

THE HENRY G. FRIESEN INTERNATIONAL
PRIZE IN HEALTH RESEARCH

PRIX INTERNATIONAL DE LA
RECHERCHE EN SANTÉ HENRY G. FRIESEN

THE HENRY G. FRIESEN INTERNATIONAL
PRIZE IN HEALTH RESEARCH | 2015/16

PRIX INTERNATIONAL DE LA RECHERCHE
EN SANTÉ HENRY G. FRIESEN | 2015/16

**THE FUNDAMENTAL
SIGNIFICANCE OF
DISCOVERY SCIENCE
IN THE CREATIVE
PROCESS**

**L'IMPORTANCE
FONDAMENTALE DE LA
SCIENCE AXÉE SUR LA
DÉCOUVERTE DANS LA
DÉMARCHE CRÉATRICE**

SIR PAUL NURSE
Director and Chief Executive
the Francis Crick Institute

SIR PAUL NURSE
Directeur et Président
the Francis Crick Institute

**STEM CELLS AND
GENOME EDITING:
ETHICAL CHALLENGES
IN HUMAN HEALTH**

**LES CELLULES SOUCHES
ET L'ÉDITION GÉNIQUE :
DÉFIS ÉTHIQUES TOUCHANT
LA SANTÉ HUMAINE**

JANET ROSSANT
President and Scientific Director
The Canada Gairdner Foundation

JANET ROSSANT
Présidente et directrice scientifique
The Canada Gairdner Foundation

© 2017, Sir Paul Nurse, Janet Rossant, and the publisher:
Friends of Canadian Institutes of Health Research
Massey College, University of Toronto
4 Devonshire Place, Toronto, Ontario M5S 2E1

All rights reserved. No part of this book may be reprinted or reproduced or used in any form or have any electronic, mechanical, or other means, now known or hereafter invented, including photocopying and recording, or in any information storage or retrieval system, without permission in writing from the publishers.

Tous droits réservés. Aucune partie de ce livre ne peut être réimprimée, reproduite, ou utilisée sous quelque forme que ce soit, ou par quelque moyen que ce soit – électronique, mécanique, ou autre – connu ou inventé ultérieurement, y compris la photocopie et l’enregistrement, ou dans quelque système de mise en mémoire et de récupération de l’information que ce soit, sans la permission écrite des éditeurs.

Editor/Révision: Aubie Angel
Designer/Graphisme: Willem Hart
Printed in Canada by/Imprimé au Canada par: Coach House Printing

ISBN 978-0-9809065-4-7

Our Sponsors

The Henry G. Friesen International Prize in Health Research acknowledges the important contributions of all sponsors and contributors to the award and all related programs and activities. Without these continuing contributions, this international recognition of Dr. Henry Friesen's distinguished leadership and vision would not be possible. Through their support of the prize, the following organizations encourage economic opportunity, public dialogue, and development of better public policy.

Major Sponsors

- *McGill University
- *University of Ottawa
Office of the President
Faculty of Medicine
- *University of Manitoba
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Research and International
Relations
- *Alberta Innovates – Health
Solutions (AIHS)
- *Fonds de recherche du Québec –
Santé (FRQ-S)
- *Genome Canada
- *Sanofi Pasteur
- *Ottawa Hospital Research
Institute

Sponsors

- *Banting Research Foundation
(BRF)
- Canadian Academy of Health
Sciences

Canadian Science Policy Conference
(CSPC)

CBC Radio One

*Children's Hospital of Eastern
Ontario (CHEO)

*Diabetes Research & Treatment
Centre

*Friends of CIHR

*Galín Foundation

*Genome Quebec

Massey College, University of
Toronto

*Ministry of Research and
Innovation, Government of
Ontario

*Royal Canadian Institute for the
Advancement of Science (RCIS)

*Sick Kids Hospital Research
Institute

*St. Boniface General Hospital
Research Centre

*University of Alberta

*University of British Columbia

*University of Calgary

*University of Manitoba
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Research and International
Relations

*University of Ottawa Heart
Institute

*University of Toronto
VP Research
Faculty of Medicine
McLaughlin Centre

* multi-year commitment

Commanditaires

Le Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen reconnaît l'importance du soutien apporté par tous les commanditaires et contributeurs au prix et aux colloques et activités qui s'y rapportent. Sans ce soutien continu, la reconnaissance internationale de la vision et du leadership exceptionnel du Dr Henry Friesen ne serait pas possible. L'appui des organismes suivants stimule l'économie et favorise le dialogue et l'élaboration de meilleures politiques publiques.

Grands commanditaires

- *Université McGill
- *Université d'Ottawa
Bureau du président
Faculté de médecine
- *Université du Manitoba
Department of Medicine
Faculté de médecine
Research and International
Relations
- *Alberta Innovates –
Health Solutions (AIHS)
- *Fonds de recherche du Québec -
- *Santé (FRQ-S)
- *Génome Canada
- *Sanofi Pasteur
- *L'Institut de recherche de l'Hôpital
d'Ottawa (IRHO)

Commanditaires

- *Banting Research Foundation
(BRF)
- Académie canadienne des sciences
de la santé

- Canadian Science Policy
Conference (CSPC)
- CBC Radio One
- *Le Centre hospitalier pour enfants
de l'est de l'Ontario
- *Centre de recherche et de traite-
ment pour le diabète
- *Amis des IRSC
- *Galini Foundation
- *Génome Québec
- Massey College, University of
Toronto
- *Le Ministère de la Recherche et
de l'Innovation, Gouvernement
de l'Ontario
- *Royal Canadian Institute for the
Advancement of Science (RCIS)
- *Sick Kids Hospital Research
Institute
- *Centre de recherche de l'Hôpital
général Saint-Boniface
- *University of Alberta
- *University of British Columbia
- *University of Calgary
- *Université du Manitoba
Department of Medicine
Faculté de médecine
Research and International
Relations
- *L'Institut de cardiologie de
l'Université d'Ottawa
- *University of Toronto
VP Research
Faculté de médecine
McLaughlin Centre
- * engagement pluriannuel

Contents Table des matières

ix / <i>Foreword</i>	33 / <i>Avant-propos</i>
xiii / <i>Biography</i> Dr. Henry G. Friesen	37 / <i>Biographie</i> D ^r Henry G. Friesen
1 / <i>Lecture 10</i> The fundamental significance of discovery science in the creative process	39 / <i>10^e Conférence</i> L'importance fondamentale de la science axée sur la découverte dans la démarche créatrice
14 / <i>Biography</i> Sir Paul Nurse	53 / <i>Biographie</i> Sir Paul Nurse
15 / <i>Lecture 11</i> Stem cells and genome editing: ethical challenges in human health	55 / <i>11^e Conférence</i> Les cellules souches et l'édition génomique : défis éthiques touchant la santé humaine
31 / <i>Biography</i> Dr. Janet Rossant	73 / <i>Biographie</i> D ^{re} Janet Rossant

Foreword

The Henry G. Friesen International Prize in Health Research was established by the Friends of CIHR in 2005 in recognition of Dr. Friesen's remarkable contributions in health research and health policy development in Canada. Dr. Friesen, Distinguished University Professor, University of Manitoba, is best known for two major achievements. For a start, he discovered the hormone prolactin, necessary for normal reproduction. As well, he is responsible for creating Canada's largest health research agency, the Canadian Institutes of Health Research (CIHR).

The overarching purpose of the Friesen Prize program is to raise the level of discourse in the broader community on the role of health-science research at the discovery level for our economic and social well-being. The Award is given annually to a leader in Science and Health Policy of international stature to lecture on a topic related to the advancement of health research and its evolving contributions to society. The Prizewinners give public addresses and undertake Institutional visits to major university centres across Canada. This is done in partnership with CBC Radio One, which broadcasts detailed interviews with Prizewinners on the program "Ideas" in order to engage a larger audience. This ensures that the visionary insights of the Friesen Prize Laureates are shared with a national audience. The Prizewinners are also expected to prepare a manuscript for publication based on the Public Forum presentation. These manuscripts closely replicate their lectures and provide a permanent record of current thinking and perspective and are published as the Friesen Prize Lecture series.

This is Volume 5 of the series and contains the 10th Friesen Prize Lecture by Sir Paul Nurse (2015 Friesen Prizewinner) and the 11th Friesen Prize Lecture by Dr. Janet Rossant (2016 Friesen Prizewinner).

Paul Nurse is a geneticist and cell biologist who has worked on how the eukaryotic cell cycle is controlled and how cell shape and cell dimensions are determined. His major work has been on the cyclin dependent protein kinases and how they regulate cell reproduction. He is President of the Royal Society and Director of the Francis Crick Institute in London and has served as Chief Executive of Cancer Research UK and President of Rockefeller University (New York City) 2003-2011. He shared the 2001 Nobel Prize in Physiology or Medicine and has received the Albert Lasker Award, the Gairdner Award and the Royal Society's Royal and Copley Medals. He was knighted in

1999 and received the Legion d'honneur in 2003. Sir Paul is a seasoned public advocate and TV personality with frequent appearances on BBC, Charlie Rose and print media. He encourages the next generation of scientists to explore their curiosity, which is the bedrock of discovery.

Dr. Janet Rossant, CC, PhD, FRS, FRSC, is an internationally renowned developmental biologist. She demonstrated the origin of cells in the early embryo that can give rise to all tissues and the entire body of an intact animal, as well as the cells that give rise to the placenta. This fundamental research informed the development of human pluripotent stem cells that have the potential to treat devastating degenerative diseases. Dr. Rossant's organizational and leadership skills, as Chief of Research of the Research Institute, the Hospital for Sick Children (2005 – 2015) spearheaded an integrated vision of scientific discovery, clinical application and population impact as applied to the health of children here and around the world. Contemporaneously, she directed the Ontario Stem Cell Initiative and served as Scientific Director of the Ontario Institute of Regenerative Medicine. In May 2016, she became the President and Scientific Director of the Gairdner Foundation. Her essay focuses on stem cell and genome editing and addresses the ethical challenges in human health.

Past Friesen Prize published essays

Volume 1 of this series contains lectures by Dr. Joseph B. Martin, the inaugural Friesen Prizewinner (2006) on "Brain Disease: Health Research Policy for the Public Good" and Dr. John R. Evans (2007 Friesen Prizewinner) on "The Infinite Horizon of Health Research: Is Canada Visible?"

Volume 2 of the Friesen Prize Lectures contains three essays that can be viewed online at: www.fcibr.ca. Dr. John Bell, Regius Professor of Medicine at Oxford University, discusses "Optimizing Treatment by Redefining Human Disease Through Genetics." Dr. Bell was the 2009 Friesen Prize Laureate and his lecture was presented in Ottawa on September 22, 2009.

The Fourth Friesen Prize Lecture was delivered by Dr. Shirley M. Tilghman (2010 Friesen Prize Laureate), President of Princeton University, on September 29, 2010 at the University of Ottawa. She discussed "Science and Enterprise as a Social Good: The Role of Universities." Her plenary lecture, "Bridging the Gender Gap in Science and Technology", was delivered at Queen's University, her alma mater, on October 1, 2010. At this Institutional visit, President Tilghman points out the pivotal role of universities in promoting social benefits that flow from new knowledge. As well, she provides compelling arguments in favour of increasing the role of

women in scientific pursuits and addresses some of the obstacles that must be overcome. Her insights on the unique needs and interests of women in society are particularly relevant in today's world.

Volume 3 of this series contains Friesen Prize Lecture 6 by Dr. Victor Dzau (2011 Friesen Prize Laureate) entitled, "Innovations in Cardiac Care: Stem Cells in the Repair and Regeneration of Heart Muscle" and Lecture by Dr. Marc Tessier-Lavigne (2012): "The Future of Disease Research, Translational Medicine and Drug Discovery: Is the Glass Half Empty or Half Full?".

Dr. Dzau, then Chancellor for Health Affairs at Duke University, discusses his groundbreaking research, revealing how the renin-angiotensin system underlies a wide range of heart and blood vessel diseases from hypertension to heart failure, which led to the development of drugs that blocked this system. This work represents the foundation of modern medical therapy for many heart disorders.

The second essay is by Dr. Marc Tessier-Lavigne, President of The Rockefeller University. Dr. Marc Tessier-Lavigne is a native of Trenton, Canada, and received undergraduate degrees from McGill University and Oxford University, as a Rhodes scholar. Dr. Tessier-Lavigne is a translational scientist studying brain development and reviews his pioneering work on the identification of molecules that direct the formation of connections among nerve cells to establish a circuit system in the mammalian brain and spinal cord.

Volume 4 features lectures by Dr. Harvey V. Fineberg (2013 Friesen Prize-winner) and Dr. Lap-Chee Tsui (2014 Friesen Prizewinner).

Dr. Fineberg is a healthcare visionary of international stature, who guided the Institute of Medicine and the National Academy of Sciences that produce 60 to 70 in-depth studies per year that address public health practices, medical care, medical education and health policies. These reports guide many agencies of government, as well as other sectors, and are known for their clarity, objectivity, fundamental soundness and impactfulness. Dr. Fineberg's essay recounts the origin of the US National Academy of Science (NAS) and its enactment by President Abraham Lincoln and how it spawned a number of other organizations, including the Institute of Medicine and how it serves society to advise and improve health.

The second essay is by Dr. Lap-Chee Tsui, the co-discoverer of the cystic fibrosis gene and traces his personal educational path as a basic researcher leading to the development of specific effective treatments of cystic fibrosis and subsequently, taking on senior academic and leadership responsibilities, as Vice-Chancellor and President of The University of Hong Kong (HKU).

Dr. Tsui's detailed account of the discovery of the cystic fibrosis gene is a fascinating story of the early application of genomic science to identify the molecular defect, which led to the development of effective lifesaving drugs.

