de quelques mois, les souris survivaient sans traitement à l'insuline.

Deuxième surprise pour les chercheurs : d'autres cellules du pancréas, les cellules alpha, qui sécrètent une hormone appelée glucagon, connaissent une reprogrammation spontanée pour se mettre à produire de l'insuline. Un peu comme si des érables se transformaient en hêtres, un processus que les manuels de biologie décrivent comme impossible.



## LES SOURIS ADULTES ONT LE MÊME POTENTIEL

L'équipe a alors voulu déterminer si cette capacité à la reprogrammation dépendait de l'âge. Les jeunes souris adultes sont-elles les seules à pouvoir reprogrammer leurs cellules? Cette hypothèse était plausible car on sait que le potentiel de régénération diminue en principe avec l'âge. Mais les expériences prouvèrent que les souris âgées conservaient le même potentiel de régénération. Le processus est donc robuste et durable, une découverte qui renferme éventuellement des implications thérapeutiques intéressantes.

Ensuite, l'équipe s'est intéressée à la régénération du pancréas chez la souris jeune: « Nous avons pu observer que plusieurs semaines après avoir subi des lésions, le pancréas de ces souris avait régénéré de grandes quantités de cellules bêta, de sorte que tous les animaux étaient guéris », relate Pedro Herrera. En outre, l'équipe découvrit un autre processus de reprogrammation. Chez les jeunes souris, les nouvelles cellules bêta étaient générées à partir de cellules delta qui produisent normalement l'hormone somatostatine. Dans ce cas, les cellules delta se différencient pour revenir à un état

précédent, puis produisent de nouvelles cellules, « non seulement de nouvelles cellules delta, mais aussi des cellules bêta ! » dit le chercheur.

Tout ceci est très intéressant du point de vue des applications médicales potentielles pour les patients diabétiques, même si le chemin est encore long. Au lieu d'administrer de l'insuline aux patients diabétiques, on pourra peut-être un jour provoquer la production de nouvelles cellules bêta à partir de cellules alpha ou delta. Celles-ci produiraient alors de l'insuline propre à l'organisme du patient. De nombreuses entreprises pharmaceutiques y voient aussi un potentiel intéressant et ont pris contact avec Pedro Herrera. Il a également fait breveter certaines de ces découvertes.

Aujourd'hui, on peut clairement dire que ses recherches ont écrit un nouveau chapitre. Il semble bien qu'il faille remanier les manuels de biologie.

# Résumé de tous les projets

PAGES: 4 /5



**Le clan des gènes KRAB et son rôle dans le développement de l'être humain (2010–15)**

· Pr Didier Trono

BUDGET: 981 970 CHF

MOTS-CLÉS: KRAB/KAP1, KRAB-Zinc finger protein (ZPF), embryonic stem cells

PAGES: 6/7



**Problèmes juridiques et éthiques du don de cellules souches (2010–15)**

· Dr Jörg Halter  
· Dr Thomas Bart  
· Pr Alberto Bondolfi  
· Yvonne Fischer  
· PD Dr Urs Schanz  
· Pr Kurt Seelmann

BUDGET: 521 990 CHF

MOTS-CLÉS: hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), stem cell donors, risk assessment

PAGES: 8/9



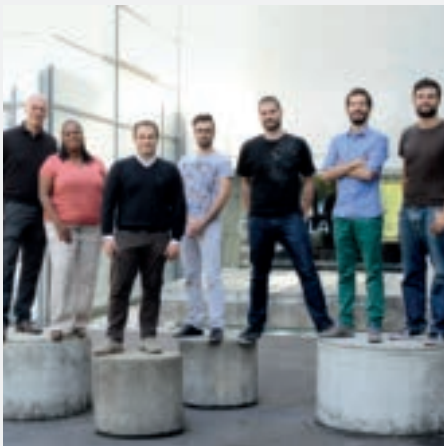
**Cellules souches nerveuses : contrôle et communication (2010–15)**

· PD Dr Irene Knüsel  
· Pr Jean-Marc Fritschy

BUDGET: 803 228 CHF

MOTS-CLÉS: olfactory stem cells, microvillar cells, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)

PAGES: 20 /21



**Comment les tissus cardiaques se régénèrent-ils? (2010–15)**

· Pr Thierry Pedrazzini  
· Pr Daniel Schorderet  
· Pr Dario Diviani

BUDGET: 940 139 CHF

MOTS-CLÉS: miRNA/lncRNAs, zebrafish, heart regeneration

PAGES: 22/23



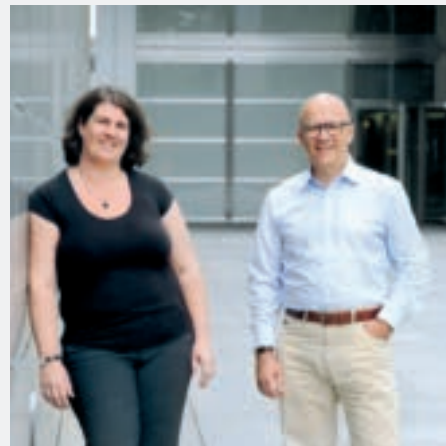
**La cartographie de la diversité des cellules souches du cerveau (2010–15)**

· Dr Olivier Raineteau

BUDGET: 807 834 CHF

MOTS-CLÉS: subventricular zone, neural progenitor cells, topographical mapping

PAGES: 24/25



**Matériau d'un nouveau genre pour la reconstruction de l'oreille (2010–13)**

· Pr Ralph Müller  
· Pr Paul Gatenholm  
· Pr Nicole Rotter  
· Pr Gerjo van Osch  
· Jens Riesle  
· Anette Jork

BUDGET: 143 080 CHF

MOTS-CLÉS: ear tissue regeneration, nanocellulose, biomaterial



PAGES : 12/13



**Pour qu'une cellule souche ne donne pas naissance à une tumeur de cerveau (2010-15)**

- Pr Heinrich Reichert
- Pr Jürgen Knoblich

BUDGET: 470 122 CHF

MOTS-CLÉS: brain tumor, Drosophila, tumour stem cells

PAGES : 14/15



**Analyser le développement du thymus (2010-15)**

- Pr Georg Holländer

BUDGET: 567 816 CHF

MOTS-CLÉS: epigenetic regulation, thymic epithelial cells, polycomb repressive complex (PRC)

