

CONFLIT D'INTÉRÊTS

les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2251-9.
2. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2260-70.
3. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 994-1004.
4. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009 ; 23 : 1054-61.
5. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2542-51.
6. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2531-41.
7. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph+ chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009 ; 114 : 4933-8.
8. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, et al. Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 392-7.
9. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 398-404.
10. Turhan A. Imatinib mesylate: a major breakthrough in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 667-8.
11. Roche-Lestienne C, Mahon FX, Preudhomme C. Origin of resistance to Imatinib mesylate: lessons learned from this experience. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 1125-30.

NOUVELLE

Une souris peut-elle fabriquer un pancréas d'éléphant ?

Laure Coulombel

Médecine/Sciences, ADR Inserm Paris 5,
2, rue d'Alésia, 75014 Paris, France.
laure.coulombel@inserm.fr

> C'était prévisible : fin 2009, nous avons rapporté les résultats de la complémentation d'embryons tétraploïdes murins par des cellules iPS murines (*induced pluripotent stem cells*) [1] ; un an après, une équipe japonaise confirme dans un article de *Cell* [2] le potentiel fascinant des iPS [3], en démontrant qu'elles sont capables de façonner un organe entier (pancréas) *in vivo* après leur implantation dans des blastocystes hôtes non seulement dépourvus d'un gène maître de l'organogenèse pancréatique, mais également xénogéniques. Les premiers balbutiements de la technique de complémentation du blastocyste datent des années 1970, mais, hormis la chimère *geep* entre le mouton et la chèvre, les succès de chimères interspèces sont rares. Dans ces expériences, il est possible que la présence de cellules xénogéniques contribuant aux annexes placentaires ait été délétère pour l'implantation utérine ou le développement embryonnaire. En 1993, l'équipe de F. Alt avait montré que des cellules ES pluripotentes (*embryonic stem cells*) de souris normales, lorsqu'elles sont injectées dans des blastocystes de souris *rag*^{-/-} (déficientes en une

enzyme indispensable à la recombinaison des gènes d'immunoglobulines, et donc dépourvues de lymphocytes T et B), restauraient chez le receveur *rag*^{-/-} des lignées lymphoïdes et une immunité normales [4]. Plus tard, d'autres auteurs ont également décrit la correction de défauts de certains organes (cœur) par complémentation blastocystaire *via* des cellules ES [5]. La complémentation de blastocystes dont il est question dans l'article de T. Kobayashi *et al.* [2] va au-delà de la correction d'un lignage spécifique, et aboutit bel et bien à produire un organe entier. Les blastocystes murins receveurs sont déficients en un gène maître de l'organogenèse pancréatique, *pdx1*, et lorsqu'ils sont transférés dans l'utérus de souris femelles, entraînent la formation de souriceaux sans pancréas qui meurent à la naissance. L'organogenèse pancréatique se façonne grâce à des inductions entre tissus originaires de différents feuillettes embryonnaires, notamment entre l'ébauche prépancréatique endodermique et le mésenchyme. Mais si l'ébauche pancréatique ne peut pas se former chez les embryons *pdx1*^{-/-}, en revanche le pouvoir inductif du mésenchyme est intact

de même que la niche mésodermique, vide chez les animaux *pdx1*^{-/-}, mais qui conserve la capacité de guider la spécification de cellules ES ou iPS *pdx1*^{+/+} avec lesquelles elles entreraient en contact. De fait, des iPS ou des ES murines (avec une étiquette GFP) *pdx1*^{+/+} injectées dans des blastocystes *pdx1*^{-/-} ensuite transférés dans l'utérus de souris femelles pseudogestantes contribuent à la formation d'embryons viables (25 %-40 %). Chez ces derniers, tous les tissus sont chimériques (taux avoisinant 50 %) sauf le placenta, ce qui était attendu. Plus important, ces souris chimériques ont développé un pancréas complet fonctionnel dont les structures endocrine et exocrine, normales, sont exclusivement d'origine donneur (ES ou iPS *pdx1*^{+/+}) alors que l'environnement stromal est chimérique. Les îlots β pancréatiques issus de ces iPS ont pu être greffés avec succès à des receveurs diabétiques, confirmant ce qu'avait démontré la complémentation des embryons tétraploïdes, la capacité des iPS à former un organe entier *in vivo* [1]. La même démarche a ensuite été appliquée en situation xénogénique : des cellules iPS et ES de rat et de souris ont été