Thus, the Friesen Lectures published in 5 volumes provide scholarly renderings of advanced Science in a most readable format capturing the current thinking of distinguished scientists (Friesen Laureates) of our day.

Acknowledgments

I would like to acknowledge the collaborative and in-kind support of the Canadian Academy of Health Sciences (CAHS). The relation has been productive and ongoing since the inception of the Henry G. Friesen International Prize in Health Research.

Paul Kennedy, Host of CBC Radio One's "Ideas", is also acknowledged for his informative and popular interviews of all Friesen Prizewinners, for serving as MC at the Public Forums and for promoting the Friesen Prize Program to his faithful listeners.

Cristina S. Castellvi of FCIHR provided valuable editorial assistance in developing this book and organizational help in all elements of the Friesen Prize Program and is gratefully acknowledged.

We note with appreciation the many sponsors of the Henry G. Friesen International Prize in Health Research and the expanded Friesen Prize Program. The latter has grown over the years and now includes Institutional visits by the Friesen Laureates to Canadian universities and associated research institutes to give talks and meet with young researchers and thereby inspire the future generation of health scientists in Canada.

Aubie Angel, C.M., MD, MSc, FRCPC, FCAHS, Professor Emeritus, President of Friends of CIHR, Senior Fellow, Massey College, University of Toronto.

For further details about the Friesen International Prize in Health Research, Friesen Prizewinners, Friends of CIHR, and the Friesen Prize program, please visit our web site at www.fcibr.ca.

About Henry G. Friesen

A renowned and visionary medical scientist, Dr. Henry Friesen is a Canadian endocrinologist, credited with the discovery of human prolactin and for redefining medical research in Canada. Now a Distinguished Professor Emeritus of the University of Manitoba, Dr. Friesen was Professor and Head of the Department of Physiology and Professor of Medicine. As President of the former Medical Research Council of Canada, he brought together scholars, scientists, practitioners, governments, industry, and patient groups, and inspired the creation of the Canadian Institutes of Health Research. His integrity and selfless idealism attracted the support of thousands of advocates and admirers, both nationally and internationally. He fostered and nurtured the creation of Friends of CIHR and its predecessor, Alumni and Friends of MRC.

Dr. Friesen was President of the National Cancer Institute of Canada and President of the Canadian Society for Clinical Investigation. He is the Past Founding Chair of Genome Canada. A Fellow of the Royal Society of Canada, Dr. Friesen was named an Officer of the Order of Canada in 1987 and promoted to Companion in 2001. That same year he was inducted into the Canadian Medical Hall of Fame and also was awarded the Gairdner Foundation Wightman Award. In 2004, he was awarded the Order of Manitoba. He holds eight Honorary Doctorates from Canadian universities. In 2005, FCIHR bestowed upon him the Distinguished Service Award in recognition of his unique accomplishments in Canadian health research and his qualities as a dedicated servant of humankind.



Lecture 10

**THE FUNDAMENTAL
SIGNIFICANCE OF
DISCOVERY SCIENCE
IN THE CREATIVE
PROCESS**

Sir Paul Nurse

It is a great personal pleasure to be giving a lecture in honour of Henry Friesen. He is a very special biomedical scientist, both an outstanding researcher and an extraordinary scientific leader. It is not often that both of these attributes are combined together in the same person, but that is the case with Henry. As a researcher he is renowned for his work on lactogenic hormones, in particular for his identification of human prolactin – he is one of the most outstanding endocrinologists of his generation. As a scientific leader, he was President of the Medical Research Council of Canada and a moving force behind its transition into the Institutes of Health Research, as well as taking the lead on significant other Canadian biomedical and health initiatives. I have known Henry for many years meeting him on my trips to Canada, and have always been struck by his warmth, his energy and his outstanding scholarship. It is an honour for me to be giving this lecture on science in his name, especially as it is the tenth anniversary of this Prize Lecture.

Scientific research enhances our culture and civilisation and brings about advances for society more generally through improving our health and quality of life, helping solve the world's biggest problems, and supporting sustainability. Science influences nearly everything we do at home, at work and at play; it is essential to drive our economies and to help us to tackle global problems, such as feeding the world and ensuring we have sufficient energy. And science can play an even greater role in the future, improving the quality of our lives and our economies and our planet. But to achieve this, requires a healthy relationship between science, politics and the public, the topic of this discourse.

First, I will consider what is special about science that makes it so good at generating reliable knowledge about the natural world? It is because of the way science is done. Good science is a high calling, based on honesty and openness; Sir Humphry Davy, the 19th century chemist and inventor of the miners' safety lamp, said

To me there never has been a higher source of honour or distinction than that connected with the advances in science.

The bedrock from which all science flows is reproducible observation

and experiment. This means that ultimately what is observed – the data – trumps all, even the most beautiful idea. Scientists need to take account of all observations and experiments, and not just cherry pick data that happen to support their own ideas and theories. Scientific issues are settled by the overall strength of evidence.

Often a particular idea drives what observations a scientist makes, but sometimes, scientists make observations without a precise idea – or hypothesis – in mind. More whimsically I call this “following where nature leads you”.

But experiments and observations alone are not enough. It is the ability to prove that something is not true which sits at the centre of science. This feature distinguishes it from beliefs based on religion and ideology, in which there is much more emphasis on faith, tradition, and opinion. Scientists have to come up with ideas that can be tested. Generating good ideas is difficult. It requires in-depth knowledge of the field complemented by peripheral understanding of related areas of science. Critical is a creative approach, to come up with novel ideas with strong explanatory power. Once an idea or hypothesis has been generated then experiments have to be devised to test it further. If the result of the experiment does not support the idea then it is rejected, or modified and tested again. If the results of a series of experiments always support the idea, then it becomes more acceptable as an explanation of the natural phenomenon.

Implicit in this approach is that scientific knowledge evolves. Early on in a scientific study knowledge is often tentative, and it is only after repeated testing that it becomes increasingly secure. It is this process that makes science reliable, but it takes time. This can lead to problems when scientists are called upon to give advice on issues when the science is not yet complete. We see this every day in the newspapers – whether a medical procedure is safe or what foods are good or bad. The public want clear and simple answers but sometimes that is not possible.

People need to understand this and to achieve this we should start in our schools. Science taught in schools is based on the great ideas that have successfully undergone much testing, such as those of Newton, Darwin and Einstein, and so we tend to think all science is equally secure, as if written in stone. But that may not be the case, particularly at an early stage in research when knowledge is more tentative. This view of science should receive greater emphasis at school. It is not always possible to achieve complete certainty on complex scientific problems, yet sometimes we still need to take action.

In these circumstances society needs to turn to expert scientists for their consensus view.

There are personal qualities which are important for science, including creativity, a sceptical attitude, honesty and transparency, courtesy in scientific dispute. Humility and self-doubt help as well, as the seventeenth century philosopher of science Francis Bacon said:

If a man will begin with certainties, he shall end in doubts but if he will be content to begin with doubts, he shall end in certainties.

Put all this together and you have a process which can offer extraordinary insights into the natural world. But the work of science can also require courage, as it sometimes strikes at the heart of accepted thinking. Challenging established opinion is part of science, and can bring about revolutionary changes, which can be very unsettling. Displacing the earth from the centre of the universe, first to an orbit around the sun then to the arm of a galaxy within an infinity of galaxies, has had a profound effect on the position of humankind. Evolution had the same dramatic impact, moving us from being specially created and separate from the rest of life, to being related to every living organism on the planet.

Charles Darwin recognized this in his *Descent of Man*:

Man with all his qualities, with sympathy ... with benevolence ... with his god-like intellect ... with all these exalted powers – man still bears in his bodily frame the indelible stamp of his lowly origin.

These ideas about the earth and humankind were once unthinkable and heretical, but are now fully accepted by all those who respect knowledge and the power of reason.

Science is a truly revolutionary process and we have to be ready for what it might reveal. Improved knowledge of human embryology and an increased ability to keep the unborn child alive, have major implications for when life begins and ends, and so for interventions, such as, abortion. Studies of the brain may reveal correlations between brain activity and what we are thinking, our memories and our emotional states; increasingly we can expect to be able to use chemicals to alter brain function and to modify behaviours. These advances will have consequences for our views on free-will, the law, justice and diversity. How much choice do we really have when we make decisions? Is punishment for certain criminal behaviours right if they are

strongly influenced by an individual's genes? Will work in neuroscience influence how we educate our children? What will we learn about genetic differences between individuals, genders, and populations, and how might that influence our ideas of equality?

These are issues of crucial significance to society, but can only be properly addressed if we enjoy a healthy relationship between science and the public. Scientists need to identify issues early, and to encourage open debate about the implications and consequences of scientific and technological advances. Such debates will sometimes be difficult, but they must take place. This is essential if we are to have a society that is comfortable with science and that can reap the benefits it can bring.

And science can bring us great practical, everyday benefits. It has always been a useful art, generating knowledge that when properly used leads to applications through technologies and engineering for the public good. At the birth of modern science Francis Bacon argued that scientific knowledge gives us the power to relieve man's estate. Robert Hooke of the Royal Society emphasized how scientific discoveries

“on motion, light, gravity, magnetism and the heavens would improve ‘shipping, watches, optics, and engines for trade and carriage.’”

Today the world faces major problems, food security, climate change, global health and making economies sustainable, all of which need science. It is critical for our democracy to have mature discussions about these issues. But these debates are sometimes threatened by a misinformed sense of balance and inappropriate headlines in the media, which can give credence to views not supported by the science, and by those who distort the science with ideology, politics, and religion.

From the very beginning of science there have always been such threats. When Galileo argued that the earth orbited the sun, the Inquisition did not argue back with science, they simply showed him the instruments of torture. It is very important that we keep such influences separate from scientific debate. The time for politics is after the science not before.

Let's look at food security, ensuring that the world is properly fed. This has already been greatly helped by science. The Green Revolution increased agricultural production in the 1960s through high yielding cereals, better irrigation, and the use of artificial fertilizers and pesticides, developments led by the scientist Norman Borlaug. The Green Revolution is often credited with saving the lives of over a billion people worldwide from starvation. However,

at the time some environmentalists did not support these initiatives, leading Borlaug to say:

Some of the environmental lobbyists of the Western nations are the salt of the earth, but many of them are elitists. They've never experienced the physical sensation of hunger. They do their lobbying from comfortable office suites in Washington or Brussels. If they lived just one month amid the misery of the developing world, as I have for fifty years, they'd be crying out for tractors and fertilizer and irrigation canals and be outraged that fashionable elitists back home were trying to deny them these things.

Science is once again required to improve yields, to make agriculture more sustainable, and to extend the range of crops to ecologically more marginal land. This can be helped through improving the growth of crops, assisting plant breeding, and by the genetic modification of plants, to generate crops of high productivity, and to reduce pesticide use better protecting the environment and biodiversity.

We need to consider what the science has to say about GMOs, about their risks and benefits, uncoloured by commercial interests and ideological opinion. It is not acceptable if we deny the world's poorest access to ways that could help their food security, if that denial is based on fashion and ill-informed opinion rather than good science.

Another great challenge for the world is climate change. Discussions in this area are impinged on by politics, commercial interests and strongly held opinions, and these influences have distorted the scientific debate. Solutions needed to counter global warming are likely to require more concerted world action, regulating the activities of the individual, of industry, and of the nation state, and such restrictions are an anathema to some with particular political and economic viewpoints. Equally those of an opposite viewpoint may exaggerate the extent of future global warming because of their affinities towards greater regulation and world government.

This situation leads some polemicists to confuse the debate by mixing up the science with politics. The answer here is to focus on transparency and good science. There is no room for preconceived ideas – first we need the science then the politics. But unfortunately there are some, driven by their political or ideological opinions that do mix up science with politics. They can be newspaper columnists with strong political views or groups lobbying for particular outcomes who may not reveal where their funding comes from and so for whom they might be lobbying.

Now I want to turn to the issue preoccupying many nations – our economies. The Industrial Revolution brought scientists, engineers, technologists and entrepreneurs together to apply science to industry and the economy. The result was the steam engine providing power, chemistry and geology improving ceramics and the use of natural resources, mechanics and engineering in constructing machines for transport and manufacture.

This era is symbolized by the Lunar Society, a group of British intellectuals including James Watt, Erasmus Darwin, Matthew Boulton and Josiah Wedgewood, who discussed science and how science leads to new technologies and inventions supporting the economy. They met together in the Midlands in the middle of England once a month under the full moon, to illuminate them during their ride home after dinner, and perhaps after some wine too.

Where would our economy be without electricity and electromagnetism, electronics, synthetic chemistry, atomic physics, biochemistry and molecular biology? Some say, Michael Faraday answered the prime minister of his day, when asked what good his inventions of the electric transformer, generator and motor might be, by saying:

Why prime minister someday you can tax it

Although almost certainly never said by Faraday, this anecdote captures the view of some politicians and business leaders who fail to grasp how science can enhance industrial capabilities and create wealth.

So, how can we make sure that science thrives and continues to bring benefits to our economy? I strongly argue that the first requirement is to have a high quality creative science base. So how can that be achieved?

Good science has a tradition of respect for empiricism, emphasising reliable observation and experiment. Most importantly, science should be carried out in a culture of openness and freedom without boundaries. The scientific endeavour is at its most successful when creativity is encouraged and there is freedom of thought. Scientists need to be able to freely express doubts, to be sceptical about established orthodoxy, and must not be too strongly directed from the top, which stifles creativity.

During the Cold War, Russia was able to build a nuclear bomb and send the first man into space, two achievements based on previously known physics. But work requiring new science was less fortunate. Genetics and crop improvement were completely disrupted. For ideological reasons, Stalin backed Lysenko who rejected Mendelian genetics, accepted everywhere else

in the world. Similarly in Nazi Germany, Hitler rejected the work of Einstein because it was “Jewish Physics”. Science does not thrive in such societies.