PAGES : 16/17



**De nouvelles connaissances sur la régénération des cellules productrices d'insuline (2010-15)**

- Pr Pedro Herrera

BUDGET: 992 845 CHF

MOTS-CLÉS: beta cells, plasticity, pancreas

PAGES : 30/31



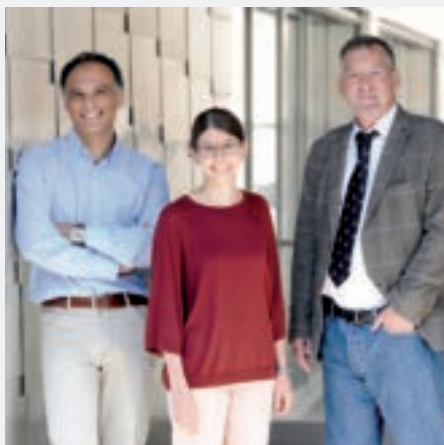
**Accélérer la cicatrisation (2010-15)**

- Pr Lukas Sommer

BUDGET: 1 046 046 CHF

MOTS-CLÉS: neural crest-derived stem cells (NCSCs), melanoma, epigenetic regulators

PAGES : 32/33



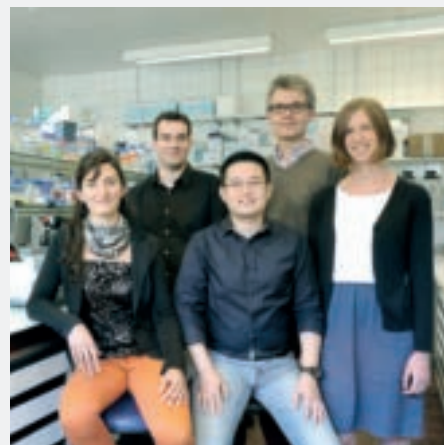
**Une stratégie novatrice d'angiogenèse (2010-14)**

- Dr Stefano Di Santo
- Pr Hans Rudolf Widmer
- Dr Robert Hans Andres

BUDGET: 276 064 CHF

MOTS-CLÉS: paracrine factors, precursors of endothelial cells, cell-free medium

PAGES : 34/35



**Comment un spermatozoïde et un ovule donnent naissance à un embryon (2010-15)**

- Pr Dr Antoine Peters

BUDGET: 767 536 CHF

MOTS-CLÉS: polycomb group proteins (PcG), epigenetic inheritance, embryogenesis





# Régénération cardiaque : mettre fin au battage



De nouvelles connaissances sur la régénération des cellules productrices d'insuline (2010–2015) → 940 139 CHF

P<sup>r</sup> Thierry Pedrazzini, Département de médecine, Université de Lausanne ; P<sup>r</sup> Daniel Schorderet, Institut de recherche en ophtalmologie, Sion ;

P<sup>r</sup> Dario Diviani, Faculté de biologie et de médecine, Université de Lausanne

**Jusqu'à il y a dix ans, les chercheurs étaient convaincus que le cœur n'avait pas de capacité de régénération après un infarctus du myocarde. Les lésions tissulaires entraînées par l'accident étaient considérées comme irrémédiables, de même que la baisse des capacités de pompe du cœur qui en découle.**

«Aujourd'hui, nous savons que ce n'est pas tout à fait exact», explique le professeur Thierry Pedrazzini de l'Université de Lausanne. «On estime que le myocarde peut se régénérer à hauteur d'environ 1 % par an. Le processus de régénération cardiaque est permanent, mais lent, il ne permet donc pas de compenser les dommages entraînés par un infarctus du myocarde.»

## LE CŒUR SE RÉGÈNÈRE TOUS LES 100 ANS

Théoriquement, le cœur aurait besoin d'une centaine d'années pour se régénérer complètement, mais serait-il possible d'accélérer ce processus naturel pour venir en aide aux patients cardiaques ? Au départ, de nombreuses équipes de recherche du monde entier se sont mises en chasse de cellules souches cardiaques dans le cœur. Mais si ces cellules existent, elles sont très peu nombreuses, insuffisantes pour faire la différence au niveau du myocarde endommagé. Ceci a mené à l'idée de venir en aide au cœur par des cellules souches issues d'une autre source, plus précisément, des cellules souches de la moelle osseuse. Des centaines d'essais cliniques ont été réalisés pour évaluer le potentiel des cellules de moelle osseuse pour un traitement de maladies cardiaques, mais les résultats n'ont pas été concluants. Une véritable régénération n'a jamais été démontrée.

Les chercheurs ont alors commencé à douter : «À mon avis, il n'y a pas dans le cœur de véritables cellules souches capables de produire de nouvelles cellules du myocarde», dit Thierry Pedrazzini. Ces dernières années, cette idée a fait l'objet d'un battage disproportionné. À présent, la question qui se pose est la suivante : si les cellules souches cardiaques n'existent pas, d'où vient la régénération ? L'une des réponses est : «De cellules précurseurs.» Les cellules précurseurs ne sont pas de «véritables» cellules souches car elles sont déjà destinées à produire un certain type de cellules. Le laboratoire de Thierry Pedrazzini est parvenu à isoler des cellules précurseurs dans le cœur de patients cardiaques. Un point intéressant est que les cellules précurseurs donnent surtout naissance à des cellules musculaires lisses, comme on

les trouve dans les vaisseaux sanguins. Le fait qu'elles ne produisent pas de cardiomyocytes, les cellules du myocarde, pourrait expliquer en partie pourquoi le cœur ne parvient pas à se régénérer de manière significative. À la prochaine étape de ces travaux, l'équipe lausannoise est parvenue à reprogrammer les cellules précurseurs de manière à ce qu'elles ne produisent plus de cellules musculaires lisses, mais les cellules du myocarde souhaitées (par une manipulation visant les longs ARN noncodants). Les cellules reprogrammées représentent donc une source prometteuse de cellules susceptibles d'être utilisées pour le traitement cellulaire chez l'être humain.

## COLLABORATION AVEC UNE ENTREPRISE BIOTECHNOLOGIQUE

Une autre possibilité pourrait être d'obtenir des cardiomyocytes à partir d'une autre source, à savoir des cellules du myocarde elles-mêmes. Ceci pourrait fonctionner si l'on parvient à obliger ces cellules à se diviser. «Or, nous y sommes parvenus, de même que d'autres équipes», raconte Thierry Pedrazzini. Il a ainsi été possible d'accroître le taux de régénération cardiaque chez la souris de 1 à 3 %. «Ce n'est que le début d'une approche très intéressante que nous allons poursuivre.» Thierry Pedrazzini a déjà obtenu un brevet couvrant l'utilisation thérapeutique des longs ARN noncodants contre les maladies cardiaques. Ces molécules pourraient aussi être utilisées en tant que biomarqueurs spécifiques de pathologies cardiaques. Son laboratoire collabore actuellement avec une entreprise de biotechnologie pour élaborer des outils diagnostiques.

