

ONTOLOGIE DU DEVENIR, 2

le 21 février 2008

2, 4
ENRICHISSEMENT ONTOLOGIQUE
épigénèse, émergence, créativité naturelle

« En même temps que l'organisme animal ou végétal se détruit par le fait même du fonctionnement vital, il se rétablit par une sorte de synthèse organisatrice, de processus formatif, que nous avons appelé la création vitale et qui forme la contre-partie de la destruction vitale » (Cl. Bernard, 1878, 5e Leçon, p. 179).

Intr.

Les progrès de la microscopie optique ont permis, au 19e siècle, de formuler la théorie cellulaire, en deux propositions: "tous les organismes vivants sont constitués de cellules" (Schleiden & Schwann, 1838-39), et "toute cellule naît d'une cellule" (Virchow, 1858). Schwann disait s'être convaincu de "l'individualité des cellules". N. Le Douarin affirme que les cellules souches sont "une invention de la multicellularité", et résume à trois les grandes inventions de la vie sur notre planète: procaryotes (cellules sans noyau), eucaryotes (cellules à noyau, architecturées), organismes multicellulaires impliquant division du travail, fragilité (extinctions, apoptose), et retour périodique à l'état unicellulaire (reproduction).

« aux 21 éléments de Bichat, aux 21 tissus qui formaient pour lui les matériaux de l'organisme, nous avons substitué un seul élément, la cellule, identique dans les deux règnes, chez l'animal comme chez le végétal, fait qui démontre l'unité de structure de tous les êtres vivants. L'oeuf lui-même ne serait qu'une cellule. La cellule, en un mot, serait le premier représentant de la vie. C'est donc à cet élément, la cellule, que nous devrions maintenant rattacher le phénomène de création, de synthèse organique, aussi bien dans le règne végétal que dans le règne animal » (Cl. Bernard, 1878, 5e Leçon, p. 185-6).

[Unité structurale: ADN, protéines, membrane] « Ces arguments, et bien d'autres, accréditent aujourd'hui l'idée que les organismes vivants, qu'ils soient uni- ou pluri-cellulaires, descendent d'une même et unique cellule originelle qualifiée d'ultime ancêtre commun universel (ou LUCA pour Last Universal Common Ancestor) » (Le Douarin, 2007, p. 94).

« Après l'apparition des procaryotes puis des eucaryotes, l'avènement des organismes multicellulaires a représenté la troisième étape majeure dans l'évolution de la vie à la surface du globe » (Le Douarin, 2007, p. 111).

Bernard Claude, *Les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*, Paris: Baillière, 1878.

Klein Marc, *Histoire des origines de la théorie cellulaire*, Paris: Hermann, 1936.

Le Douarin Nicole, *Les cellules souches, porteuses d'immortalité*, Paris: Odile Jacob, 2007.

1. Epigénèse, épigénétique.

Le mot *épigénèse* vient du verbe grec *épignesthai* (survenir). Il aurait été lancé par Harvey. Il s'agit du développement embryonnaire. I. Aux 17e et 18e siècles, le grand débat entre partisans de l'épigénèse (Harvey, Descartes) et partisans de la préformation (Swammerdam, Hartsoeker, Ch. Bonnet) tourne plutôt à l'avantage des seconds, parce que la thèse d'une formation progressive d'organes à partir d'une semence qui ne les contient pas semble aller contre le principe "qu'il doit y avoir au moins autant de réalité dans la cause que dans son effet", à moins de supposer l'action d'une force occulte (Wolff). La solution vient avec la théorie cellulaire, le repérage des gamètes comme cellules, et l'observation du processus de fécondation constitutif de la première cellule embryonnaire (Hertwig, 1875). II. La génétique élucide les modes de transmission des gènes, et établit des liens entre certains gènes et certains traits des organismes (ex. gènes 'peau claire'); mais elle n'explique pas comment, au cours du développement, le génotype *produit* le phénotype. Waddington, au milieu du 20e siècle, propose qu'une science *épigénétique* étudie la manière dont les gènes interagissent avec leur environnement lors de la différenciation des cellules embryonnaires, et de la formation de l'organisme. III. Depuis les années 1970, on appelle *épigénétique* tout ce qui modifie l'action des gènes sans modifier la séquence d'ADN: régulation de l'expression des gènes (transcription, traduction), interférence de petits ARN dans le processus de reproduction, influence sur l'architecture du cerveau (synaptogenèse) des interactions sensorimotrices avec le monde extérieur.