For science to flourish, a broad portfolio of research investment is required. There is a continuum of research, ranging from discovery science, through research aimed at translating knowledge for application, onto subsequent innovation leading to the development of new technologies. The temptation to invest too heavily in a particular part of this spectrum should be resisted. Sometimes it is argued that we should concentrate only on translation and innovation and not discovery, but that is a mistake. As Sir George Porter, Nobel Laureate and a President of the Royal Society said:

To feed applied science by starving basic science is like economizing on the foundations of a building so that it may be built higher. It is only a matter of time before the whole edifice crumbles.

Research often needs a longer time-scale than is usual with the more short-term priorities of private business, or for that matter of politicians elected on short-term cycles. This causes problems with longer-term projects, such as translating scientific advances into useful applications.

Bridging the often short-term pressures from commerce and politicians with the longer times required to develop discovery research into effective applications, is crucial. Greater collaboration between publicly funded research and private companies can help move science to application.

Given the importance of science in our lives how can we make the best decisions about what research should be supported? What are the factors that have to be considered when making these decisions? The one I think is crucial is the scientist carrying out the research. Major discoveries in science are usually associated with highly talented individuals who combine a number of qualities: they should have in-depth knowledge, be creative, understand the values of science and how research is done, be well motivated, and be effective in achieving what they set out to do. In-depth knowledge of an area of science is essential but this needs to be combined with ‘peripheral vision’, an understanding and openness to what other sciences can contribute.

Carrying out good scientific research is a creative activity and scientists have more similarities than might be imagined with those pursuing other creative activities such as the arts, writing and the media. Scientists thrive on freedom and organising them is like ‘herding cats’. Freedom of thought, to pursue a line of investigation wherever it may lead and to uncover uncomfortable truths, are all crucial to an effective scientific endeavour. A scientist

whose thoughts are restrained, who is too strongly directed, or who is unable to freely exchange ideas will not be an effective scientist.

Scientists need to have respect for reliable and reproducible data, a sceptical approach which challenges orthodoxy and the scientists' own ideas, an abhorrence of the falsification or cherry picking of data, and a commitment to the pursuit of truth.

Research scientists need to be highly motivated. Often this motivation is provided by a passionate curiosity about the natural world, a desire to know how things work or how they can be directed to achieve particular outcomes. But other motivations are also important, a desire to undertake public good through the eradication of disease for example, to make something useful, to create economic wealth, or to become famous. But whatever the motivation, it needs to be strong because the pursuit of research is long and difficult.

Given this emphasis on the primacy of the individuals carrying out the research, decisions should be guided by the effectiveness of the researchers making the research proposal. The most useful criterion for effectiveness is immediate past progress. Those that have recently carried out high quality research are most likely to continue to do so. In coming to research funding decisions, the objective is not to simply support those that write good quality grant proposals but those that will actually carry out good quality research. So attention should be given to actual performance rather than planned activity.

Obviously such an emphasis needs to be tempered for those who have only a limited recent past record, such as early career researchers or those with a break in their careers. In these cases, face-to-face interviews can be very helpful in determining the quality of the researcher making the application. So making good decisions about research funding requires a focus on the quality, passion and past performance of the scientist proposing the research.

A perennially vexing question is how prescriptive research funding agencies should be in determining what research areas should be supported. This recurring issue arises because of the tensions between scientists wanting the freedom to decide what projects they should pursue and society which supports science not simply as a cultural activity increasing knowledge, but also as an activity aimed at improving the lot of humankind through achieving specific useful objectives.

So how can this difficult tension be resolved? In my opinion there are three issues that are relevant: the first is what we call in Britain, "The Hal-

dane Principle"; the second is a different approach when considering programmes aimed at achieving applications and specific goals; and the third is a more imaginative role for scientific leadership in influencing funding.

The Haldane Principle is usually interpreted as meaning that researchers and not politicians should decide which specific research projects should be supported. Politicians, informed by external advice, should decide on the overall science budget and with identifying key priorities such as specific challenges or key infrastructures. However, politicians should not be involved in decisions on specific funding proposals which should be made by researchers using peer review.

I would extend this view further by arguing more generally that decisions should be made as close as possible to the researchers actually carrying out the research. Those leading research funding bodies should focus their attention on high level priorities, avoiding the temptation to become too prescriptive and finely grained in recommendations concerning what areas should be funded.

The point I am making here can be illustrated by a metaphor derived from geographical exploration. In the nineteenth century the Royal Geographical Society based in London supporting an expedition might decide that it wants to sponsor exploration of the Australian interior, the source of the Nile, or the Antarctic. But it would have been ill advised to be too fine grained in its deliberations, specify which creek in the outback or African lake or South Polar glacier should be the focus of attention. That should be left to the explorer on the ground – not those in London. The funder's role should be to define the general geographical region of interest, identify the best explorer and then properly equip that explorer so they can be most effective in the field. Research funders should behave in the same way. They should put their trust most in the explorer scientist carrying out the research rather than in the committee in London.

However, this approach needs modification when a research programme is directed at achieving specific goals or applications which requires a more prescriptive behaviour. Goal directed research can occur anywhere in the scientific spectrum, whole genome sequencing would be an example at the discovery end for example, but tends to be more prevalent when thinking about applications through translation and innovation.

It is necessary and valuable to identify sectors which are close to application as being areas that are worth supporting. However, identification of sectors worthy of support should involve both those carrying out the research and those who want to use outcomes of the research being supported. This

more prescriptive approach applies to research close to application across the whole spectrum, both for-profit activities driving the economy and not-for-profit activities such as improving health and protecting the environment.

A third issue concerns the role of scientific leadership. If after getting good advice, a research funding leader decides that a particular research area is important and should receive more support, rather than simply ring-fencing resources it would be useful to undertake a process of education and inspiration of researchers so they become motivated to work in that area.

Research leaders do need to be proactive but should focus more on educating and inspiring the research community rather than by micro-management of the research agenda.

Are there any other special features concerning decision making with respect to science closer to application? Science across the whole continuum shares many similarities, and this includes the importance of supporting talented individuals with the ability and passion to get the job done. However, work closer to application is more likely to be multi-disciplinary and may well require greater team work, not only covering more scientific disciplines but also activities outside science including finance, market analysis and the law for example. It requires effort to get individuals from such diverse backgrounds to work well together and attention needs to be paid to encouraging mutual respect and to breaking down the boundaries that separate them.

This would be encouraged if there was much greater permeability between sectors encouraging the transfer of both ideas and people more freely. We need to reduce these boundaries. We have in place too many barriers and silos that inhibit free transfer and encourage suspicion between the very people that need to be working closely together. One of the problems is that increasing knowledge has led to specialisation, making interactions between different scientists, industry, the public services and other professions more difficult. This is a key message, the promotion of translation and innovation requires lowering the boundaries and good permeability across the sectors.

Much is spoken about the valley of death, the gap between the generation of new knowledge and the application of that new knowledge particularly for commercialisation. Usually the focus of discussion is on providing research support to bridge that gap but attention also needs to be paid to pushing the bridgeheads further out into the valley. There can be a problem when attempts to translate are made too prematurely before knowledge is sufficiently reliable and complete, especially in the biosciences given the complexity of living organisms. To rush into translation runs the risk of becoming lost in

translation. A firmer bridgehead needs to be built involving a more extended and secure knowledge base in the area of interest before attempting to pass over the valley of death. Similarly, the bridgehead on the other side needs to be extended out, with more investment from industry in research aimed at capturing new knowledge from the other side of the valley. Without research capacity and knowledge in industry it will be difficult to build back over the valley of death.

I want to put some of these ideas into practice at the new Francis Crick Institute being built in London next to St Pancras Station. When it opens in 2016 it will house 1500 scientists in one of the biggest biomedical laboratory buildings in the world. It will not just be a place for scientific experiments, but also a place for experimenting in the way science is done. As Director of the Institute, I want to create a cultural and economic hot house of scientific ideas and applications, to make exciting discoveries improving our health and driving our economy.

I do not want scientists to stay in their labs all the time, I want them to mix with the best minds from industry, the city, the public services, the media, to spark off new ideas to help science benefit us all. It will be a place without departments or restricting hierarchies, with scientists free to pursue their own creative ideas in a highly interactive and open building. Science without boundaries. If it sounds a bit like anarchy, that is because it will be a bit like anarchy. It is often in mixed up and chaotic circumstances that the most creative work is done. Remember Harry Lime in the *Third Man* who said...

In Italy for 30 years under the Borgias they had warfare, terror, murder and bloodshed, but they produced Michelangelo, Leonardo Da Vinci and the Renaissance. In Switzerland they had brotherly love – they had 500 years of democracy and peace, and what did that produce? The cuckoo clock.

If we want science to deliver all of this we must have the vision to succeed. We have to promote the highest quality creative discovery research, and we have to effectively capture discoveries when they can be used for societal good. If we get this right our whole society will benefit. It is time for a new deal between science and society, a new enlightenment, to achieve all of these things. To encourage, cherish and promote our science for the benefit of humankind.

Sir Paul Nurse

Director and Chief Executive, The Francis Crick Institute (UK)

Past President, The Royal Society of London

Paul Nurse is a geneticist and cell biologist who has worked out, using yeast as a model organism, how the eukaryotic cell cycle is controlled and how cell shape and cell dimensions are determined. His work is particularly relevant in cancer biology. He is Past President of the Royal Society and Director of the Francis Crick Institute in London. He has served as Chief Executive of Cancer Research UK and President of Rockefeller University (New York City) 2003-2011. In 2001 he shared the Nobel Prize in Physiology or Medicine and has received the Albert Lasker Award, the Gairdner Award and the Royal Society's Royal and Copley Medals. Sir Paul was knighted in 1999 and received the Legion d'honneur in 2003. The Francis Crick Institute is a consortium of six of the UK's most successful scientific and academic organisations housed in a unique physical facility and Sir Paul is responsible for implementing its scientific vision and research strategy. Sir Paul is a seasoned public advocate and TV personality with frequent appearances on BBC, PBS' Charlie Rose and print media. He encourages the next generation of scientists to explore their curiosity, which is the well-spring of discovery.

Lecture 11

**STEM CELLS AND
GENOME EDITING:
ETHICAL CHALLENGES
IN HUMAN HEALTH**

Janet Rossant

Abstract

Study of mouse embryonic development has provided us with many important insights into the molecular mechanisms of cell and tissue differentiation and has identified pathways whose disruption can lead to birth defects and disease. Such work also allowed isolation of stem cells with the ability to make all cell types in the body pluripotent embryonic stem cells. After the first human embryonic stem (hES) cells were isolated in 1998, the discoveries of developmental biology were soon applied to driving stem cell differentiation into cell types capable of treating many degenerative diseases. The first clinical trials with hES-derived products are now underway. However, hES cells were ethically controversial, because of their derivation from human early embryos. Concerns were raised about creating and destroying embryos for research purposes, extended culture of embryos with visions of ‘test-tube babies’, cloning humans, making animal-human chimeras, and genetically altering the human embryo. In Canada these concerns played a major role in the drafting of the Assisted Human Reproduction Act 2004, which places a criminal ban on many aspects of human embryo research. Recent scientific advances have reignited many of these ethical debates. I suggest that it may be time to re-open public discussion on the regulatory environment related to human stem cell research and gene editing in Canada.

Henry Friesen and his contributions to health research

It is truly an honour to be awarded the 2016 Henry G. Friesen International Prize in Health Research, named in recognition of one of the true heroes of Canadian biomedical research, Dr. Henry Friesen. Dr. Friesen has had a long and illustrious career as both a researcher and a science administrator. To many young scientists today, he is probably best known as the head of the Medical Research Council and the architect of its transformation into the Canadian Institutes of Health Research in 2000. However, to me, Henry was first and foremost the endocrinologist who made the fundamental discovery of the human prolactin hormone, which regulates lactation. Why was this particularly interesting to me? Because it turns out that there are a set of prolactin-related hormones, the placental lactogens, which play very important roles in the development of the placenta and its interaction with the maternal uterine environment. Henry’s lab cloned some of these genes in rats and found themselves suddenly becoming placental biologists. I remember several interesting conversations with Henry around this time. I still con-

sider him a key player in demonstrating the importance of the prolactin gene family in all its different manifestations.

Studying the mouse embryo, a career-long fascination

I have had a career-long fascination with the blastocyst - the earliest stage of mouse or human development when different cell types can be distinguished. The blastocyst has about 100 cells, is the size of a speck of dust and contains three cell types only. There is an outer single cell layer of epithelial cells called the trophoblast, which pumps fluid into a cavity called the blastocoel. At one end of the blastocoel, nudged up against the trophoblast, is a compact group of cells called the inner cell mass. The inner cell mass (ICM) itself is divided into two cell types; a layer of primitive endoderm on the blastocoelic surface enclosing a group of cells called the epiblast. Early in my career as a graduate student with Richard Gardner in Cambridge and Oxford, I participated in some of the fundamental studies that demonstrated that these three cell types have very distinct roles in later development (Rossant, 1987). Most notably, the trophoblast gives rise to most of the cells of the later placenta, the key organ that a mammalian fetus uses to survive in the womb and receive sustenance from its mother. The primitive endoderm also makes supporting cells for the fetus: it is only the epiblast cells that give rise to the fetus itself and hence to the living mouse or human at birth. This capacity of the epiblast to generate all cell types of the body but not the cells of the placenta, led to epiblast being described as pluripotent but not totipotent. This semantic difference between pluripotency (making many cell types) and totipotency (making all cell types) has continued to be a key element defining the different kinds of stem cells that can be derived from blastocysts and other sources.