Il n'est donc pas étonnant qu'il soit satisfait du soutien fourni par le PNR 63 au cours des cinq dernières années. «Notre projet a étudié une approche entièrement nouvelle, de sorte que nous sommes pratiquement partis de zéro. À la fin de la période de financement, nous sommes très satisfaits des progrès accomplis.»

Mots-clés :

miRNA/lncRNAs, zebrafish, heart regeneration

# Une carte des cellules souches du cerveau



La cartographie de la diversité des cellules souches du cerveau (2010–2015) → 807 834 CHF  
Dr Olivier Raineteau, Institut de recherche sur le cerveau, Université de Zurich/EPF de Zurich

« Nous sommes très contents des résultats de notre projet de recherche », dit Olivier Raineteau, actuellement directeur de recherche à l'Université de Lyon. Et il mentionne immédiatement un facteur de succès crucial pour son projet : « Le PNR 63 nous a permis de poursuivre notre projet de recherche pendant cinq ans. » Un financement sur une aussi longue période est rare de nos jours, souligne-t-il. Il faut produire des succès rapidement, même si chacun sait que de bonnes recherches prennent du temps. « Sur une période plus courte, notre projet n'aurait probablement pas abouti », affirme-t-il.



Son groupe de recherche s'est penché sur les cellules souches du cerveau. Jusqu'à une époque récente, les experts pensaient que le cerveau adulte ne pouvait pas produire de nouveaux neurones. « Aujourd'hui, nous savons que c'est faux », dit le neurologue. On espère maintenant pouvoir se servir de la plasticité du cerveau pour gé-

nerer de nouveaux neurones en cas de maladie ou après un accident impliquant un traumatisme crânien.

Dans le cerveau humain, ce sont surtout deux régions qui contiennent des cellules souches contribuant à la production, certes à petite échelle, mais continue de nouveaux neurones. L'une d'elles est la zone sous-ventriculaire (ZSV). L'équipe d'Olivier Raineteau a étudié cette région du cerveau en détail, en a créé une carte en trois dimensions et a fait une découverte surprenante.

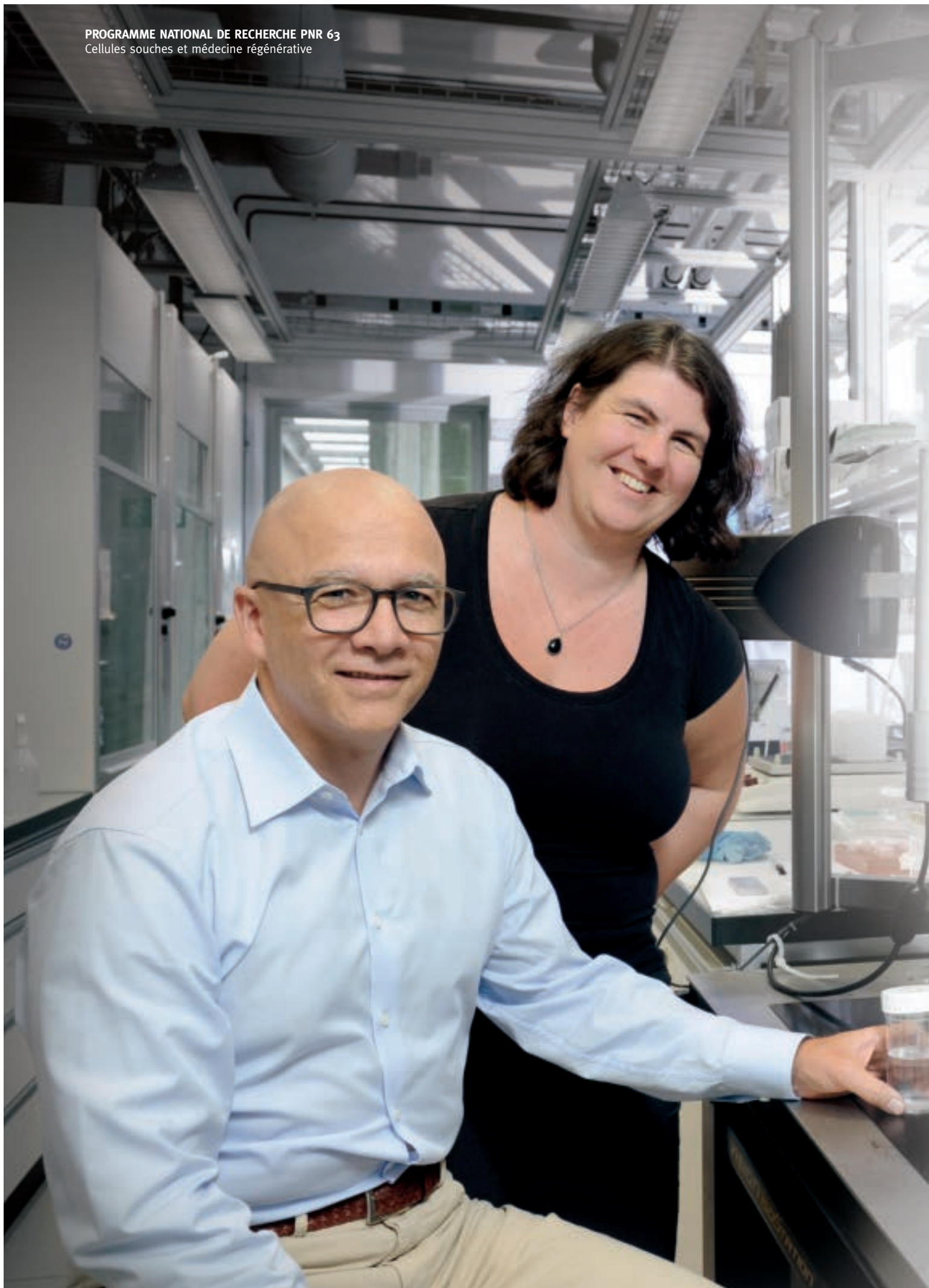
La ZSV renferme différentes populations de cellules souches. Elles se distinguent par le fait que chaque population ne peut produire qu'un type spécifique de neurones, aucune d'elles n'est capable de produire tous les types de neurones. Élément intéressant : le fait que telles cellules souches produisent tels neurones dépend de leur position précise au sein de la ZSV. « Il y a des règles spatiales, un code topographique qui dit aux cellules souches quelles cellules elles ont le droit de produire », explique Olivier Raineteau. Son équipe a ensuite créé une carte du cerveau en trois dimensions montrant la position des différentes populations de cellules souches. « Globalement, la carte montre que la ZSV est une région complexe. Plus complexe qu'on ne le croyait jusqu'alors ».