« dans les foetus, le coeur est la première partie que l'on voit remuer » (Aristote, *Parties des animaux*, 665b).

« Lorsque les artères et les venes commencent à se former, elles n'ont encore aucunes peaux, et ne sont autre chose que de petits ruisseaux de sang qui s'étendent par cy par là dans la semence. Mais pour entendre comment se forment leurs peaux, et ensuite les autres parties solides... » (Descartes, 1664, p. 158).

« We have in the study of development rather the opposite situation to that which confronts us in the study of heredity. Whereas the latter has seemed, since Mendel's day, to cry aloud for an atomistic theory, the former seems to demand organismic or non-atomistic theories » (Waddington, 1961, ch. 3, *Development*, p. 52).

« Il y a eu deux usages historiques distincts du terme épigénétique, correspondant à des contextes scientifiques très différents; avec cependant un point commun qui est que l'invention de l'épigénétique a été, à chaque fois, une réaction contre les 'insuffisances' de la génétique ... Les modèles épigénétiques ont toujours porté avec eux un parfum d'hérésie » (Morange, 'Quelle place pour l'épigénétique?', in: m/s 2005).

« Les riches modalités de l'épigénome ... suggèrent de ne pas céder à la tentation d'attribuer a priori au génome une part majeure de l'information cellulaire, tentation visiblement alimentée par la relative facilité d'accès à sa séquence. Elles nous incitent à abandonner la naïveté du déterminisme purement génétique sans sombrer dans un indéterminisme démenti par les faits. Elles suggèrent de relever le défi d'un déterminisme épigénétique, plus difficile à appréhender, qui connecte en un réseau complexe les constituants de l'objet biologique étudié. Il est important que cette approche scientifique intègre les connaissances issues de l'analyse des niveaux plus élevés du vivant. C'est pourquoi ce projet pourrait être qualifié d'épigénomique... » (Kepes François, 'L'épigénétique comme aspect de la postgénomique', in: m/s 2005).

« L'inactivation du chromosome X est un processus cellulaire normal mis en place tôt au cours de l'embryogenèse chez les mammifères femelles ... La stabilité de l'état inactif du chromosome X dans les cellules somatiques est due aux multiples marques épigénétiques qui sont mises en place au cours du développement. Cette extrême stabilité semble compromise dans les cellules transformées ou cancéreuses » (Heard, 2007).

« 'Épigénétique', au sens où je l'emploie, combine deux significations: l'idée de superposition à l'action des gènes, suite notamment à l'action de l'apprentissage et à l'expérience, et celle de développement coordonné et organisé » (Changeux, 2002, ch. 6 'Epigénèse neuronale et évolution culturelle', p. 284).

Harvey William, *Exercitationes de generatione animalium*, 1651.

Descartes René, *L'Homme, et un Traité de la formation du foetus*, Paris, 1664 (posth.).

Rostand Jean, *La formation de l'être. Histoire des idées sur la génération*, Paris: Hachette, 1930.

Waddington Conrad H., *The Nature of Life*, New York: Allen & Unwin, 1961.

Médecine/sciences, 2005, 21 (4), Epigénétique: Revue, Coord. Michel Morange [m/s 2005].

Changeux Jean-Pierre, *L'homme de vérité*, Paris: Odile Jacob, 2002.

