

Shinya Yamanaka, père des cellules souches pluripotentes

Le Monde.fr | 08.10.2012 à 12h30 • Mis à jour le 09.10.2012 à 11h17

Par Philippe Mesmer (envoyé spécial à Kyoto, Japon)



Le scientifique japonais Shinya Yamanaka, le 1er septembre 2008. | AFP/TOSHIFUMI KITAMURA

Colauréat du prix Nobel de médecine 2012 avec le Britannique John B. Gurdon, le professeur Shinya Yamanaka, 50 ans, a obtenu pour la première fois les cellules souches pluripotentes (dites iPS), qui lui valent ce prix aujourd'hui, en 2006. Accueillant, ouvert et souriant, ce chercheur au visage enfantin a le don de vous expliquer en quelques mots cette trouvaille qui ouvre de vastes perspectives à la recherche médicale.

D'une cellule adulte différenciée, de peau par exemple, le Pr Yamanaka fait une cellule indifférenciée, ou cellule souche, similaire à celles que l'on trouve au stade embryonnaire. *"C'est très facile, ajoute le directeur du Centre de recherche et d'application pour les cellules iPS (CiRA) de l'université de Kyoto. Si vous savez cuisiner, vous pouvez préparer des cellules iPS. Nous avons mis au point des kits pour cela."*

Il est vrai qu'en théorie, il suffit de prélever des cellules sur un adulte, d'ajouter trois ou quatre facteurs de transcription, qui régulent l'expression des gènes et un rétrovirus comme facteur de réaction et la cellule devient souche iPS. Après avoir réalisé l'opération sur des cellules de souris, le Pr Yamanaka a réussi à faire de même en 2007 sur des cellules humaines. Il avait alors annoncé les résultats de

ses travaux en même temps que l'équipe du professeur James A. Thomson, de l'université du Wisconsin – parvenue au même résultat après avoir été, en 1998, la première à isoler des cellules d'embryon.

Le chercheur nippon est cependant considéré comme le premier à avoir eu l'idée de reprogrammer des cellules adultes pour les amener à se comporter comme des cellules souches. Une idée née d'une réflexion développée au fil d'un parcours commencé bien loin de la génétique.

Né à Osaka en 1962, Shinya Yamanaka a débuté sa carrière comme chirurgien orthopédique. Très vite, il se lance dans la recherche. *"Au début, je ne pensais pas du tout aux cellules souche. Je me concentrais sur l'artériosclérose et l'hypertension."* Une orientation qui l'amène à s'intéresser aux souris knock-out – génétiquement modifiées pour comprendre le rôle d'un gène. Faute de places au Japon, il part en 1993 réaliser sa période post-doctorale à l'institut Gladstone, créé en 1979 à San Francisco (Etats-Unis). *"C'était un organisme encore jeune. L'atmosphère était vraiment bien pour les jeunes chercheurs."*

Il s'intéresse alors à un gène particulier, qui se révèle lié aux cellules souches embryonnaires. *"C'était en 1999. Comme l'utilisation des cellules souches d'embryons humains était interdite, j'ai décidé de chercher une méthode permettant de produire des cellules équivalentes à celles d'embryon."* Il pensait qu'il faudrait vingt ans pour réussir mais il y est parvenu en sept ans. *"J'ai eu beaucoup de chance"*, reconnaît ce grand travailleur qui aime prendre des risques et qui a dû se fier en partie à son intuition pour trouver le *"cocktail"* de facteurs de transcription idéal à la création des cellules iPS.

Fort de ce succès, il devient célèbre. *"C'est la première fois qu'une découverte d'importance mondiale est réalisée au Japon dans le domaine médical,* fait alors remarquer le Dr Hitoshi Niwa, du Centre Riken pour la biologie du développement. *"Personne n'avait jamais pensé à produire des cellules souches de cette manière."* Et une chance pour l'archipel de s'imposer dans un domaine nouveau. Le gouvernement japonais apporte son soutien au Pr Yamanaka. Les ministères des sciences (MEXT), de la santé (MHL) et de l'économie, du commerce et de l'industrie (METI) financent la construction du CiRA, inauguré en 2010.