À l'étape suivante, les chercheurs ont établi une carte de cette région du cerveau, non seulement chez la souris, mais aussi chez le singe et ils ont découvert des différences notables entre ces deux espèces. Ils ont alors utilisé leurs cartes pour isoler des populations de cellules souches et réaliser une analyse génétique des différentes cellules. « Cette étape a très bien fonctionné, nous avons clairement pu distinguer les différents types de cellules et nous savons quelles sont les étapes requises pour la production du neurone A ou B. »

La dernière étape du projet, et aussi la plus difficile, est l'application médicale. Les chercheurs se concentrent principalement sur les lésions du cerveau, par exemple les zones qui ont été endommagées par un manque d'oxygène. En utilisant de petites biomolécules, ils veulent essayer de stimuler la division des cellules souches voulues dans la région du cerveau affectée : « Au cours des cinq années passées, nous avons accumulé des quantités d'informations qui nous permettent d'aborder ce processus de manière très ciblée. » Les chercheurs sont maintenant capables de stimuler des populations cellulaires extrêmement spécifiques pour qu'elles se divisent tout en laissant d'autres populations intactes. Ceci est une étape importante vers de futures interventions médicales occasionnant aussi peu d'effets secondaires que possible.









# Matériau d'un nouveau genre pour la reconstruction de l'oreille



Matériau d'un nouveau genre pour la reconstruction de l'oreille (2010–2013) → 143 080 CHF

P<sup>r</sup> Ralph Müller, Institut de biomécanique, EPF de Zurich; P<sup>r</sup> Paul Gatenholm, Université technologique Chalmers, Göteborg, SE; P<sup>r</sup> Nicole Rotter, Département d'oto-rhino-laryngologie, chirurgie de la tête et du cou, Faculté de médecine de l'Université d'Ulm, DE; P<sup>r</sup> Gerjo van Osch, Départements d'orthopédie et d'oto-rhino-laryngologie, Centre médical Erasmus, Rotterdam, NL; Jens Riesle, CellCoTec, Bilthoven, NL; Anette Jork, CellMed AG, Alzenau, DE

**Kenneth Toe est né avec une malformation de l'oreille. Le petit garçon vivait à Brême, aimait jouer au foot, et avait en grandissant de plus en plus de mal à supporter son apparence. Nos oreilles sont exposées, il n'est pas facile de dissimuler une oreille malformée. À six ans, Kenneth souffrait des moqueries d'autres enfants, mais il avait en outre des troubles de l'acuité auditive de cette oreille. Sa mère décida de consulter un spécialiste en chirurgie de l'oreille à l'Hôpital de Brême. Le chirurgien construisit une nouvelle oreille pour Kenneth à l'aide d'un moule en matière synthétique implanté sous la peau. Le processus a fonctionné et Kenneth est satisfait de sa nouvelle oreille.**

Les malformations des oreilles peuvent avoir diverses causes : certaines sont congénitales, d'autres dues à des accidents. Les soins de reconstruction de l'oreille se basent actuellement sur la greffe autologue, c'est-à-dire que l'on utilise des cartilages des côtes pour fabriquer un échafaudage en forme d'oreille que l'on transplante sous la peau. Les chirurgiens ont des années d'expérience avec cette méthode. Mais la reconstruction de l'oreille à l'aide de cartilages des côtes présente certains inconvénients : le processus est long et douloureux et le matériau ne permet pas de fabriquer une oreille ressemblant exactement à celle du patient. Un échafaudage en matière synthétique peut également être utilisé, mais on ne sait pas encore si les résultats obtenus avec ce matériau seront optimaux à long terme.

## NOUVEAU MATÉRIAU NI TROP RAIDE, NI TROP MOU

Plusieurs équipes de recherche du monde entier s'efforcent donc de trouver de meilleures solutions. Au nombre de ces chercheurs : Ralph Müller et Kathryn Stok de l'EPF de Zurich. Ils pensent avoir trouvé une solution prometteuse : la nanocellulose, un matériau d'un nouveau genre présentant plusieurs avantages importants. L'un d'eux est que les caractéristiques de ce matériau sont presque identiques à celles du cartilage naturel. Il n'est pas trop raide, ce qui serait inconfortable ou douloureux lorsque la personne concernée porte un casque ou dort sur le côté. Mais il n'est pas non plus trop mou, ce qui l'empêcherait de garder sa forme. Kathryn Stok explique que « dans notre étude, nous avons constaté que la nanocellulose convient bien à la reconstruction de l'oreille ». Ce matériau est solide, stable, remplace bien le cartilage, mais surtout, on peut s'en servir de support pour les cellules du patient. En effet, contrairement à un implant synthétique, il permet de cultiver des tissus vivants.

Les chercheurs pensent que la nanocellulose est susceptible d'être utilisée pour la reconstruction d'autres parties du corps, en fait « partout où il y a besoin de remplacer des cartilages », dit Kathryn Stok. Avant d'en arriver là, il faudra attendre des années : jusqu'à présent, le nouveau matériau n'a été testé que chez l'animal.

Il est extrêmement important de développer de nouveaux matériaux, affirme Kathryn Stok : « L'ingénierie tissulaire travaille depuis trop longtemps avec les mêmes matériaux. » C'est pourquoi elle n'a pas autant avancé qu'on pourrait s'y attendre en 20 ans de recherches : « Actuellement, les équipes de recherche basent leur travail sur des matériaux existants, connus, de manière à mieux comprendre le comportement cellulaire et à filtrer ce qui peut servir à un usage médical. » Mais la chercheuse pense qu'il faudrait travailler en sens inverse : « Il faut d'abord demander quelles doivent être les caractéristiques du matériau pour répondre au mieux au besoin médical. Ensuite, il faut développer ce matériau. » Ainsi, elle espère que l'ingénierie tissulaire arrivera là où l'on en a besoin d'urgence : dans la pratique hospitalière quotidienne.

Le projet sur la nanocellulose passe à présent à la prochaine étape. L'équipe de recherche développe une méthode de production qui permettra aux laboratoires du monde entier de produire le matériau en quantité suffisante. Ceci est important pour que les résultats soient comparables. L'entreprise suisse RegenHU est impliquée à ce stade : elle perfectionne ses bio-imprimantes et bio-encres pour imprimer des formes d'oreille spécifiques au patient et des cellules pour la croissance tissulaire.