Okamoto I, Otte A, Allis CD, Reinberg D, Heard E, 'Epigenetic dynamics of imprinted X inactivation during early mouse development', *Science*, 2004, 303: 644-649.

Rassoulzadegan Mino et al., 'RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse', *Nature*, 2006, 441: 469-474. <paramutation>

Heard Edith, 'Epigénèse et développement des mammifères', in: Institut Curie, *Dynamique nucléaire et plasticité du génome*, avril 2007, 6 p., *online*.

2. Émergence

La distinction entre *fait émergent* (surprenant, non prédictible mécaniquement) et *fait résultant* (prédictible) date du 19e siècle. Les théories de l'émergence sont des théories du devenir créateur. L'évolution biologique vue comme "création naturelle" d'espèces vivantes de complexité croissante suggère aux initiateurs anglais de l'émergentisme (années 1920: Alexander, Morgan) la notion de 'saut qualitatif' sur fond de continuité matérielle. Émergentisme vs. réductionnisme, émergence vs. survénance (*supervenience*). Marginalisation, puis retour de l'émergence depuis le milieu du 20e siècle à travers la description, l'analyse fine, la modélisation de processus émergents vus comme processus de structuration (morphogenèse): changements d'état de la matière à certains seuils de température, émergence de l'oeil au cours de l'évolution des espèces, genèse des formes au cours du

développement embryonnaire, maladies émergentes et propagation épidémique, ou plus généralement genèse de la complexité dans la nature et paliers de complexité. Les problématiques de l'émergence incluent celles de l'épigénétique.

« The value of a whole must not be assumed to be the same as the sum of the values of its parts ... I shall use the term 'organic whole' to denote the fact that a whole has an intrinsic value different in amount from the sum of the values of its parts. » (Moore, 1903, I, ch 2; tr fr p. 80).

« The higher quality emerges from the lower level of existence and has its roots therein, but it emerges therefrom, and it does not belong to that lower level, but constitutes its possessor a new order of existent with its special laws of behaviour. The existence of emergent qualities thus described is something to be noted, as some would say, under compulsion of brute empirical fact, or, as I should prefer to say in less harsh terms, to be accepted with the 'natural piety' of the investigator. It admits no explanation » (Alexander, 1920, Vol. II, Bk III, ch. II, p. 46-47).

« what is supervenient at any emergent stage of evolutionary progress is a new kind of relatedness - new terms in new relations - hitherto not in being. In virtue of such new kinds of relatedness, not only have natural entities new qualities within their own proper being, but new properties in relation to other entities. The higher entities are not only different in themselves; but they act and react differently in presence of others » (Morgan, 1923, ch. I, § iv, p. 19-20).

[the 'supervenience intuition:'] « The nonreductive physicalist thinks that the metaphysically necessary supervenience of the mental on the physical means that mental properties are nothing over and above physical ones, and the believer in unrestricted mereological composition thinks that the metaphysically necessary supervenience of fusions on their parts means that fusions are nothing over and above those parts ... [the 'distinctness intuition:'] if mental properties and mereological fusions are distinct from physical properties and mereological atoms, respectively, then surely they count as something over and above them » (Stanford Encyclopedia of Philosophy, 2005, online, Supervenience, § 3.4).

« C'est à partir des exigences métaboliques et nutritionnelles propres au fonctionnement du cerveau humain actuel qu'il est possible de concevoir l'évolution de cet organe sur des millions d'années. Deux faits en conditionnent l'émergence: l'importance chez le nourrisson du tissu adipeux, et du volume du cerveau » (Cunnane, m/s, 2005, 22 (6-7): 662).

Andler D, Fagot-Largeault A, Saint-Sernin B, *Philosophie des sciences*, Paris: Gallimard, 2002, vol. 2, ch. 8: 'L'émergence', 939-1048.

Alexander Samuel, *Space, Time and Deity*, London: Macmillan & Co, 1920. Morgan C. Lloyd, *Emergent Evolution*, London: Williams and Norgate, 1923.