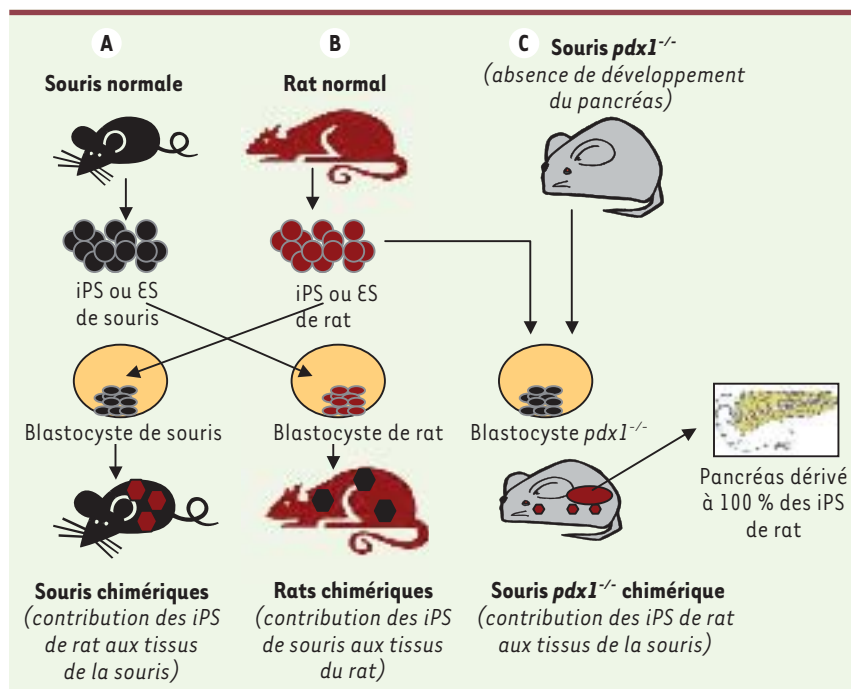


Figure 1. Construction de chimères interspécies à partir d'induced pluripotent stem cells. **A.** Les cellules iPS dérivées de fibroblastes de souris normales sont injectées dans des blastocystes issus de rattes. Ces blastocystes « chimères xénogéniques » sont transférés dans l'utérus de femelles rattes pseudogestantes, et certains se développeront et aboutiront à la naissance de rats dont tous les tissus contiennent un contingent de cellules issues des iPS de souris, y compris la lignée germinale (à l'exception des annexes placentaires). **B.** La même procédure est réalisée à partir d'iPS dérivées de rat, mais cette fois injectées dans des blastocystes de souris. Le transfert de ces blastocystes dans des femelles souris aboutit à la naissance de souris dont tous les tissus contiennent un contingent de cellules issues des iPS de rat, y compris la lignée germinale. **C.** Les iPS de rat sont injectées dans des blastocystes de souris invalidés pour *pdx1*, le gène maître du développement pancréatique. Les blastocystes « chimères » sont

transférés dans l'utérus de souris *pdx1^{-/-}* pseudogestantes. Les tissus des nouveau-nés sont chimériques comme en **(A)**, mais surtout il y a formation d'un pancréas fonctionnel entièrement dérivé des cellules iPS de rat.

greffées (10 à 15 cellules par blastocyste) dans des blastocystes de l'autre espèce, souris ou rat respectivement, donc en conditions interspécies. L'efficacité du développement d'embryons viables et le taux de chimérisme (en moyenne 20 %-25 %) étaient inférieurs à ceux obtenus quand le donneur et l'hôte étaient de la même espèce (> 50 %). Manifestement, les blastocystes hôtes ne toléraient que de très petits nombres de cellules xénogéniques. Comme dans le cas des greffes de la même espèce, le chimérisme concernait tous les tissus, à l'exception notable, ici, des cellules germinales et des annexes placentaires, et 20 % des embryons viables atteignaient l'âge adulte. Incidemment, la taille de la chimère est conforme à celle de l'espèce du blastocyste hôte, l'explication se trouvant probablement dans le fait que les annexes placentaires (et l'environnement utérin) vraisemblablement déterminantes pour ce paramètre de taille, ont une origine hôte. Enfin, des cellules d'une lignée iPS de rat, sélectionnée parmi 11, furent injectées dans des

blastocystes (n = 139) de souris *pdx1^{-/-}*. Trente-quatre souris viables furent obtenus, dont le pancréas était d'origine donneur (iPS de rat). Peu d'animaux ont atteint l'âge adulte, mais la réponse de ceux-ci à une charge en glucose était appropriée, validant la fonctionnalité du pancréas xénogénique et démontrant que des iPS de rat sont capables de compléter un défaut génétique chez la souris. *So what now* au-delà de l'exploit technique remarquable ? Hormis une spéculation un peu facile sur les chimères hommes-porcs, cette expérience pose des questions intéressantes de biologie du développement : la taille de la chimère, mais surtout l'organogénèse, indiquent des capacités de régulations morphogénétiques par le blastocyste hôte. Par exemple, la vésicule biliaire, normalement absente chez le rat mais présente chez la souris, existe dans les chimères où le blastocyste hôte est souris. On peut aussi rêver à cette occasion d'un débat serein sur l'intérêt, mais aussi les limites [6], que l'on pose à de telles démarches expérimentales

si elles venaient à être envisagées avec des cellules humaines ; cette question se posera forcément, notamment pour tester la réalité du potentiel pluripotent des iPS humaines. ♦
A mouse with an elephant's pancreas?

REMERCIEMENTS

À Alice Jouneau pour sa relecture de cette Nouvelle.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Coulombel L. Pluripotence : une définition à géométrie variable. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 798-801.
2. Kobayashi T, Yamaguchi T, Hamanaka S, et al. Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells. *Cell* 2010 ; 142 : 787-99.
3. Coulombel L. Reprogrammation nucléaire d'une cellule différenciée : on efface tout et on recommence. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 667-70.
4. Fraidenraich D, Stillwell E, Romero E, et al. Rescue of cardiac defects in id knockout embryos by injection of embryonic stem cells. *Science* 2004 ; 306 : 247-52.
5. Chen J, Lansford R, Stewart V, et al. AG-2-deficient blastocyst complementation: an assay of gene function in lymphocyte development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 4528-32.
6. Chneiweiss H. iPS : toutes les démonstrations scientifiques sont-elles absolument nécessaires ? *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 659-60.