Mots-clés :

ear tissue regeneration, nanocellulose, biomaterial





« J'espère  
que ce n'est  
pas du vrai  
sang! »

Une classe visite l'exposition  
« Cellules souches : l'origine de la vie »

# « Cellules souches : l'origine de la vie »



Un jeudi matin de juin. Des élèves du Freies Gymnasium de Zurich sont déjà rassemblés devant le Musée zoologique de l'Université de Zurich. C'est là que leur cours de biologie va avoir lieu aujourd'hui, à l'exposition « Cellules souches : l'origine de la vie ». Ils suivent attentivement les dernières instructions de leur enseignant de biologie, M. Müller, avant d'entrer dans l'exposition : « Nous n'avons pas encore étudié les cellules souches en classe. Vous n'avez pas besoin d'essayer de tout comprendre dans les moindres détails. Il suffit que vous soyez ouverts aux surprises. »

## LES ÉLÈVES FRISSONNENT

À l'entrée, le groupe est accueilli par Tobias Alther qui va guider les jeunes gens dans l'exposition. Il apparaît rapidement que les élèves ne sont pas si ignorants que cela : dès le début, les mains se lèvent lorsque Tobias demande si quelqu'un peut dire ce qu'est une cellule souche. « Ce sont des cellules spéciales qui se divisent et produisent de nouvelles cellules », dit une fille. Et lorsque les termes *totipotent* et *pluripotent* entrent en jeu, les élèves montrent qu'ils ont bien suivi leurs cours de latin : « *Totus* veut dire tout et *pluri* plus, plusieurs, » dit l'un d'eux, et *potentia*, c'est la puissance ou la capacité », ajoute un autre.

Tandis que certains élèves se regroupent autour du scanner de cellules souches, Tobias montre aux autres tout ce dont les cellules souches sont capables. À l'aide de dif-

férents objets exposés, il explique la capacité de régénération des plantes, des animaux et des êtres humains. Les élèves posent des questions : est-il vrai que les deux moitiés d'un ver de terre coupé en deux survivent ? Combien de fois un lézard peut-il abandonner sa queue ? Combien de temps faut-il à l'axolotl pour faire repousser une nouvelle patte ?

À l'arrière-plan, un garçon est encore concentré sur le scanner de cellules souches : il veut en savoir plus sur l'âge de ses cellules, mais comme il est deux fois plus petit que le scanner, il n'arrive pas à appuyer sur le bouton marqué « Quel âge ont mes cellules souches ? ». « C'est bête », dit une fille qui observe la scène. Elle essaye à son tour et réussit. Ensemble, ils lisent l'information qui s'affiche à l'écran et la fille s'écrie : « Quoi ? Certaines de mes cellules sont plus jeunes que moi ! »

Tobias emmène le groupe au laboratoire de cellules souches. Face à un immense écran sur lequel apparaissent des cellules sanguines, il explique comment on prélève les cellules souches de la moelle osseuse d'un donneur pour les injecter à un patient. Certains élèves frissonnent à la vue de la longue aiguille utilisée pour prélever la moelle osseuse dans l'os du bassin du donneur. Ils préfèrent regarder la poche de sang qui repose dans une glacière argentée destinée au transport de cellules souches. La poche est pleine d'un liquide brun-roux. « Qu'est-ce que vous croyez que c'est ? J'espère que ce n'est pas du vrai sang ! »





La classe poursuit son chemin et Tobias explique que c'est un événement tragique qui a conduit à la découverte des cellules souches. Lorsque les Américains ont lancé la bombe atomique sur Hiroshima en 1945, la radiation a coûté la vie à un grand nombre de personnes. Ce que les médecins ont découvert, c'est que les cellules souches étaient détruites et ne pouvaient plus produire de nouvelles cellules sanguines. « Et pourquoi meurt-on si le corps ne produit plus de sang ? » demande l'un des élèves. Tobias explique que les cellules sanguines ont en général une durée de vie de trois mois, après quoi elles meurent. Si elles ne sont pas remplacées, nous mourons.

Les élèves vont ensuite observer une maquette de peau en trois dimensions qui illustre trois types de brûlures : du premier, du deuxième et du troisième degré, et explique pourquoi, en cas de brûlure du troisième degré, la peau n'est pas capable de se régénérer car les cellules souches cutanées sont détruites. L'un des élèves a soudain une idée : « Mais si nous ne nous brûlions jamais et que nos cellules souches produisaient sans arrêt de nouvelles cellules, ne serions-nous pas immortels ? » « Ce n'est le cas que dans un monde imaginaire, par exemple pour Wolverine », dit Tobias en montrant une vitrine qui contient des bandes dessinées du super-héro en action. Grâce à ses forces de régénération surhumaines, Wolverine est invincible. Ses blessures se guérissent en l'espace de quelques secondes. « Mais chez l'être humain, les cellules souches perdent un peu de leur puissance à chaque division, jusqu'à

ce que finalement, elles ne puissent plus se diviser. Alors, la personne meurt. Est-ce que vous aimeriez être immortels ? » Les réponses fusent : « oui ! », « non ! ». « À la fin de l'exposition, vous pourrez à nouveau vous demander ce que vous choisiriez si vous aviez le choix entre vie éternelle ou vie finie. Mais d'abord, regardons le film sur Jens. »

Jens Müller a survécu à la leucémie grâce à une greffe de cellules souches sanguines. Le film raconte son histoire. Le silence se fait dans l'exposition. Les élèves prennent les écouteurs et regardent le film. Le récit de Jens rend les jeunes gens pensifs. Après, ils discutent de ce qu'ils ont vu : « Je trouve ça extraordinaire que quelqu'un donne des cellules souches sans même savoir pour qui. Vous le feriez, vous ? » demande l'un des élèves. « Je voudrais savoir qui recevra les cellules que j'ai données », répond un autre. « Je n'y ai jamais réfléchi. Est-ce que je peux déjà être donneur ? Quel âge faut-il avoir ? »

Les élèves quittent l'exposition à pas lents, emportant avec eux de nombreuses pensées et images pour le prochain cours. « C'était un super cours de biologie », s'exclame l'une des filles. « Maintenant, je sais que je suis née d'une seule super-cellule ! »

# Le lien entre la cicatrisation et le cancer de la peau



Accélérer la cicatrisation (2010–2015) → 1 046 046 CHF  
Pr Lukas Sommer, Institut d'anatomie, Université de Zurich

Aïe! C'est vite arrivé! Une petite coupure au doigt avec un couteau de cuisine et le sang jaillit immédiatement. Mais en quelques minutes, le saignement cesse et au bout de quelques semaines, la blessure est complètement cicatrisée. Ce processus est normal et naturel, mais extrêmement complexe. D'abord, les vaisseaux sanguins coupés se ferment, puis une sécrétion vient nettoyer la plaie avant qu'elle ne soit comblée par de nouveaux tissus. Diverses substances sont impliquées dans ce processus ainsi que différents types de cellules souches qui produisent de nouvelles cellules.