Cunnane Stephen C., 'Survival of the fittest: the key to human brain evolution', Hackensack, NJ USA: *World Scientific*, 2005; 'L'évolution du cerveau humain. De la matière grasse à la matière grise', *Médecine/sciences* 2006, 22 (6-7): 659-663.

Auyang Sunny Y., *Foundations of Complex-System Theories in Economics, Evolutionary Biology, and Statistical Physics*, Cambridge: CUP, 1998.

3. Cellules souches

Les faits de régénération (hydre, planaire, salamandre) et de réparation (cicatrisation) sont connus depuis longtemps. Au 19^e siècle Cl. Bernard, puis P. Bert, anticipent la possibilité de mettre des tissus en culture, ce qui est réalisé en 1910. Qu'il existe des *cellules souches* (CS: précurseurs des cellules différenciées, et source de la régénération permanente des organismes) dans les tissus adultes (ex. le sang), on le sait dès le début du 20^e siècle. Le propre des CS est qu'elles peuvent à la fois se multiplier à l'identique, pour redonner des CS, et se différencier pour engendrer des cellules spécialisées ('division asymétrique'). Paradoxe de la différenciation: un organisme complexe vient d'une seule cellule, et toutes les cellules de l'organisme achevé ont le même génome; lors de l'embryogenèse, la cellule initiale totipotente donne lieu à des lignées cellulaires pluripotentes qui engendrent les cellules fonctionnelles spécialisées: ce parcours est en principe irréversible ('dogme de l'irréversibilité de l'état différencié': Le Douarin, 2007, III, 4). Le sort des cellules différenciées est de mourir et d'être remplacées (ex. renouvellement des cellules de l'épithélium intestinal). Depuis qu'on sait cultiver des CS issues de la masse cellulaire interne d'embryons au stade blastocyte (embryons murins: 1981, humains 1998), les chercheurs ont appris à dériver de ces CS des lignées et à conduire leur différenciation en cellules musculaires, nerveuses, etc. Ces travaux suscitent espoirs de *thérapies régénératives* (myopathies, traumatismes de la moelle épinière, etc.) et soucis relatifs à l'instrumentalisation d'embryons. La technique du transfert de noyau utilisée par Wilmut *et coll.*, qui a permis en 1997 la naissance de la brebis Dolly, a montré que le noyau d'une cellule somatique (différenciée) peut être 'reprogrammé' par le cytoplasme d'un ovocyte et retrouver sa totipotence. En 2006-7 la voie de la reprogrammation a été identifiée. Le dogme est tombé.

« Si l'évolution a aboli le pouvoir de régénérer, elle a laissé celui de réparer » (Le Douarin, 2007, p. 243).

« Les oiseaux réapprennent à chanter tous les printemps grâce à des neurones neufs » (Le Douarin, 2007, p. 243).

« Les succès récents du clonage animal démontrent que le noyau d'une cellule somatique adulte différenciée peut retourner à un état de type embryonnaire, lui permettant de repasser par les étapes qui conduisent à la naissance d'un animal viable et normal. Même si les rendements restent très faibles, l'obtention de ces animaux illustre la plasticité extraordinaire du noyau et l'influence de son environnement cytoplasmique sur le profil d'expression des gènes. Seul jusqu'à présent le cytoplasme ovocytaire s'est montré capable d'induire une telle 'reprogrammation'. Les mécanismes moléculaires sous-jacents font désormais l'objet de nombreuses études, notamment pour comprendre les modifications des marques épigénétiques et les remaniements de structure chromatinienne impliqués dans cette reprogrammation » (Beaujean N, Martin C, Debey P, Renard JP, 'Reprogrammation et épigénèse', in m/s, 2005).