A key technical tool in exploring cell lineages in the mouse blastocyst has been the generation of chimeric mice, in which different cell types are injected into the blastocyst and their later fate followed by the visualization of genetic markers. These embryos are termed chimeric, based on the reference to the mythical chimera, an animal with the body of a lion, the head of a goat and the tail of a goat (or variations on this theme). An experimental chimera is thus an animal that is a mixture of cells from two or more different organisms. Chimeras can be made from genetically different members of the same species or, in a closer approximation to the mythical beast, from different species, as will be discussed later. When we injected genetically

marked epiblast cells into a host blastocyst, they were incorporated into the ICM and contributed to all cell types of the resulting chimera (Gardner and Rossant, 1979), including the germ cells that make eggs and sperm, but not to the placenta, thus proving the pluripotency of these cells.

In the normal course of development, the blastocyst proceeds to attach to the lining of the uterus, and the trophoblast cells invade and start to form the placenta. The epiblast cells undergo a process called gastrulation in which new cell layers form that will give rise to the nervous system, the skin, the gut and all the intervening organs. All of these events occur within a few days in mouse development and within a couple of weeks in the human embryo. This means that there is only a very limited window in which cells that are fully pluripotent can be identified and studied. The blastocyst is thus a very worthy object to understand and explore for insights into fundamental processes of early cell fate specification and for understanding what it means to be pluripotent (Posfai et al., 2014).

From the blastocyst to stem cells

Before experimental embryologists fully described the lineage commitment events in the mouse blastocyst, work by Leroy Stevens (Stevens, 1967) and Barry Pierce (Pierce and Dixon, 1959) on rare germ cell tumours, called teratocarcinomas, had indicated another possible source of pluripotent cells. Teratocarcinomas are peculiar tumours that often contain many different specialized cell types, including sometimes hair, teeth and skin. Malignant forms also contain an undifferentiated cell type, embryonal carcinoma (EC) cells. These were proposed to be the pluripotent stem cells of the tumour, giving rise to all the other cell types observed. In 1964, a sentinel experiment by Kleinsmith and Pierce (Kleinsmith and Pierce, 1964) showed that transplanting a single EC cell could recapitulate the entire tumour, thus demonstrating the stem cell nature of the EC cell. Incidentally, this was the very first demonstration of the existence of a cancer stem cell, preceding the work of John Dick in leukemic stem cells by more than 30 years.

Gail Martin and Martin Evans (Martin and Evans, 1974), as well as Beatrice Mintz, (Cronmiller and Mintz, 1978) were able to isolate stable, self-renewing stem cells lines from mouse teratocarcinomas and showed that they could form some apparently normal tissues when injected into mouse blastocysts (Dewey et al., 1977; Papaioannou et al., 1978). This suggested that EC cells might indeed be transformed versions of the normal mouse epiblast.

However, all EC cell lines were karyotypically abnormal and often generated new tumors in the resulting chimeric animals. Given that EC cells morphologically resembled epiblast cells, it was a natural next step to ask whether it was possible to derive permanent pluripotent stem cell lines directly from the epiblast of the blastocyst, thus avoiding the problems of carcinogenicity. Many laboratories tried and failed (including mine!), but in 1981 Evans and Kaufman (Evans and Kaufman, 1981) in Cambridge and Gail Martin (Martin, 1981) in San Francisco independently reported culture conditions in which they could isolate undifferentiated stem cells from mouse blastocysts. These cell lines, called embryonic stem (ES) cells, were able to form multiple cell types in culture when the factors maintaining the stem cell state were removed. They were also capable of contributing to multiple cell types, including the germ cells, in blastocyst injection chimeras.

The development of mouse ES cells, combined with the development by Smithies and Capecchi of technology to make targeted mutations in the genome (Doetschman et al., 1988; Thomas and Capecchi, 1987), began a revolution in mouse genetics, that continues to resonate today. We became able to manipulate genes at will in ES cells, select the right cell with the mutation of interest, and then inject those cells into blastocysts and have them carry the mutation into the germline to make mutant mice. This allowed the field to investigate the function of developmental genes, explore new genetic and metabolic pathways and make mouse models of human disease in unprecedented numbers. Toronto researchers were early leaders in this effort and the Toronto Centre for Phenogenomics continues to represent Canada in the worldwide effort to mutate and study the function of every gene in the mouse genome – the International Mouse Phenotyping Consortium – <http://www.mousephenotype.org/>.

From mouse ES cells to human pluripotent stem cells

Although mouse ES cells could contribute to multiple organs when provided with host cells to support them in a chimera, it was not clear whether stem cells grown for many generations in the petri dish could truly remain normal and generate viable mice. In a productive collaboration with Andras Nagy, we showed for the first time in 1993 that mouse ES cells could generate a complete and viable mouse (Nagy et al., 1993). We used a bit of genetic trickery. Knowing that ES cells behave like epiblast cells and do not make the placenta, we mixed ES cells with mouse embryos that had been altered so that they could make placenta but not the embryo tissues. This complementation assay provided the ES cells with the placental support needed for them

to go on and make viable mice that could breed and survive to a normal lifespan. Thus ES cells are not abnormal in any way, even after many passages in culture. This finding was fundamental to the developing concept of trying to generate human ES cells as an endless supply of cells that could be used to generate different cell types to treat degenerative diseases or serious injuries. Making such cell lines with the confidence that they could remain normal when grown up in large numbers is key to the success of stem cell therapies.

It was not until 1998 that Jamie Thomson became the first person to derive human ES cells from human blastocysts (Thomson et al., 1998). He and others rapidly demonstrated their stability in long-term culture and showed that they could generate many interesting cell types in culture. This work was greeted with great excitement because of the potential to generate cells such as pancreatic islet cells to treat diabetes, dopamine-producing neurons to treat Parkinson's, heart muscle cells to treat heart disease, etc. It also, however, raised major ethical concerns worldwide and was highly controversial. The main reason for concern related to the use of human embryos to generate the cell lines. In almost all cases, human ES cell lines around the world have been generated from embryos created by in vitro fertilization (IVF) and no longer needed for fertility treatments. With appropriate informed consent from the donors, such embryos can be donated for research, including stem cell generation. Societal response to the acceptability of such research is shaped by diverse ethical, moral and religious traditions in different jurisdictions. There are those who believe that the human embryo is a being with full moral status from the moment of conception, with an inalienable right to life. In this view, the use of a human embryo for any research purpose is morally unacceptable. Others consider that an early human embryo is a collection of cells, its moral status equivalent to that of any other cells in the body. A middle ground confers upon the human embryo a special moral status because of its unique potential to develop into a human being. In this view, the human embryo does not have the full moral status of a person and it does not have an absolute right to life. It has a right to protection, but this right is not absolute and can be overridden; for example, by the possibility of a major benefit to other humans and to society in general. This latter view also takes into account the fact that many human embryos are generated by IVF, frozen and never used for reproductive purposes.

The Canadian legislative environment for stem cell and human embryo research

Canada was not exempt from the ethical debate around human embryonic stem cells. The Canadian Institutes of Health Research (CIHR) took the preemptive step of convening a task force to develop guidelines for human embryonic stem cell research in Canada. I chaired that group which reported in 2002 with a set of guidelines and the recommendation that all hES work in Canada should undergo review by a national Stem Cell Oversight Committee (SCOC). The Committee and the guidelines, modified several times, are still in place today and are incorporated into the Tri-Council Policy Statement on Ethical Conduct of Research Involving Humans. This oversight process has served the Canadian stem cell community well in terms of basic research with existing hES lines and the ethical generation of new lines. However, the guidelines do contain certain restrictions that may become problematic as stem cell research moves into preclinical models.

During this period, the Canadian Parliament also became actively involved in the ethical debate around stem cells and human embryo research with the development of legislation intended to regulate all forms of human reproductive technologies, including IVF, surrogacy, gamete donation, and, incidentally, human embryo research. The drafters of the legislation, as well as the various committees of the House that considered the bill, consulted widely with researchers, ethicists, lawyers, patient advocates and different religious groups in order to come to some reasonable consensus on what would be acceptable in the Canadian context. The resulting bill, the Assisted Reproduction Act, was passed into law in 2004. In terms of hES research, it did permit the potential use of human embryos for research, including the generation of stem cells, provided that the oversight mechanisms put forward by CIHR were obeyed. It also proposed to set up a regulatory oversight body that would develop and enforce regulation of infertility treatments of all sorts across Canada. This oversight role was struck down by the Supreme Court as impinging on the Provinces' jurisdiction over the provision of health care. However, several of the clauses in the Act related to human embryo research remain in force and do potentially impact future research directions.

Most relevant are the prohibitions included in Section 5(t) of the Act (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/legislation/reprod/research-recherche-eng.php>)

No person shall knowingly:

(a) create a human clone by using any technique, or transplant a human

- clone into a human being or into any non-human life form or artificial device;*
- (b) create an in vitro embryo for any purpose other than creating a human being or improving or providing instruction in assisted reproduction procedures;*
 - (c) for the purpose of creating a human being, create an embryo from a cell or part of a cell taken from an embryo or fetus or transplant an embryo so created into a human being;*
 - (d) maintain an embryo outside the body of a female person after the fourteenth day of its development following fertilization or creation, excluding any time during which its development has been suspended;*
 - (e) for the purpose of creating a human being, perform any procedure or provide, prescribe or administer anything that would ensure or increase the probability that an embryo will be of a particular sex, or that would identify the sex of an in vitro embryo, except to prevent, diagnose or treat a sex-linked disorder or disease;*
 - (f) alter the genome of a cell of a human being or in vitro embryo such that the alteration is capable of being transmitted to descendants;*
 - (g) transplant a sperm, ovum, embryo or fetus of a non-human life form into a human being;*
 - (h) for the purpose of creating a human being, make use of any human reproductive material or an in vitro embryo that is or was transplanted into a non-human life form;*
 - (i) create a chimera, or transplant a chimera into either a human being or a non-human life form;*
 - (j) create a hybrid for the purpose of reproduction, or transplant a hybrid into either a human being or a non-human life form.*

This rather comprehensive set of prohibitions is passed into criminal law. Anyone found in contravention of the law is subject to a fine of up to \$500,000 or ten years in prison, or both. To my knowledge, there have been no indictments under the Act. It has often been stated that the use of the criminal law is a blunt instrument to deal with such complex ethical and social issues. Definitions become very critical in trying to interpret what each clause means. Health Canada provides some assistance in this regard, but considerable uncertainties remain around what is and is not possible under the Act. As I attempt to outline in the following section, a law passed in 2004 cannot possibly address current research, let alone be flexible enough to respond to future developments.

Today's research breakthroughs and the Assisted Human Reproduction Act

Prohibition on cloning

It is instructive to try to interpret a few of the prohibitions in the Act and how they could actually affect research in Canada, based on current science. The first prohibition, 5(1)(a) create a human clone by using any technique, or transplant a human clone into a human being or into any non-human life form or artificial device, has long been controversial among the research community because it bans both reproductive and so-called therapeutic cloning. The technique of transplanting the DNA-containing nucleus of an adult cell back into an egg which has had its own genetic material removed was first developed in frogs in the '60s and '70s by John Gurdon - my undergraduate mentor. Most famously, however, the technique was used to clone Dolly the sheep in 1996, the first live mammal to be produced by the cloning technique (Campbell et al., 1996). This caused another ethical uproar, as the world debated the moral issues around generating cloned humans - a practice widely condemned and prohibited. However, in the stem cell context, there was interest in producing patient-matched hES cell lines for regenerative medicine. This could be achieved by using somatic cell nuclear transfer to generate cloned blastocysts, which would then be used to generate stem cells. The Canadian law specifically prohibits this activity, making any attempt to perform nuclear transfer into a human egg illegal. Developing and improving nuclear transfer technology in other jurisdictions has allowed generation of human ES cells following somatic cell nuclear transfer (Wolf et al., 2016) and has also provided the baseline technology for potential treatment of mitochondrial disease (discussed later). Canadian scientists have not been part of these developments.

It is fair to say, however, that there has not been wide uptake of SCNT-derived stem cell lines, because the whole approach to making patient-specific stem cell lines was revolutionized by the discovery of induced pluripotent stem (iPS) cells by Shinya Yamanaka. First in mice in 2006 (Takahashi and Yamanaka, 2006) and rapidly thereafter in humans, (Takahashi et al., 2007; Yu et al., 2007) it was shown that activation of expression of a few key genes in adult cells could turn back the clock and reprogram the cells back to pluripotency. This has opened up new vistas of modeling human disease in the petri dish, testing the toxicity of drugs against patient-specific targets, matching stem cells to patients for transplantation, and simply exploring human biology and disease in new and exciting ways. For their work on reprogramming the adult genome, Drs Gurdon and Yamanaka shared the Nobel Prize for Medicine in 2012. iPS cells also changed the ethical debate

around hES cells and cloning, since iPS cell generation does not involve any direct use of human embryos. However, research continues on both hES and iPS cells and the first human trials using cells derived from each of those cell sources are now underway.

Germline genetic alteration

From the earliest stages of generating transgenic mice and germline gene alteration using mouse ES cells, the possibility of genetically manipulating human embryos in a manner that would change the genetic material in future generations has always been on the horizon. However, the efficiency of gene alteration was never really been high enough for this to be a serious consideration for human application. Despite this reality, we nonetheless see the prohibition (f); no person shall knowingly alter the genome of a cell of a human being or in vitro embryo such that the alteration is capable of being transmitted to descendants.

This prohibition includes the nuclear genome and extends to any alteration that would replace mitochondria, the energy machines of the cell, because mitochondria also contain genetic material. There is recently renewed interest in using nuclear transfer technology to generate so-called three parent babies. In this approach, the nucleus is removed from a mother's egg that carries defective mitochondria that could cause disease in the baby. Her nucleus is placed in a donor enucleated egg with healthy mitochondria, which is then fertilized with husband's sperm (Kang et al., 2016). There have been press reports of the first baby born by this technique in Mexico and the procedure has been approved in principle for clinical application in the UK. It is specifically banned in Canada.