Pendant cinq ans, Lukas Sommer et son équipe de l'Université de Zurich ont étudié de près un type de ces cellules souches, les cellules souches de la crête neurale. Celles-ci ont un potentiel particulièrement large : elles sont capables de se différencier en plusieurs types de cellules : de la peau, du cartilage, de l'os, mais aussi cellules musculaires lisses du cœur. Ceci est inhabituel car la plupart des cellules souches de l'adulte ont perdu cette capacité.

Mais quel est le rôle de ces cellules dans la cicatrisation ? « Nous avons pu montrer pour la première fois que ces cellules sont nécessaires à une cicatrisation efficace », raconte Lukas Sommer. Les chercheurs ont découvert que plus la blessure contient de ces cellules, plus la cicatrisation est rapide : « Donc à l'évidence, on pourrait théoriquement utiliser ces cellules pour accélérer la cicatrisation. » Cependant, on ne sait pas encore

exactement comment les cellules souches affectent la cicatrisation. Directement, en produisant de nouvelles cellules ? « Nous allons continuer à étudier cette question », dit Lukas Sommer. Il y a également un lien intéressant avec d'autres processus de l'organisme dont il semble qu'ils se déroulent de manière similaire à la cicatrisation cutanée, par exemple la cicatrisation des tissus après un infarctus du myocarde.

Une autre partie des recherches menées par Lukas Sommer a été d'étudier comment, dans certains cas rares, les cellules souches peuvent dégénérer et développer des tumeurs. L'équipe de recherche a comparé comment les cellules souches se comportent lorsqu'elles fonctionnent normalement et lorsqu'elles se transforment en cellules cancéreuses. « Il est important de connaître la différence entre une croissance bénigne et maligne. On ne peut utiliser les cellules souches en médecine qu'à condition de savoir contrôler leur croissance », souligne le chercheur. Dans ce domaine, son équipe a fait des découvertes intéressantes et a pu clarifier la différence en détail, ce qui est une base importante pour des applications médicales.

À noter que le projet de Lukas Sommer n'était pas le seul projet du PNR 63 à se pencher sur cette question. Heinrich Reichert et son équipe ont également étudié le développement de tumeurs, mais dans le cerveau. Les conclusions des deux équipes coïncident : la théorie des cellules souches sur l'origine du cancer est plausible.

Depuis déjà quelques années, on accorde beaucoup d'attention aux cellules souches cancéreuses. Selon cette théorie, ce sont les cellules souches qui sont responsables de la récurrence d'un cancer des années après un traitement réussi. Les médicaments classiques s'attaquent aux cellules qui se divisent rapidement, dont font partie les cellules cancéreuses. Mais les cellules souches cancéreuses se divisent lentement, de sorte qu'elles résistent aux traitements classiques du cancer. Elles passent sous le radar de ces médicaments et restent pendant des années dans les tissus avant de se mettre tout à coup à former de nouvelles tumeurs. Lukas Sommer et son équipe ont aussi découvert qu'il existe une autre possibilité pour les cellules souches cancéreuses de se développer : à partir de cellules cutanées incomplètement matures qui reviennent à l'état de cellules souches.

Pour empêcher le développement de cellules souches cancéreuses, Lukas Sommer a déjà entamé des projets en collaboration avec l'industrie pharmaceutique afin de développer des substances actives qui contre-carrent la croissance des cellules souches. « Le défi est que nous ne voulons pas tuer en même temps les cellules souches naturelles en bonne santé. » Encore un sujet de recherche que son équipe veut étudier dans les prochaines années.



Mots-clés :

neural crest-derived stem cells (NCSCs), melanoma, epigenetic regulators

# Nouvelle approche pour la production de cellules nerveuses



Une stratégie novatrice d'angiogenèse (2010–2014) → 276 064 CHF  
D<sup>r</sup> Stefano Di Santo, P<sup>r</sup> Hans Rudolf Widmer, D<sup>r</sup> Robert Hans Andres, Département de neurochirurgie, Hôpital de l'Île, Berne

« Notre projet de recherche se base sur une observation intéressante », explique Stefano Di Santo, neuroscientifique à l'Hôpital universitaire de Berne. En médecine régénérative, l'idée est d'obtenir un effet thérapeutique donné en greffant des cellules, par exemple de nouvelles cellules nerveuses pour remplacer les cellules détruites par la maladie de Parkinson ou un accident vasculaire cérébral.

« Mais cette approche renferme de nombreux risques. C'est pourquoi nous en poursuivons une autre », dit le chercheur. Lui et son équipe cultivent des cellules dans un fluide. Ensuite, ils retirent les cellules, et seul le fluide, contenant à présent des facteurs de croissance et d'autres composants, est utilisé. Or, il apparaît que ce fluide peut avoir les mêmes effets thérapeutiques que les cellules proprement dites. En d'autres termes, il est capable, à lui seul, de stimuler la régénération

## MOINS COMPLEXE, MOINS ONÉREUX, PLUS SÛR

Cette nouvelle approche présente plusieurs avantages: « On n'a pas besoin de greffer des cellules vivantes, souligne Stefano Di Santo, cette approche est donc moins complexe, moins onéreuse, probablement plus sûre et il n'y a pas de risque de rejet des cellules greffées. »

Dans le cadre d'un projet du PNR 63, l'équipe bernoise s'est efforcée de démontrer que cette stratégie fonctionne. « Ce n'était pas facile car nous avons dû pratiquement partir de zéro », raconte le professeur





Hans Rudolf Widmer, directeur du laboratoire de recherches neuroscientifiques à l'Hôpital universitaire de Berne. À l'aide d'expériences sur le rat, l'équipe a d'abord étudié l'effet du fluide sur les cellules nerveuses du cerveau : suffit-il d'en injecter pour stimuler la production de nouvelles cellules nerveuses? Et en effet, chez l'animal vivant, les chercheurs ont constaté que le fluide stimulait la division des cellules souches.