"CONTRIBUER À LA SANTÉ DES JAPONAIS"

Shinya Yamanaka, reconnu pour sa créativité et parfois considéré comme un peu excentrique, organise son laboratoire comme le faisait Robert Mahley, le fondateur de l'Institut Gladstone, un modèle pour lui : *"j'essaye d'utiliser les même expressions, de travailler comme lui."* Le CiRA emploie 300 personnes, dont beaucoup de jeunes. *"La moyenne d'âge ne dépasse pas 35 ans,* explique le Pr

Yamanaka. *J'essaye de donner un maximum d'indépendance aux gens, comme j'ai pu en bénéficier moi-même.*" Le laboratoire se trouve dans un endroit calme et agréable, à deux pas de la rivière Kamo et non loin du sanctuaire shinto Heian. Le bâtiment abrite un centre d'analyse du génome ou encore une installation de recherche animale. Il accueille les "Cafés du CiRA", des rencontres de vulgarisation ouvertes au public.

Car le professeur Yamanaka, ancien rugbyman et judoka, marié à une dermatologue et père de deux jeunes femmes étudiantes en médecine, veut encourager les jeunes à se lancer dans la recherche scientifique. Il juge à ce sujet que le système éducatif japonais oblige trop les étudiants à apprendre par cœur. *"Dans le domaine scientifique, la créativité est plus importante."*

Malgré des financements un peu limités, faute notamment de donateurs privés – *"nous n'avons pas cette culture au Japon"* – les projets foisonnent au CiRA. En juillet, une commission du ministère de la santé a approuvé le principe de création d'une banque de cellules souches, un projet cher au Pr Yamanaka. L'objectif est de créer d'ici à 2020 une banque de soixante-quinze lignées de cellules tolérables par 80 % de la population. De quoi augmenter la charge de travail de Shinya Yamanaka, tout en maintenant le Japon à la pointe de cette technologie biomédicale. Ce qui tombe bien car le chercheur, qui collabore avec des universités et des entreprises du monde entier, souhaite d'abord *"contribuer à la santé des Japonais"*.

Son souhait pourrait être rapidement exaucé, avec l'aide de disciples au sein même de son université : ainsi du professeur Michinori Saito, de l'université de Kyoto, dont les travaux ont fait l'objet d'un article remarqué dans l'édition du 4 octobre de la prestigieuse revue scientifique *Nature*. Après avoir réussi à produire des gamètes mâles en 2011, son équipe a créé des ovocytes de souris. Le tout à partir de cellules souches pluripotentes induites, dites iPS.

Le mois précédent, l'honneur allait au professeur Haruhisa Inoue, lui aussi du CiRA. Travaillant sur les cellules nerveuses, il a réussi à élucider le mécanisme de la sclérose latérale amyotrophique, plus connue sous le nom de maladie de Charcot.

Philippe Mesmer (envoyé spécial à Kyoto, Japon)

Dates

4 septembre 1962 : naissance à Osaka.

1987 : Master degree en médecine à l'université de Kobe.

1993 : doctorat à l'université d'Osaka.

1993-1996 : Période post-doctorale à l'institut Gladstone (Etats-Unis).

2006 : produit des cellules pluripotentes induites à partir de fibroblastes de souris.

2007 : fait de même à partir de fibroblastes humains.

2012 : partage le Prix de la technologie du Millenium avec Linus Torvalds, créateur de Linux. Lundi 8 octobre: co-lauréat avec le Britannique John Gurdon du prix Nobel de médecine et de physiologie pour leurs travaux sur la transformation des cellules adultes en cellules souches susceptibles de régénérer tous les tissus de l'organisme.