The same clause also bans any attempt to generate germline alterations in the genome of the developing embryo even for purposes of correcting a genetic disease. The whole issue of germline gene editing has come to the forefront of public debate again worldwide because of another major breakthrough - the development of gene editing by CRISPR-Cas (Doudna and Charpentier, 2014). This exciting technology is based on a sequence-specific nuclease system borrowed from bacteria, which uses a short guide RNA to bind to sites in the genome and cut the DNA at very specific sites. Genes can be mutated, repaired or altered extremely efficiently and effectively, in many different organisms from bacteria to plants to animals. Already gene editing is moving into the clinic for somatic gene therapy applications, including reactivating fetal hemoglobin to treat sickle cell anemia or β -thalassemia, and preventing HIV infection by editing out the HIV receptor in patients'

T-cells. The efficiency of the technology is such that the possibility of being able to edit the germline is no longer a pipedream. Serious discussions have taken place at the National Academy of Sciences in the US, at the Royal Society in London, and other major scholarly organizations. The consensus of most of these reports so far is that gene editing in human embryos could be considered as a research tool to study embryo development in culture, but that it is too soon to consider application that would produce a genetically altered baby although there are already approved trials involving the CRISPR modification of human cells to treat cancer being conducted in China. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02793856?term=crispr&rank=4>.

However, once safety and efficacy issues are solved, which they surely will be, most groups have stepped away from proposing a complete ban for all circumstances. Gene editing to remove a genetic disease from a family is usually considered more acceptable than genetic enhancements - producing 'designer babies'. However, how to regulate application of gene editing and define acceptable limits is not easily solved. The Canadian legislation as it stands makes no distinction between preventing disease and genetic enhancement - all germline genetic manipulation is banned. And it is not clear from the language of the clause whether Canadians would be allowed to use gene editing techniques for research on early human blastocyst development. Two groups, one in the UK and one in Sweden, are currently undertaking such studies to try to find out whether the pathways that control mouse blastocyst formation are the same or different than in the human. This is really important information for understanding the causes of early pregnancy loss in humans, as well as improving IVF and the generation of human pluripotent stem cells.

Studying human development in vitro

No person shall knowingly:

- (k) *maintain an embryo outside the body of a female person after the fourteenth day of its development following fertilization or creation, excluding any time during which its development has been suspended;*

From the very first development of IVF in the UK in the 1970s, there has always been a concern that embryos might be cultured in vitro to stages where they would have clear human qualities that would cause moral concern. In many jurisdictions this has led to the '14-day rule' which proposes that no human embryo can be maintained in an intact state in culture beyond 14 days, and/or gastrulation, whichever comes first. The 14 day time limit is somewhat arbitrary. However, it is close to the time in normal hu-

man development where the embryo can no longer undergo twinning, and thus can be considered as having a unique identity. It is also the time at which the first signs of cells dedicated to forming the nervous system arise. It is a rule that has stood the test of time in many jurisdictions, including Canada, but is under challenge now, because improved culture systems are making it possible to grow human embryos longer in culture potentially to the point of gastrulation and a bit beyond (Deglincerti et al., 2016; Shahbazi et al., 2016). Allowing some short-term extension of the 14 day limit would provide great new insights into the early stages of tissue formation in the human embryo which are inaccessible by any other means. An extension would not open the door to ‘test-tube babies’ but provide an unprecedented window into the early developmental stages of human beings.

At the same time as extension of human embryo culture was occurring, other researchers have been approaching the process of gastrulation from a different starting point, namely ES cells. Culturing hES cells in micropatterned cultures has allowed establishment of organized 2-D arrays of cells that mimic many of the patterned cell associations observed during gastrulation (Warmflash et al., 2014). These so-called gastruloids show promise as tools to study early pattern formation, but do not at this time demonstrate truly emergent properties suggestive of human potential. However, future developments may change that view. How would the Canadian law view human gastruloids that have self-organized into entities that show human emergent properties? The law in Canada, as well as elsewhere, is silent on this point.

Interspecies chimeras and the law

In the mouse system, the gold standard test for pluripotency is the ability of the cells to contribute to mouse tissues after injection into the blastocyst, or even more stringently, a whole mouse after tetraploid complementation. This test is certainly not ethically acceptable using hES cells and human blastocysts. The Canadian Act is clear on this point:

- (i) *No one shall knowingly create a chimera, or transplant a chimera into either a human being or a non-human life form.*

The wording of the clause is somewhat vague however, about the possible generation of interspecies chimeras in which human ES cells could be introduced into animal embryos to test their potential. The CIHR guidelines, however, are unequivocal. Article 12.10 2f/g prohibits:

“Research in which human embryonic stem cells, embryonic germ cells,

induced pluripotent stem cells, or other cells that are likely to be pluripotent are combined with a non-human embryo; or non-human fetus”

While there are concerns about the emergence of human qualities in such interspecies chimeras, particularly if human cells take over major parts of the brain, there are some real advances in human health that could arise from human interspecies chimeras. Hiro Nakeuchi's laboratory has shown that it is possible to generate a rat pancreas in a mouse, by injecting rat ES cells into blastocysts from a mutant apancreatic mouse line (Kobayashi et al., 2010). He proposes to test whether a similar approach using hES cells and apancreatic pigs could generate human pancreases suitable for transplant into diabetic patients (Matsunari et al., 2013). There are many hurdles along the way before this is a clinically acceptable approach, but the overall concept is attractive. Such work and other preclinical testing of stem-cell derived therapies into prenatal animals, is completely banned in Canada and could place Canadian scientists and patients at an international disadvantage.

Conclusions

The science of stem cells, embryos, germ cells, has over the past three decades afforded dramatic insight into how we as organisms develop; with the addition of, chimera and now gene editing it is moving apace. However, the ethical, legal and public policy implications are lagging behind, especially in Canada. There is an urgent need to engage a broad range of stakeholders, including patients, the public and policymakers, to discuss and debate the evolving ethical, legal and social impact of new technologies on human reproduction, disease treatment and prevention.

Acknowledgements

Work in my laboratory over many years has only been possible because of the dedication and commitment of outstanding students, post-doctoral fellows and technical staff. I also acknowledge funding from multiple sources, most notably MRC, CIHR and NCIC, all of whom had faith that studying a tiny embryo could lead to improvement of human health.

References

- Campbell, K.H., McWhir, J., Ritchie, W.A., and Wilmut, I. (1996). *Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line*. Nature 380, 64-66.
- Cronmiller, C., and Mintz, B. (1978). *Karyotypic normalcy and quasi-normalcy of developmentally totipotent mouse teratocarcinoma cells*. Dev Biol 67, 465-477.

- Deglicincerti, A., Croft, G.F., Pietila, L.N., Zernicka-Goetz, M., Siggia, E.D., and Brivanlou, A.H. (2016). *Self-organization of the in vitro attached human embryo*. *Nature* 533, 251-254.
- Dewey, M.J., Martin, D.W., Jr., Martin, G.R., and Mintz, B. (1977). *Mosaic mice with teratocarcinoma-derived mutant cells deficient in hypoxanthine phosphoribosyltransferase*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 74, 5564-5568.
- Doetschman, T., Maeda, N., and Smithies, O. (1988). *Targeted mutation of the Hprt gene in mouse embryonic stem cells*. *Proc Natl Acad Sci USA* 85, 8583-8587.
- Doudna, J.A., and Charpentier, E. (2014). *Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9*. *Science* 346, 1258096.
- Evans, M., and Kaufman, M.H. (1981). *Establishment in culture of pluripotent cells from mouse embryos*. *Nature* 292, 154-155.
- Gardner, R.L., and Rossant, J. (1979). *Investigation of the fate of 4-5 day post-coitum mouse inner cell mass cells by blastocyst injection*. *J Embryol Exp Morphol* 52, 141-152.
- Kang, E., Wu, J., Gutierrez, N.M., Koski, A., Tippner-Hedges, R., Agaronyan, K., Platero-Luengo, A., Martinez-Redondo, P., Ma, H., Lee, Y., et al. (2016). *Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial DNA mutations*. *Nature*.
- Kleinsmith, L.J., and Pierce, G.B. (1964). *Multipotentiality of single embryonal carcinoma cells*. *Cancer Res* 24, 1544-1551.
- Kobayashi, T., Yamaguchi, T., Hamanaka, S., Kato-Itoh, M., Yamazaki, Y., Ibata, M., Sato, H., Lee, Y.S., Usui, J., Knisely, A.S., et al. (2010). *Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells*. *Cell* 142, 787-799.
- Martin, G.R. (1981). *Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells*. *Proc Natl Acad Sci USA* 78, 7634-7638.
- Martin, G.R., and Evans, M.J. (1974). *The morphology and growth of a pluripotent teratocarcinoma cell line and its derivatives in tissue culture*. *Cell* 2, 163-172.
- Matsunari, H., Nagashima, H., Watanabe, M., Umeyama, K., Nakano, K., Nagaya, M., Kobayashi, T., Yamaguchi, T., Sumazaki, R., Herzenberg, L.A., et al. (2013). *Blastocyst complementation generates exogenic pancreas in vivo in apancreatic cloned pigs*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 4557-4562.
- Nagy, A., Rossant, J., Nagy, R., Abramow-Newerly, W., and Roder, J.C. (1993). *Derivation of completely cell culture-derived mice from early-passage embryonic stem cells*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 8424-8428.

- Papaioannou, V.E., Gardner, R.L., McBurney, M.W., Babinet, C., and Evans, M.J. (1978). *Participation of cultured teratocarcinoma cells in mouse embryogenesis*. *J Embryol Exp Morphol* 44, 93-104.
- Pierce, G.B., and Dixon, F.J., Jr. (1959). *Testicular teratomas. I. Demonstration of teratogenesis by metamorphosis of multipotential cells*. *Cancer* 12, 573-583.
- Posfai, E., Tam, O.H., and Rossant, J. (2014). *Mechanisms of pluripotency in vivo and in vitro*. *Curr Top Dev Biol* 107, 1-37.
- Rossant, J. (1987). *Cell lineage analysis in mammalian embryogenesis*. *Current topics in developmental biology* 23, 115-146.
- Shahbazi, M.N., Jedrusik, A., Vuoristo, S., Recher, G., Hupalowska, A., Bolton, V., Fogarty, N.M., Campbell, A., Devito, L.G., Ilic, D., et al. (2016). *Self-organization of the human embryo in the absence of maternal tissues*. *Nat Cell Biol* 18, 700-708.
- Stevens, L.C. (1967). *Origin of testicular teratomas from primordial germ cells in mice*. *J Natl Cancer Inst* 38, 549-552.
- Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., and Yamanaka, S. (2007). *Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors*. *Cell* 131, 861-872.
- Takahashi, K., and Yamanaka, S. (2006). *Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors*. *Cell* 126, 663-676.
- Thomas, K.R., and Capecchi, M.R. (1987). *Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem cells*. *Cell* 51, 503-512.
- Thomson, J.A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S.S., Waknitz, M.A., Swiergiel, J.J., Marshall, V.S., and Jones, J.M. (1998). *Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts*. *Science* 282, 1145-1147.
- Warmflash, A., Sorre, B., Etoc, F., Siggia, E.D., and Brivanlou, A.H. (2014). *A method to recapitulate early embryonic spatial patterning in human embryonic stem cells*. *Nat Methods* 11, 847-854.
- Wolf, D.P., Morey, R., Kang, E., Ma, H., Hayama, T., Laurent, L.C., and Mitalipov, S. (2016). *Embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer: A horse in the race?* *Stem Cells*. 2017 Jan;35(1):26-34.
- Yu, J., Vodyanik, M.A., Smuga-Otto, K., Antosiewicz-Bourget, J., Frane, J.L., Tian, S., Nie, J., Jonsdottir, G.A., Ruotti, V., Stewart, R., et al. (2007). *Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells*. *Science* 318, 1917-1920.

Dr. Janet Rossant, CC, PhD, FRS, FRSC,

Dr. Janet Rossant is a renowned developmental biologist. She demonstrated the origin of cells in the early embryo that can give rise to all tissues and the entire body of an intact animal, as well as the cells that give rise to the placenta. Dr. Rossant's leadership skills, as Chief of Research of the Research Institute, the Hospital for Sick Children (2005 – 2015) spearheaded an integrated vision of scientific discovery, clinical application and population impact. She also served as Scientific Director of the Ontario Institute of Regenerative Medicine. In May 2016, she became the President and Scientific Director of the Gairdner Foundation. Born in Chatham, Kent (UK), Rossant obtained a BA at Oxford University and PhD at Cambridge University. In 1985, came to the University of Toronto, first at the Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute at Mount Sinai Hospital and from 2005 at the Hospital for Sick Children. As University Professor in the Department of Molecular Genetics, she supervised dozens of graduate and postgraduate students and has published over 384 peer-reviewed articles in top journals. She has played a leading role in establishing guidelines for human embryonic stem cell research in Canada and beyond. She has received many distinctions including Fellowships in the Royal Society of London and Canada, major national and international prizes, including Companion of the Order of Canada, the Michael Smith Prize, the Killam Prize and the Canada Gairdner Wightman Award.

Avant-propos

Le Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen a été créé en 2005 par les Amis des IRSC en reconnaissance de l'apport remarquable du D^r Friesen à la recherche en santé et à l'élaboration des politiques en ce domaine au Canada. Le D^r Friesen, professeur distingué à l'Université du Manitoba, doit sa notoriété à deux grandes réalisations. Il a d'abord découvert l'hormone prolactine, nécessaire à la reproduction normale, puis il a créé le plus important organisme de recherche en santé du Canada : les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC).