#### DES MILLIERS DE SUBSTANCES DIFFÉRENTES

Deuxièmement, les chercheurs voulaient savoir comment fonctionne ce processus dit « sans cellules ». Quels sont les composants du fluide responsables de cet effet? Comment fonctionnent-ils? « Pour répondre à cette question, nous nous sommes efforcés de limiter le nombre de composants. Mais c'est l'inverse qui s'est produit. » Afin d'examiner quels composants du fluide sont impliqués dans l'effet de stimulation, l'équipe a réalisé de nombreuses expériences. Il est très vite apparu que le milieu contient plus d'un millier de composants différents, nombre d'entre eux connus, par exemple des facteurs de croissance et des cytokines, mais aussi nombre d'autres encore inconnus. À la surprise des chercheurs, des lipides sont aussi impliqués. Et pour compliquer le tout, il est vite apparu que ce ne sont pas des substances individuelles qui entraînent l'effet recherché, mais plutôt un ensemble de plusieurs substances liées entre elles et que l'effet est en outre dépendant de la dose. « C'est cette complexité qui fait

que nous n'avons pas encore pu trouver ni la cause précise de l'effet, ni les composants qui en sont responsables », explique Stefano Di Santo.

#### LA MALADIE DE PARKINSON AU PREMIER PLAN

Cependant, depuis quelques années, un nombre croissant de publications se penchent sur ce phénomène. Les travaux bernois se poursuivent et vont être combinés à un projet en cours sur la maladie de Parkinson. Dans la maladie de Parkinson, certaines cellules nerveuses meurent et le cerveau ne peut pas les remplacer. « Théoriquement, notre approche sans cellules pourrait être utilisée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson pour améliorer la division des cellules nerveuses greffées », explique Hans Rudolf Widmer. Les chercheurs bernois ont beaucoup d'expérience dans ce domaine : en Suisse, la première transplantation de cellules chez un patient atteint de la maladie de Parkinson a eu lieu à l'Hôpital universitaire de Berne. Les Bernois pourraient un jour être les premiers à utiliser un traitement « sans cellules » contre cette maladie.

Mots-clés:

paracrine factors, precursors of endothelial cells, cell-free medium

# Étude de l'origine de l'être humain

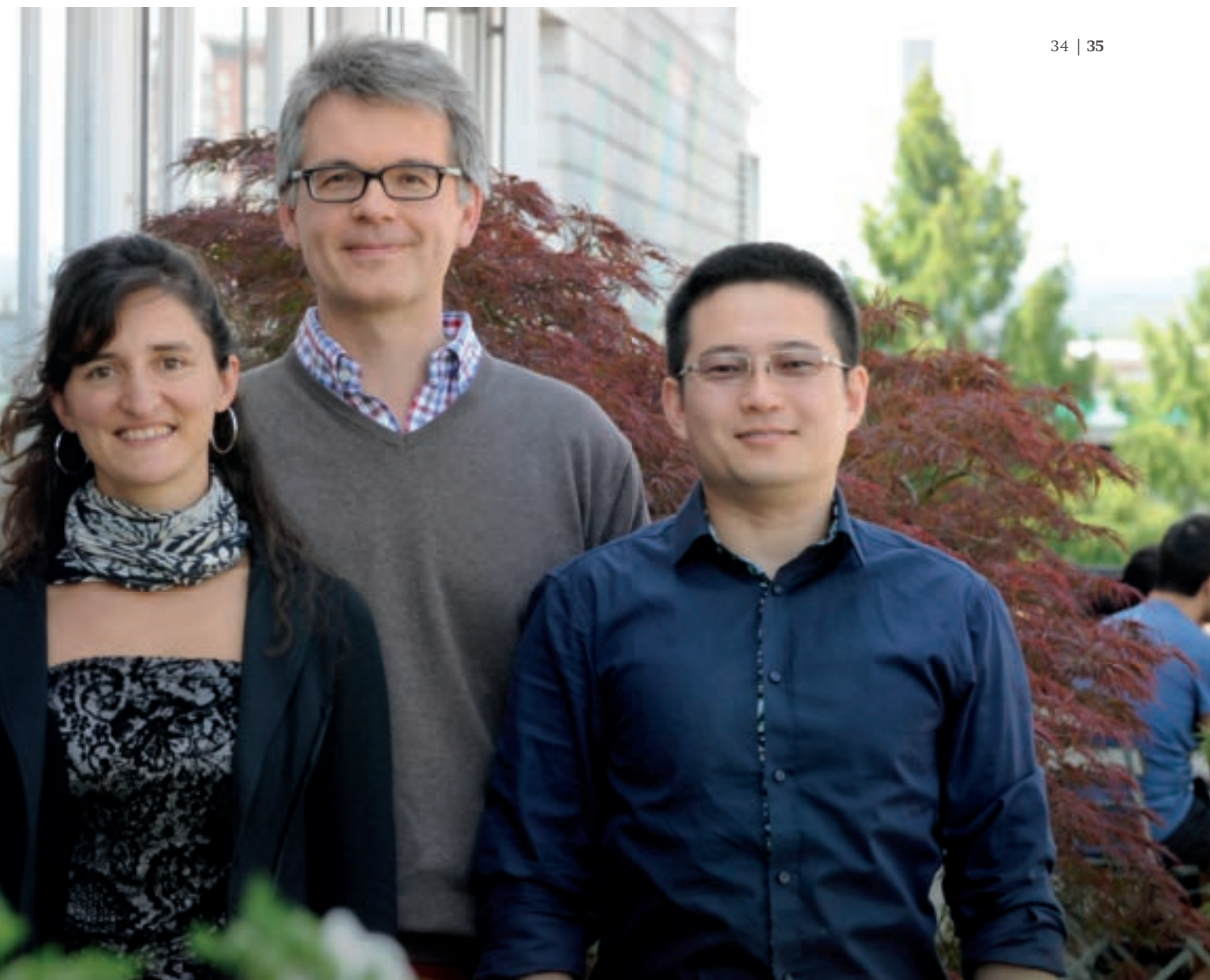


Comment un spermatozoïde et un ovule donnent naissance à un embryon (2010–2015) → 767 536 CHF  
Pr D' Antoine Peters, Institut Friedrich Miescher de recherche biomédicale, Bâle

L'origine de la vie humaine est fascinante. Deux cellules, un ovule et un spermatozoïde, fusionnent pour former une nouvelle cellule, seule capable de donner naissance à un être humain. Contrairement à l'ovule et au spermatozoïde, la cellule embryonnaire précoce est totipotente, c'est-à-dire qu'elle peut engendrer tous les types de cellules. Le processus est complexe et on ne saurait dire à ce jour si la science en comprendra un jour tous les détails. Mais ceci n'empêche pas Antoine Peters et son équipe d'étudier ce processus.