« Limitations on a differentiated cell's pluripotency can be erased by nuclear transfer or by fusion with embryonic stem cells, but attempts to recapitulate this process of nuclear reprogramming by molecular means have failed. In this issue of Cell, Takahashi and Yamanaka (2006) take a rational approach to identifying a suite of embryonic transcription factors whose overexpression restores pluripotency to adult somatic cells » (Rodolfa & Eggen, 2006, p. 652).

« La communauté scientifique, récemment échaudée, avait accueilli avec prudence l'annonce par une équipe japonaise dans Cell en août 2006, d'une possible reprogrammation, chez la souris, de cellules somatiques adultes en cellules ayant certaines caractéristiques de cellules souches embryonnaires (dénommées iPS, induced pluripotent stem cells) par l'expression forcée de 4 facteurs de transcription. La confirmation éclatante de ces données par deux équipes de Harvard (Etats-Unis), celle de R. Jaenisch et celle de K. Hochedlinger, vient d'être publiée... cette découverte fera date, et les conséquences sur le plan conceptuel et médical seront sans doute considérables s'il s'avère que les observations peuvent être dupliquées chez l'homme » (Coulombel, 2007, p. 667).

« en 1962 J.B. Gurdon publiait les résultats d'expériences pionnières sur le transfert de noyau somatique dans des oeufs de xénope, et l'obtention de grenouilles normales. Dans une revue autobiographique publiée en 2006, un mois avant la publication de Takahashi, il anticipait: 'it may become possible to convert cells of an adult to an embryonic state without needing to use eggs. Overexpression of a DNA demethylase and other reprogramming molecules may be sufficient to generate ES-like cells'. Nous y sommes ! » (Coulombel, 2008).

Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST), *Les recherches sur le fonctionnement des cellules humaines*, par M. Alain Claeys, Député, Paris: Assemblée nationale n° 3498, Sénat n° 101, 6 déc 2006.

Fagniez Pierre-Louis, *Cellules souches et choix éthiques*, Rapport au premier ministre, Paris: La Documentation française, 2007.

Ott Marie-Odile, 'Recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines: entre enjeux scientifiques et économiques, quel futur pour une politique globale?', *Biofutur*, 2007, 273: 20-25.

Wilmut Ian *et al.*, 'Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells', *Nature*, 1997, 385: 810-813.

Rodolfa KT & Eggen K, 'A transcriptional logic for nuclear reprogramming', *Cell*, 2006, 126: 652-653.

Gurdon J.B., 'From nuclear transfer to nuclear reprogramming: the reversal of cell differentiation', *Ann Rev Cell Dev Biol*, 2006, 22: 1-22.

Coulombel Laure, 'Reprogrammation nucléaire d'une cellule différenciée. On efface tout et on recommence', *Médecine/sciences*, 2007, 23: 667-670. 'Cellules iPS humaines: déjà!', *Médecine/sciences*, 2008, 24: 102-104.

Concl.

Clameurs de soulagement du côté des défenseurs de l'embryon humain: les chercheurs n'auront plus besoin d'aller chercher les embryons abandonnés dans les congélateurs de la procréation médicalement assistée, pour mettre au point d'utiles thérapies régénératives? Mais la réalité est beaucoup moins limpide: a-t-on trouvé une nouvelle façon de faire des embryons 'artificiels', ou une méthode dangereuse si elle conduisait à des applications thérapeutiques (le vecteur utilisé pour la reprogrammation est un rétrovirus), ou une machine à remonter le temps? Le devenir de la cellule vivante est-il réversible?

« At the end of last year, two teams - one in Japan, the other in the United States - announced that they had generated human ES-like cells simply by introducing a handful of genes into skin cells. Soon after, a third group at Harvard University joined the fold, also reporting the creation of these cells, called iPS cells, from a variety of tissues. But after the initial excitement, both sides [advocates and opponents of ES cell research] are finding that although iPS cells have answered some questions, they have also raised new ones » (Holden C & Vogel G, 'A seismic shift for stem cell research', *Science*, 1 Feb 2008, 319: 560-563).