Le principal objectif du Programme des prix Friesen est d'améliorer la qualité du discours de la vaste collectivité des recherches en sciences de la santé dans la découverte visant notre bien-être économique et social. Ce prix est attribué chaque année à un leader de calibre international de l'élaboration de politiques en science et en santé, invité à traiter d'un sujet lié à l'avancement de la recherche en santé et à son apport en constante évolution pour la société. Les lauréats prononcent des conférences publiques et rendent visite à de grands centres universitaires de l'ensemble du Canada. Tout cela, en partenariat avec CBC Radio One qui diffuse en détail les entrevues des lauréats à l'émission « Ideas » afin de renforcer ses auditoires. Cela assure la communication des intuitions visionnaires des lauréats du Prix Friesen à un auditoire national. On attend aussi les manuscrits des lauréats dont on publie la version prononcée en tribune publique. Ces manuscrits, reproductions fidèles des conférences et comptes rendus permanents de la réflexion et des perspectives actuelles, constituent la série des conférences du Prix Friesen.

Voici le tome 5 de la série, contenant les 10^e et 11^e Conférences du Prix Friesen prononcées respectivement par Sir Paul Nurse (lauréat du Prix Friesen 2015) et par la D^{re} Janet Rossant (lauréate du Prix Friesen 2016).

Paul Nurse, généticien et biologiste cellulaire, a scruté le mode de contrôle du cycle cellulaire chez les eucaryotes et la manière dont se déterminent la forme et les dimensions des cellules. Ses principaux travaux ont porté sur les protéines kinases dépendants de la cycline et sur la manière dont ils règlent la reproduction des cellules. Sir Paul est président de la Royal Society et directeur du Francis Crick Institute de Londres et il a été directeur général de la recherche sur le cancer au Royaume-Uni et président de l'Université Rockefeller (New York) 2003-2011. Il est colauréat du Prix Nobel de physiologie ou médecine 2001 et s'est vu attribuer le prix Albert Lasker, le prix Gairdner et les médailles Royal et Copley de la Royal

Society. Il a été fait chevalier en 1999 et décoré de la Légion d'honneur en 2003. Sir Paul, défenseur chevronné et personnalité bien connue de la télévision, paraît souvent à la BBC et à Charlie Rose et dans la presse. Il encourage la prochaine génération de scientifiques à donner libre cours à sa curiosité, fondement de la découverte.

La D^{re} Janet Rossant, CC, PhD, FRS, FRSC, biologiste de réputation internationale en développement, a démontré l'origine des cellules qui, chez le jeune embryon, peuvent être sources de tous les tissus et du corps entier d'un animal intact, ainsi que des cellules donnant naissance au placenta. Ces recherches fondamentales ont étayé le développement des cellules souches humaines pluripotentes qui permettent de traiter des affections dégénératives dévastatrices. Les qualités d'organisatrice et de leader de la D^{re} Rossant comme responsable de la recherche à l'Institut de recherche de l'Hôpital pour enfants (2005–2015) favorisent une vision intégrée des découvertes scientifiques, des applications cliniques et de leurs incidences démographiques sur la santé des enfants d'ici et du monde entier. Tout en dirigeant le programme ontarien des cellules souches, elle a été directrice scientifique de l'Institute of Regenerative Medicine de l'Ontario. En mai 2016, elle devient présidente et directrice scientifique de la Gairdner Foundation. Son essai porte sur les cellules souches et l'édition génique et traite des défis éthiques posés par la santé humaine.

Essais passés et publiés du Prix Friesen

Le tome 1 de cette série contient les conférences du D^r Joseph B. Martin, premier lauréat du Prix Friesen (2006), sur « Les affections cérébrales : politiques de recherche en santé pour le bien du public », et du D^r John R. Evans (lauréat du Prix Friesen 2007), intitulée « L'horizon infini de la recherche en santé : le Canada est-il visible? ».

Le tome 2 des conférences du Prix Friesen contient trois essais consultables en ligne à : www.fcibr.ca. Le sujet traité par le D^r John Bell, professeur Regius de médecine à l'Université d'Oxford et lauréat du Prix Friesen 2009, est : « Optimiser les traitements en redéfinissant les affections humaines par la génétique ». Le D^r John Bell a prononcé sa conférence à Ottawa le 22 septembre 2009.

La 4^e Conférence du Prix Friesen a été prononcée à l'Université d'Ottawa par la D^{re} Shirley M. Tilghman (lauréate du Prix Friesen 2010), présidente de l'Université Princeton, le 29 septembre 2010. Son exposé avait pour titre : « Science and Enterprise as a Social Good: The Role of Universities » et elle a donné le 1^{er} octobre 2010, en séance plénière à l'Université Queen's, son alma mater, une conférence intitulée « Bridging the Gender Gap in Science and Technology ». En visitant cet établissement, la Présidente Tilghman a fait valoir le rôle central des universités

dans la promotion des bienfaits sociaux que procure ce nouveau savoir. De plus, elle a avancé des arguments irréfutables favorisant un élargissement du rôle des femmes dans les travaux scientifiques et s'est penchée sur certains obstacles à surmonter. Ses intuitions sur les besoins et intérêts uniques des femmes dans la société sont particulièrement pertinentes dans le monde actuel.

Le tome 3 de cette série contient la 6e Conférence du Prix Friesen, prononcée par le D^r Victor Dzau (lauréat du Prix Friesen 2011) et intitulée « Innovations en soins cardiaques : utilisation de cellules souches pour réparer et régénérer le muscle cardiaque », et celle du D^r Marc Tessier-Lavigne (2012) : « L'avenir de la recherche sur les maladies, la médecine translationnelle et la découverte de médicaments : le verre est-il à moitié vide ou à moitié plein? ».

Le D^r Dzau, alors chancelier des affaires de la santé à l'Université Duke, parle de ses recherches de pointe, révélant la manière dont le système rénine-angiotensine est à la base d'un large éventail de maladies du cœur et des vaisseaux sanguins, de l'hypertension à l'insuffisance cardiaque, qui ont amené à concevoir des médicaments pour bloquer ce système. Ces travaux sont le fondement de la thérapie médicale moderne de nombreux troubles cardiaques.

Le deuxième essai est celui du D^r Marc Tessier-Lavigne, né à Trenton au Canada, président de l'Université Rockefeller. Le D^r Tessier-Lavigne s'est vu décerner des grades de premier cycle par l'Université McGill et l'Université d'Oxford à titre de boursier Rhodes. Il est spécialisé en recherche translationnelle et étudie le développement du cerveau et revoit ses travaux de pointe. De plus, il a été le premier à identifier les molécules sources de la connectivité entre les cellules nerveuses qui permettent l'établissement de circuits neuronaux dans le cerveau et la moelle épinière de l'être humain.

Le tome 4 présente les conférences prononcées par le D^r Harvey V. Fineberg (lauréat du Prix Friesen 2013) et le Dr Lap-Chee Tsui (lauréat du Prix Friesen 2014).

Le D^r Fineberg est un visionnaire de calibre international en soins de santé, qui a guidé l'Institute of Medicine et la National Academy of Sciences d'où émanent chaque année de 60 à 70 études approfondies sur les méthodes d'hygiène publique, les soins médicaux, l'enseignement médical et les politiques en matière de santé. Ces rapports guident bien des organismes du gouvernement et d'autres secteurs et sont connus pour leur clarté, leur objectivité, leur pertinence fondamentale et leur portée. L'essai du D^r Fineberg retrace l'origine de la National Academy of Science des É.-U. et sa constitution par le président Abraham Lincoln, ainsi que la façon dont elle a donné naissance à divers autres organismes, tel l'Institute of Medicine, et dont elle sert la société en la conseillant et en améliorant la santé.

Le deuxième essai est celui du D^r Lap-Chee Tsui, codécouvreur du gène causant la fibrose kystique. On y décrit le cheminement de sa spécialisation en recherche fondamentale qui l'a amené à concevoir des traitements efficaces spécifiques de la fibrose kystique et, par la suite, à assumer de hautes responsabilités sur les plans universitaire et du leadership à titre de vice-chancelier et président de l'Université de Hong Kong (HKU). Le récit détaillé de la découverte du gène de la fibrose kystique par le D^r Tsui est l'histoire fascinante de l'utilisation hâtive de la science génomique pour identifier l'anomalie moléculaire, d'où la conception de médicaments efficaces et salvateurs.

Les Conférences du Prix Friesen publiées en 5 tomes fournissent donc de savants articles de sciences avancées sous une forme très lisible qui capte la réflexion présente de distingués scientifiques actuels (lauréats du Prix Friesen).

Remerciements

Je tiens à manifester ma gratitude à l'Académie canadienne des sciences de la santé (ACSS) pour son aide collaborative et ponctuelle. Nos relations ont été productives et constantes depuis la création du Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen.

Nous manifestons aussi notre gratitude à Paul Kennedy, hôte de l'émission « Ideas » de CBC Radio One, pour ses entrevues informatives et populaires de tous les lauréats du prix Friesen ainsi que pour son rôle de maître de cérémonie aux forums publics et de promotion du programme des prix Friesen auprès de ses fidèles auditeurs.

Cristina S. Castellvi, des AIRSC, a fourni une aide précieuse en préparant cet ouvrage et en organisant divers éléments du programme des prix Friesen, et nous lui en sommes reconnaissants.

Notre gratitude va aux nombreux commanditaires du Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen et du Programme des prix Friesen. Ce programme a grandi au fil des ans et comprend maintenant des visites de lauréats du Prix Friesen à divers établissements, tels les universités canadiennes et les instituts de recherche associés, où ils prennent la parole et rencontrent de jeunes chercheurs et inspirent ainsi la génération future de spécialistes en santé au Canada.

Aubie Angel, C.M., MD, MSC, FRCPC, FACSS, professeur émérite, président des Amis des IRSC, agrégé supérieur, Massey College, Université de Toronto.

Pour de plus amples renseignements au sujet du Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen, des lauréats Friesen, des Amis des IRSC et du Programme des prix Friesen, veuillez consulter notre site Web à www.fcilhr.ca.

À propos de Henry G. Friesen

Visionnaire et scientifique médical de renom, le D^r Henry Friesen est un endocrinologue canadien à qui on doit la découverte de la pro-lactine humaine ainsi que la redéfinition de la recherche médicale au Canada. Aujourd'hui professeur émérite distingué de l'Université du Manitoba, le D^r Friesen y a été professeur et chef du département de physiologie ainsi que professeur de médecine. En tant que président de l'ancien Conseil de recherches médicales du Canada, il a réuni des universitaires, des scientifiques, des praticiens, des représentants de gouvernements et de l'industrie et des groupes de patients, et il a inspiré la création des Instituts de recherche en santé du Canada. Son intégrité et son idéalisme altruiste lui ont valu l'appui de milliers de sympathisants et d'admirateurs tant au Canada qu'à l'étranger.

Il a joué un rôle essentiel dans la création de l'organisme les Instituts de recherche en santé du Canada et a été président de l'Institut national du cancer du Canada et président de la Société canadienne de recherches cliniques. Il est président fondateur sortant de Génome Canada. Membre de la Société royale du Canada, le D^r Friesen a été nommé officier de l'Ordre du Canada en 1987 et est devenu compagnon en 2001. Cette même année, il a été intronisé au Temple de la renommée médicale canadienne et s'est vu décerner le Prix Wightman de la Fondation Gairdner. En 2004, il a reçu l'Ordre du Manitoba. Il est titulaire de huit doctorats honorifiques d'universités canadiennes. En 2005, les AIRSC lui ont accordé la Médaille



de service méritoire exceptionnel pour souligner ses réalisations extraordinaires dans la recherche canadienne en santé et ses qualités en tant que serviteur dévoué de l'humanité.

10^e Conférence

**L'IMPORTANCE
FONDAMENTALE DE LA
SCIENCE AXÉE SUR LA
DÉCOUVERTE DANS LA
DÉMARCHE CRÉATRICE**

SIR PAUL NURSE

C'est pour moi un grand plaisir de donner une conférence en l'honneur de Henry Friesen, chercheur biomédical très particulier, qui est à la fois un chercheur exceptionnel et un extraordinaire meneur scientifique. Il est peu fréquent que ces deux attributs se retrouvent chez la même personne, mais c'est le cas chez Henry. À titre de chercheur, il est renommé pour ses travaux sur les hormones lactogéniques, notamment pour la découverte de la prolactine humaine – il est l'un des endocrinologues les plus exceptionnels de sa génération. À titre de meneur scientifique, il a été président du Conseil de recherches médicales du Canada et artisan de son passage aux Instituts de recherche en santé. Il a aussi pris la barre d'autres initiatives importantes en matière biomédicale et en santé au Canada. Je connais Henry depuis de nombreuses années, l'ayant rencontré lors de mes séjours au Canada, et sa chaleur, son énergie et son érudition exceptionnelle m'ont toujours vivement frappé. Je suis très honoré de prononcer en son nom cette conférence sur la science, notamment parce qu'il s'agit du 10^e anniversaire de ce prix.

La recherche scientifique enrichit notre culture et notre civilisation et fait progresser la société de manière plus générale par l'amélioration de notre santé et qualité de vie, aidant à résoudre les plus graves problèmes du monde et favorisant la viabilité. La science influence presque tout ce que nous faisons à la maison, au travail et au jeu; elle est essentielle pour soutenir nos économies et nous aider à résoudre les problèmes mondiaux, comme nourrir le monde et nous assurer un approvisionnement énergétique suffisant. Et la science pourra jouer dans l'avenir un rôle encore plus grand : améliorer notre qualité de vie, nos économies et notre planète. Mais à cette fin, il faut une saine relation entre la science, la politique et le public, ce qui est le sujet de mon propos.

Tout d'abord, nous verrons ce que la science a de spécial et qui permet si bien de procurer des connaissances fiables sur la nature? Cela tient à la nature de la science. Faire une science de qualité, fondée sur l'honnêteté et l'ouverture, est une noble vocation; Sir Humphry Davy, chimiste du 19^e siècle et inventeur de la lampe de sûreté des mineurs, a déclaré :

Il n'y a jamais eu de plus grande source d'honneur ou de distinction que celle qui est reliée aux progrès de la science.