Nous tenons une bonne partie de ce que nous sommes de nos parents et grands-parents. On sait que la mère et le père transmettent à leur enfant non seulement la couleur des yeux et la taille, mais bien d'autres caractéristiques, dont la prédisposition à certains types de cancer. Les informations circulent à deux niveaux : nombre d'entre elles sont transmises de manière « classique » par les gènes, certaines par la « nouvelle » voie épigénétique. L'épigénétique est un domaine de recherche relativement récent. Les régulateurs épigénétiques sont des facteurs de niveau supérieur, capables d'activer ou





de désactiver des groupes de gènes entiers. Or, non seulement les gènes, mais aussi les informations épigénétiques sont en partie héréditaires.

Antoine Peters et son équipe de recherche s'intéressent surtout à la manière dont les informations épigénétiques sont transmises des parents aux enfants : des études sur l'être humain et les rongeurs montrent que l'alimentation au cours du développement embryonnaire et à l'âge adulte peut avoir un effet sur les processus métaboliques des enfants et même des petits-enfants. Des indices semblent aussi montrer que des expériences graves du point de vue psychologique peuvent être transmises par la personne concernée à ses enfants et à ses petits-enfants. Par conséquent, chez les mammifères, l'épigénétique va plus loin qu'on ne le croyait autrefois. Cependant, les experts sont prudents au sujet des mécanismes de transmission héréditaire car ceux-ci peuvent varier.

## DES PARENTS AUX ENFANTS

Antoine Peters a observé des milliers de gènes murins pour voir s'ils étaient activés ou désactivés dans les ovules en cours de développement chez la mère, dans les spermatozoïdes en cours de développement chez le père et

dans les cellules embryonnaires des enfants. Il n'y a pas de réponse simple. En tout cas, on ne peut pas dire simplement qu'un gène est activé chez l'enfant s'il est activé chez la mère et le père : « Nous avons découvert plusieurs modèles intéressants, mais dans l'ensemble, la régulation est complexe. »

Dans ses expériences sur la souris, Antoine Peters s'est essentiellement concentré sur un groupe particulièrement de protéines, les protéines du groupe polycomb, ou protéines PcG, car elles jouent un rôle crucial dans l'activation et la désactivation de gènes. Au cours des cinq dernières années, lui et son équipe ont fait des découvertes importantes permettant de mieux comprendre comment elles le font. En outre, ils ont découvert que les protéines PcG sont importantes non seulement pendant le développement de l'embryon à un stade précoce, mais aussi plus tard dans la vie, lors du développement de cellules germinales dans l'embryon et chez la souris adulte.

# Grandes étapes

3  
publications

17  
publications

2007

## Novembre

Le Conseil fédéral charge le Fonds national suisse de la recherche scientifique de réaliser le PNR 63.

2008

2009

## Février

L'appel à projets est ouvert.

2010

## Février

Début des travaux de recherche. Le Comité de direction approuve 11 projets sur 58 requêtes déposées. Un projet du programme ERA-NET est ajouté (projet de Ralph Müller).

## Mai

Réunion de lancement du programme à Berne

2011

## Mai

Première réunion de tous les groupes de recherche du PNR 63 à Nottwil. Les équipes de recherche présentent leurs projets.

# 113

publications au total (août 2015)  
D'autres publications suivront.

## Accès libre

Les responsables de projets du PNR 63 plaident pour un accès libre pour tous de recherche du monde entier à toutes les publications issues du PNR 63. Plus de 90% des publications du PNR 63 se trouvent dans des archives à accès libre d'universités suisses.



# 31

publications

# 20

publications

# 22

publications

# 20

publications

## 2012

### Mai

Deuxième réunion de tous les groupes de recherche à Berne. Les équipes de recherche font le compte-rendu de leurs premiers travaux.

## 2013

### Juillet

Mise en ligne de l'outil pédagogique « Stem Cell School Tool ». Il offre aux élèves de gymnases un aperçu de l'état actuel de la recherche sur les cellules souches et la médecine régénérative.

### Septembre

Troisième réunion de tous les groupes de recherche du PNR 63 à Berne. Les doctorant-e-s et postdocs présentent leurs résultats sous forme de posters.

## 2014

### Septembre

L'exposition « Cellules souches : l'origine de la vie » ouvre ses portes au Musée de la main, Unil-CHUV à Lausanne.

## 2015

### Mars

L'exposition sur les cellules souches est présentée au Zoologisches Museum de l'Université de Zurich.

### Mars

Les projets de recherche sont achevés et les groupes préparent leurs rapports finaux.

### Juin

L'exposition sur les cellules souches fait halte au Natur-Museum de Lucerne.

## 2016

### Printemps

Présentation de la brochure finale du PNR 63. Sous l'égide du PNR 63, 113 publications ont été faites (état en août 2015), 24 postdocs et 12 doctorant(e)s ont été formés. Plusieurs équipes de recherche sont déjà en contact avec des entreprises biotechnologiques ou pharmaceutiques.

## Programme national de recherche PNR 63

Le Conseil fédéral a chargé le Fonds national suisse (FNS) de réaliser le Programme national de recherche « Cellules souches et médecine régénérative » (PNR 63) dans le but de soutenir la recherche suisse dans ce domaine de pointe. Entre 2010 et 2015, douze équipes ont mené des recherches à Bâle, Berne, Genève, Lausanne et Zurich soutenues par un budget de 10 millions de francs.

### Éditeur



Cellules souches et médecine régénérative  
Programme national de recherche PNR 63

Programme national de recherche PNR 63  
Cellules souches et médecine régénérative



FONDS NATIONAL SUISSE  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Fonds national suisse de la recherche scientifique (FNS)  
Wildhainweg 3, case postale 8232, CH-3001 Berne  
Tél. +41 (0)31 308 2222; Fax +41 (0)31 308 2265  
com@snf.ch, www.snf.ch

### Rédaction

Aurélie Coulon  
Florian Fisch  
Adrian Heuss  
Marjory Hunt  
Sibylle Sutter  
Bernard Thorens

### Graphisme

a+, Bâle

### Photos

Barbara Jung, Bâle  
E. Leu & Partner, Bâle  
Fotolia

Décembre 2015