Les assises d'où émane toute science sont l'observation reproductible et l'expérience. Cela signifie qu'en fin de compte, ce qu'on observe – les données – prime sur tout, même sur l'idée la plus merveilleuse. Les scientifiques doivent tenir compte de toutes les observations et expériences, et non pas sélectionner uniquement les données qui appuient leurs propres idées et théories. Les problèmes scientifiques se règlent par la force probante globale de la preuve.

Il est fréquent qu'une idée particulière guide les observations d'un scientifique, mais parfois, les scientifiques font des observations sans avoir d'idée – ou d'hypothèse – précise en tête. Sur une note plus fantaisiste, je qualifie cela de « suivre la voie de la nature ».

Mais les seules expériences et observations ne suffisent pas. C'est la capacité de prouver qu'une chose n'est pas vraie qui est au cœur de la science. Ce trait la distingue des croyances fondées sur la religion et l'idéologie, où l'on met beaucoup plus l'accent sur la foi, la tradition et l'opinion. Les scientifiques doivent retenir des idées qui peuvent être mises à l'essai. Il est difficile à générer de bonnes idées. Il faut connaître à fond le domaine, complété par une compréhension marginale des domaines scientifiques connexes. La critique est une démarche créatrice qui suscite de nouvelles idées d'un fort pouvoir explicatif. Une fois qu'une idée ou hypothèse est énoncée, il faut alors arrêter des expériences pour la mettre davantage à l'essai. Si le résultat des expériences ne la confirme pas, elle est alors rejetée ou modifiée afin d'être à nouveau mise à l'essai. Si les résultats d'une série d'expériences confirment toujours l'idée, celle-ci devient alors plus acceptable pour expliquer le phénomène naturel.

Cette démarche signifie implicitement que les connaissances scientifiques évoluent. Très tôt dans une étude scientifique, celles-ci sont souvent provisoires et ce n'est qu'à la suite d'essais répétés qu'elles deviennent de plus en plus sûres. C'est ce processus qui rend la science fiable, mais il exige du temps. Cela peut susciter des problèmes si l'on demande aux scientifiques de se prononcer sur des problèmes à un moment où la science n'est pas encore acquise. On le voit tous les jours dans les journaux – si un acte médical est sûr ou si tel aliment est bon ou mauvais. Le public veut des réponses claires et simples, mais c'est parfois impossible.

Les gens doivent le comprendre et, à cette fin, il faudrait commencer à l'école. La science qui y est enseignée est fondée sur les grandes idées qui ont subi avec succès un bon nombre d'essais, comme celles de Newton, Darwin et Einstein, de sorte que nous avons tendance à croire que tous les énoncés scientifiques sont également sûrs, comme s'ils étaient gravés dans la pierre.

Mais il se peut que ce ne soit pas le cas, surtout à un stade précoce de la recherche où les connaissances sont plus provisoires. À l'école, il faudrait mettre davantage l'accent sur cet aspect de la science. Ce n'est pas toujours possible d'acquérir une certitude absolue sur des questions scientifiques complexes, mais il nous faut parfois encore prendre des mesures. Dans ces circonstances, la société doit se tourner vers les chercheurs experts pour obtenir leur consensus.

Il y a des qualités personnelles qui sont importantes pour la science, dont la créativité, une attitude sceptique, l'honnêteté et la transparence, la courtoisie dans le débat scientifique. L'humilité et le doute de soi aident, comme l'affirmait le philosophe des sciences du 17^e siècle Francis Bacon :

Si un homme commence par une certitude, il finit dans le doute, mais s'il est satisfait de commencer dans le doute, il finit dans la certitude.

Si l'on met tout cela ensemble, on obtient un processus qui peut livrer d'extraordinaires secrets de la nature. Mais travailler en science peut aussi exiger du courage, car cela donne parfois au cœur de la pensée acceptée. Remettre en question des opinions arrêtées fait partie de la méthode scientifique et peut susciter des changements radicaux, ce qui peut inquiéter. Déplacer la Terre du centre de l'Univers, d'abord en orbite autour du Soleil, puis dans le bras d'une galaxie parmi une infinité de galaxies, a eu un effet profond sur la place de l'espèce humaine. L'évolution a eu une influence tout aussi profonde, nous faisant passer de spécialement créés et séparés du reste de la vie et nous reliant à tout organisme vivant sur la planète.

Charles Darwin l'a reconnu dans *La Filiation de l'homme* :

L'homme, doué de toutes ses qualités, sympathie... bienveillance ... intellect semblable à celui d'un dieu... doué de tous ces pouvoirs exaltés –porte encore dans son corps l'empreinte indélébile de sa basse extraction.

Ces idées au sujet de la Terre et de l'humanité étaient un jour impensables et hérétiques mais sont aujourd'hui pleinement acceptées par tous ceux qui respectent les connaissances et le pouvoir de la raison.

La science est un processus vraiment révolutionnaire et nous devons être prêts à ce qu'elle pourrait nous révéler. Les connaissances plus poussées sur l'embryologie humaine et la capacité accrue de garder vivant l'enfant à naître ont des incidences profondes sur le début et la fin de la vie, tout comme sur les interventions tel l'avortement. Les études sur le cerveau humain peu-

vent révéler une corrélation entre l'activité cérébrale et ce que nous pensons, nos souvenirs et nos émotions; nous pouvons nous attendre de plus en plus à pouvoir utiliser des produits chimiques pour modifier les fonctions cérébrales et les comportements. Ces progrès influenceront sur nos opinions concernant le libre arbitre, le droit, la justice et la diversité. À quel point sommes-nous vraiment libres quand nous prenons des décisions? Avons-nous raison de punir certains comportements criminels s'ils sont fortement influencés par les gènes d'un individu? Les travaux en neuroscience influenceront-ils notre façon d'élever nos enfants? Que nous révélera-t-on sur les différences génétiques entre individus, genres et populations et comment cela pourrait-il influencer nos idées de l'égalité?

Pour la société, voilà des questions de la plus haute importance qu'on ne peut cependant aborder de façon adéquate que si une saine relation existe entre la science et le public. Les scientifiques doivent cerner tôt les problèmes et favoriser un débat ouvert sur les incidences des progrès scientifiques et technologiques. De tels débats seront parfois difficiles, mais il faut les mener. Cela est essentiel si l'on veut une société qui accueille bien la science et profite des avantages que celle-ci apporte.

Et la science peut nous procurer de grands avantages pratiques dans la vie de tous les jours. Elle a toujours été un art utile, procurant un savoir qui, utilisé à bon escient, donne pour le bien public des applications par les technologies et le génie. À la naissance de la science moderne, Francis Bacon a affirmé que les connaissances scientifiques nous habilitent à soulager la condition de l'homme. Robert Hooke de la Royal Society a fait valoir comment les découvertes scientifiques :

sur le mouvement, la lumière, la gravité, le magnétisme et le ciel amélioreraient la navigation, les montres, l'optique et les moteurs pour le commerce et le transport.

De nos jours, le monde se heurte à de graves problèmes dont la solution oblige à recourir à la science : sécurité alimentaire, changement climatique, santé mondiale et viabilité des économies. Il est essentiel pour notre démocratie de tenir un débat sérieux sur ces problèmes. Mais ce débat est parfois menacé par un sens de l'équilibre mal informé et des articles inappropriés dans les médias, qui peuvent donner crédit aux opinions non appuyées par la science et à celles qui faussent celle-ci par l'idéologie, la politique et la religion.

Depuis les débuts de la science, ces menaces ont toujours existé. Lorsque Galilée a affirmé que la Terre tournait autour du Soleil, l'inquisition n'a pas

soutenu le contraire, mais elle lui a simplement montré des instruments de torture. Il est très important de laisser ces influences hors du débat scientifique. Le moment de la politique est après la science, pas avant.

Penchons-nous sur la sécurité alimentaire pour voir si le monde est nourri de façon adéquate. La science a déjà beaucoup aidé la chose. La Révolution verte a accru les rendements agricoles dans les années soixante grâce à des variétés plus productives, une meilleure irrigation et l'utilisation d'engrais chimiques et de pesticides, progrès ayant à leur tête le scientifique Norman Borlaug. On dit souvent que la Révolution verte a sauvé de la famine plus d'un milliard de personnes dans le monde. À l'époque, cependant, certains environnementalistes n'ont pas appuyé ces initiatives, ce qui a fait dire à Borlaug :

Certains groupes de pression environnementaux des pays occidentaux sont le sel de la terre, mais beaucoup d'entre eux ne sont que des élitistes. Ils n'ont jamais connu la sensation physique de la faim. Ils mènent leurs campagnes à partir de bureaux confortables installés à Washington ou à Bruxelles. S'ils vivaient comme je l'ai fait — ne serait-ce qu'un mois — dans la misère des pays en voie de développement, ils pleureraient en réclamant des tracteurs, des engrais et des canaux d'irrigation et s'offusqueraient que des élitistes à la mode les empêchent de disposer de ces outils.

On fait à nouveau appel à la science pour améliorer les rendements, rendre l'agriculture plus durable et étendre la gamme des cultures à des terres plus marginales sur le plan écologique. On peut y contribuer en améliorant la croissance des cultures, en aidant à la création de variétés et en modifiant génétiquement les plantes pour générer des cultures de grande productivité et réduire l'utilisation des pesticides afin de mieux protéger l'environnement et la biodiversité.

Nous devons examiner le débat scientifique actuel sur les OGM, les risques et les avantages qu'ils comportent, libre de tout intérêt commercial et opinion idéologique. Il n'est pas acceptable de refuser aux plus pauvres de ce monde des moyens qui puissent contribuer à leur sécurité alimentaire, si ce déni est fondé sur la mode et des opinions mal informées plutôt que sur une bonne démarche scientifique.

Un autre grand défi de notre monde est le changement climatique. La politique, les intérêts commerciaux et les opinions bien arrêtées empiètent sur les débats en ce domaine et ces influences ont faussé le débat scientifique. Les solutions requises pour endiguer le réchauffement planétaire

exigeront probablement une action mondiale plus concertée et une réglementation des activités de l'individu, de l'industrie et de l'état nation, et ces restrictions sont un anathème pour certains qui ont des points de vue politiques et économiques particuliers. Les tenants d'un point de vue opposé peuvent également exagérer l'ampleur du futur réchauffement planétaire à cause de leur penchant pour une réglementation plus serrée et un gouvernement mondial.

Cette situation amène certains polémistes à brouiller le débat en mélangeant science et politique. La clé consiste à mettre l'accent sur la transparence et la bonne science. Il n'y a pas de place pour les idées préconçues – tout d'abord, nous avons besoin de la science, puis de la politique. Mais malheureusement, il y en a qui, menés par leurs opinions politiques ou idéologiques, confondent science et politique. Il peut s'agir de chroniqueurs de journaux, convaincus de fortes opinions politiques, ou de groupes qui militent en faveur de résultats précis et peuvent ne pas révéler la source de leur financement, et donc ceux pour qui ils peuvent faire des pressions.

J'aborderai maintenant la question qui préoccupe de nombreux pays – nos économies. La Révolution industrielle a amené scientifiques, ingénieurs, technologues et entrepreneurs à se concerter pour appliquer la science à l'industrie et à l'économie. Cela a donné le moteur à vapeur qui procure la puissance, la chimie et la géologie qui améliorent la céramique et l'utilisation des ressources naturelles, de la mécanique et du génie pour la construction de machines de transport et de fabrication.

Cette ère est symbolisée par le club de discussion Lunar Society, composé d'intellectuels britanniques, dont James Watt, Erasmus Darwin, Matthew Boulton et Josiah Wedgwood, qui échangeaient sur la science et la manière dont celles-ci mènent à de nouvelles technologies et inventions soutenant l'économie. Ils se réunissaient une fois par mois dans les Midlands, au centre de l'Angleterre, sous la pleine lune qui éclairait leur retour à la maison après le dîner et, peut-être, après un peu de vin aussi.

Où en serait notre économie sans électricité et électromagnétisme, électronique, chimie synthétique, physique atomique, biochimie et biologie moléculaire? Lorsque le premier ministre de l'époque a demandé quelles pourraient être ses bonnes inventions, que sont le transformateur d'électricité, la génératrice et le moteur, Michael Faraday aurait répondu :

Pourquoi, monsieur le premier ministre, un jour vous pourrez en percevoir des impôts.

Ces paroles ne sont presque assurément pas de Faraday, mais l'anecdote cerne les opinions de certains politiciens et chefs d'entreprise qui n'arrivent pas à saisir comment la science peut améliorer les capacités industrielles et créer de la richesse.

Aussi, comment peut-on s'assurer que la science prospère et continue de procurer des bienfaits à notre économie? J'affirme avec force que la première exigence est d'avoir une base scientifique créatrice de haute qualité. Alors, comment cela peut-il se réaliser?

La bonne démarche scientifique a une tradition de respect de l'empirisme, mettant en relief l'observation et l'expérience fiables. Mais surtout, la science devrait être menée dans une culture d'ouverture et de liberté sans limite. La démarche scientifique a le plus de succès si l'on favorise la créativité et que la liberté de pensée existe. Les scientifiques doivent pouvoir exprimer librement des doutes, être sceptiques à l'égard de l'orthodoxie établie et ne pas être dirigés trop fermement d'en haut, ce qui étouffe la créativité.

Durant la Guerre froide, la Russie a pu construire une bombe nucléaire et envoyer le premier homme dans l'espace, deux hauts faits qui reposaient sur la physique déjà connue. Mais les travaux exigeant une nouvelle science ont été moins heureux. La génétique et l'amélioration des récoltes ont été complètement perturbées. Pour des raisons idéologiques, Staline a soutenu Lysenko, qui a rejeté la génétique mendélienne, acceptée partout ailleurs dans le monde. De même, dans l'Allemagne nazie, Hitler a rejeté les travaux d'Einstein parce que c'était de la « physique juive ». La science ne s'épanouit pas dans ces sociétés.

Pour qu'elle s'épanouisse, il faut un vaste portefeuille d'investissements en recherche. Il y a un continuum de recherche, allant de la science axée sur la découverte à la recherche qui vise à traduire des connaissances dans des applications, en passant par les innovations ultérieures qui mènent à concevoir de nouvelles technologies. Il faudrait résister à la tentation d'investir trop dans un volet particulier de ce spectre. On dit parfois que nous devrions nous borner à l'application et aux innovations au lieu de miser sur la découverte, mais c'est une erreur. Comme le disait Sir George Porter, lauréat du prix Nobel et président de la Royal Society :

Alimenter la science appliquée en privant la science fondamentale, c'est comme économiser au niveau des assises d'un immeuble pour pouvoir le bâtir plus haut. Ce n'est qu'une question de temps avant que tout l'édifice s'écroule.

La recherche doit souvent être à plus long terme que ce que permettent habituellement les priorités à court terme de l'entreprise privée ou, à cet égard, des politiciens élus pour de brèves périodes. Cela occasionne des difficultés pour les projets à long terme, comme traduire les progrès scientifiques en applications utiles.

La transition est essentielle entre les pressions du commerce et des politiciens, à terme souvent court, et les délais plus longs requis pour traduire la recherche axée sur la découverte en applications efficaces. Une collaboration accrue entre la recherche financée par la publicité et les entreprises privées peut aider à traduire la science en applications.

Vu l'importance de la science dans nos vies, comment pouvons-nous prendre les décisions optimales quant à la recherche qu'il faut appuyer? Quels sont les facteurs à considérer lorsqu'on prend ces décisions? Celui que je crois essentiel est le scientifique qui mène la recherche. En science, les grandes découvertes sont généralement liées à des personnes très talentueuses qui réunissent un certain nombre de qualités : elles doivent avoir des connaissances approfondies, être créatrices, comprendre les valeurs de la science et la manière de mener la recherche, être très motivées et efficaces à réaliser ce qu'elles se proposent de faire. Connaître à fond un domaine de la science est essentiel mais doit être lié à une « vision périphérique », une compréhension et une ouverture à l'apport possible des autres sciences.

Une bonne recherche scientifique est une activité créatrice et les scientifiques ont plus de similitudes que ne pourraient l'imaginer ceux qui exercent d'autres activités créatrices, telles que les arts, la rédaction et les médias. Les scientifiques prospèrent grâce à la liberté et les organiser est comme « rassembler des chats ». La liberté de pensée, pour suivre une piste d'enquête pouvant mener à des vérités gênantes et les faire découvrir, est tout à fait essentielle à l'efficacité de la démarche scientifique. Un scientifique dont les pensées sont freinées, qui est dirigé trop étroitement ou qui ne peut échanger librement des idées, ne sera pas efficace.

Les scientifiques doivent respecter les données fiables et reproductibles, une attitude sceptique qui défie l'orthodoxie et leurs propres idées, une aversion pour la falsification ou la sélection des données et un engagement continu dans la quête de la vérité.

Les chercheurs scientifiques doivent être très motivés. Cette motivation émane souvent d'une curiosité insatiable à l'égard de la nature, un désir de savoir comment vont les choses ou comment les diriger de manière à obtenir des résultats précis. Mais d'autres motivations sont aussi importantes : le désir de réaliser le bien public par l'éradication de la maladie, par exemple,

de faire quelque chose d'utile, de créer de la richesse économique ou de devenir célèbre. Mais quelle que soit motivation, elle doit être forte parce que la poursuite de la recherche est longue et difficile.

Vu cet accent sur la primauté des personnes qui mènent la recherche, les décisions devraient être guidées par l'efficacité des chercheurs qui réalisent le projet de recherche. Des progrès tout récents sont le critère d'efficacité le plus utile. Ceux qui viennent de mener une recherche de grande qualité répéteront fort probablement la chose. En prenant les décisions de financer la recherche, l'objectif n'est pas d'appuyer simplement ceux qui formulent des propositions de subvention de bonne qualité mais ceux qui mèneront dans les faits une recherche de bonne qualité. Alors, il faudrait prêter attention au rendement réel plutôt qu'aux activités envisagées.

Visiblement, un tel accent doit être atténué pour ceux qui n'ont que des antécédents limités, tels les chercheurs en début de carrière ou ceux qui ont interrompu la leur. Dans ces cas-là, les entretiens face à face peuvent être très utiles pour déterminer la qualité du chercheur auteur de la demande. Alors, pour prendre de bonnes décisions en matière de financement de la recherche, il faut tabler sur la qualité, la passion et le rendement passé du scientifique qui propose la recherche.

Une question contrariante aujourd'hui encore est celle de savoir à quel point les organismes de financement de la recherche doivent être prescriptifs pour déterminer les domaines de recherche à appuyer. Cette question récurrente se pose à cause des tensions entre les scientifiques qui veulent être libres de décider des projets à réaliser, d'une part, et la société qui soutient la science pas simplement à titre d'activité culturelle qui accroît le savoir, mais qui vise aussi à améliorer le sort de l'humanité par l'atteinte d'objectifs utiles précis.

Alors comment peut-on dissiper cette tension difficile? À mon avis, il faut se poser trois questions : la première est ce qu'on appelle en Grande-Bretagne le principe de Haldane; la seconde est une approche différente quand on examine des programmes visant à atteindre des applications et objectifs précis; et la troisième est un rôle plus imaginatif du leadership scientifique influant sur le financement.

Le principe de Haldane est généralement compris comme signifiant que ce sont les chercheurs et non les politiciens qui devraient décider des projets de recherche précis à appuyer. Les politiciens, informés par des avis de l'extérieur, devraient décider du budget global en science et déterminer les principales priorités, tels les défis particuliers ou les infrastructures clés. Cependant, il ne faudrait pas mêler les politiciens aux décisions touchant

les propositions précises de financement qui devraient être faites par des chercheurs qui se prêtent à l'examen par les pairs.

J'élargirais encore cette opinion en disant, de manière plus générale, que les décisions devraient être prises le plus près possible des chercheurs qui mènent la recherche dans les faits. Les dirigeants des organes de financement de la recherche devraient se concentrer sur les grandes priorités, écartant la tentation de se faire trop prescriptifs et méticuleux dans les recommandations quant aux domaines qui devraient être financés.

Ce que je veux dire peut être illustré par une métaphore tirée de l'exploration géographique. En soutenant une expédition au 19^e siècle, la Royal Geographical Society de Londres pouvait décider qu'elle voulait financer l'exploration de l'intérieur de l'Australie, la source du Nil ou l'Antarctique. Mais elle aurait été malavisée d'être trop méticuleuse dans ses délibérations et de préciser quel ruisseau de l'intérieur, quel lac africain ou quel glacier du pôle Sud devait être le centre de l'attention. Cela devait être laissé à l'explorateur sur le terrain et non à ceux de Londres. Le rôle du bailleur de fonds devrait être de définir la grande zone géographique d'intérêt et de déterminer le meilleur explorateur et la façon adéquate de l'équiper pour qu'il soit le plus efficace possible sur le terrain. En recherche, les bailleurs de fonds devraient se comporter de la même manière et avoir davantage confiance au scientifique explorateur qui mène la recherche et non au comité de Londres.

Cependant, cette démarche doit être modifiée si un programme de recherche est dirigé de manière à atteindre des objectifs précis ou des applications exigeant une attitude plus prescriptive. La recherche axée sur des objectifs peut se faire n'importe où dans le spectre scientifique, le séquençage complet du génome en serait un exemple côté découverte, mais elle tend à être plus courante si l'on pense aux applications par l'application et l'innovation.

Il est nécessaire et utile d'identifier les secteurs près de l'application comme valant la peine d'être appuyés. Cependant, l'identification de ces secteurs devrait englober à la fois ceux qui mènent la recherche et ceux qui veulent utiliser les résultats de la recherche appuyée. Cette attitude plus prescriptive s'applique à la recherche proche de l'application dans tout le spectre, à la fois les activités lucratives qui font marcher l'économie et les autres, non lucratives, comme celles visant à améliorer la santé et à protéger l'environnement.

La troisième question concerne le rôle du leadership scientifique. Si un chef de file en financement de la recherche décide, après avoir été bien conseillé, qu'un domaine particulier de recherche est important et devrait recevoir plus d'appui au lieu de simplement répartir les ressources, il serait utile

d'amorcer un processus d'éducation et d'inspiration des chercheurs qui les motive à travailler dans ce domaine.

Les meneurs en recherche doivent être proactifs, mais ils doivent mettre davantage l'accent sur l'éducation et l'inspiration de la collectivité de la recherche au lieu de s'attacher aux moindres détails du programme de recherche.

Y a-t-il d'autres caractéristiques spéciales concernant la prise des décisions relatives au rapprochement de la science de l'application? La science dans tout le continuum comporte de nombreuses similitudes qui comprennent l'importance d'appuyer des personnes talentueuses ayant la capacité et la passion d'accomplir le travail. Cependant, il est plus probable que les travaux plus près de l'application soient multidisciplinaires et puissent exiger un plus grand travail d'équipe, couvrant non seulement les disciplines plus scientifiques mais aussi les activités étrangères à la science, dont les finances, l'analyse des marchés et le droit, par exemple. Il faut s'efforcer d'amener des personnes d'horizons aussi variés à bien travailler ensemble et veiller à favoriser le respect mutuel pour éliminer les limites qui les séparent.

On favoriserait cela s'il y avait une perméabilité beaucoup plus grande entre les secteurs qui encouragent le transfert plus libre à la fois des idées et des gens. Nous devons atténuer ces limites. Il existe trop de barrières et de silos empêchant le libre transfert et favorisant la suspicion et les gens mêmes qui doivent collaborer de très près. L'un des problèmes est que l'élargissement des connaissances a mené à la spécialisation, rendant plus difficiles les interactions entre différents scientifiques, l'industrie, les services au public et d'autres professions. Voici un message clé : la promotion de l'application des connaissances et de l'innovation oblige à abaisser les limites et à une bonne perméabilité entre les secteurs.

Il est beaucoup question de la vallée de la mort, de l'écart entre la génération de nouvelles connaissances et de l'application de ce savoir notamment à la commercialisation. Généralement, la discussion porte essentiellement sur le soutien à assurer à la recherche pour combler cet écart, mais il faut aussi veiller à pousser des têtes de pont plus avant dans la vallée. Un problème peut se poser si l'on tente d'appliquer les connaissances trop tôt, avant que le savoir soit suffisamment fiable et complet, spécialement dans les biosciences étant donné la complexité des organismes vivants. Hâter l'application fait courir le risque de s'y perdre. Une tête de pont plus solide doit être érigée, comprenant un corpus de connaissances plus étendu et sûr dans le domaine d'intérêt avant que l'on tente de franchir la vallée de la mort. De même, la tête

de pont doit être prolongée de l'autre côté et il faut multiplier les investissements de l'industrie dans la recherche visant à tirer de nouvelles connaissances de l'autre côté de la vallée. Sans la capacité et le savoir de recherche dans l'industrie, il sera difficile de reconstruire la vallée de la mort.

Je veux mettre certaines de ces idées en pratique au nouvel institut Francis Crick que l'on construit à Londres, près de la gare de Saint-Pancras. Lorsqu'il ouvrira, en 2016, l'Institut logera 1,500 les scientifiques dans l'un des plus gros immeubles du monde abritant des laboratoires biomédicaux. Ce ne sera pas uniquement le lieu d'expériences scientifiques, mais aussi un endroit où mener des expériences comme cela se fait en science. À titre de directeur de l'Institut, je veux créer une pépinière culturelle et économique d'idées et d'applications scientifiques, faire des percées extraordinaires améliorant notre santé et stimuler notre économie.

Je ne veux pas que les scientifiques restent dans leurs laboratoires tout le temps, mais qu'ils se mêlent aux plus grands esprits de l'industrie, de la cité, des services au public et des médias, pour faire jaillir de nouvelles idées afin que la science profite à tous. Ce sera un lieu sans départements ni hiérarchies limitatives, les scientifiques étant libres de mettre en œuvre leurs propres idées créatrices dans un immeuble très interactif et ouvert : la science sans limite. Si cela sent un peu l'anarchie, c'est que ce sera un peu comme l'anarchie. C'est souvent dans des conditions embrouillées et pénibles que se manifeste la plus grande créativité. Rappelez-vous Harry Lime qui a dit, dans *Le troisième homme* :

En Italie, sous les Borgia, pendant trente ans, il y a eu la guerre, la terreur, des meurtres et des assassinats : ont suivi Michel-Ange, Léonard de Vinci et la Renaissance. En Suisse, on a eu l'amour fraternel – et 500 années de démocratie et de paix, et qu'est-ce que cela a donné? Le coucou!

Si nous voulons que la science nous procure tout cela, nous devons avoir la vision pour réussir. Nous devons promouvoir une recherche créative d'excellente qualité, axée sur la découverte, et capter efficacement les découvertes si elles peuvent faire du bien à la société. Si nous comprenons bien cela, c'est toute notre société qui en profitera. Un nouveau pacte entre la science et la société, une nouvelle illumination s'impose pour réaliser toutes ces choses. Favoriser, chérir et promouvoir notre science au profit de l'humanité.

Sir Paul Nurse, Directeur et président, The Francis Crick Institute (Royaume-Uni), Président sortant, The Royal Society, Londres

Paul Nurse est un généticien et biologiste cellulaire qui, avec la levure comme organisme modèle, montre la façon de contrôler le cycle des cellules eucaryotes et de déterminer la morphologie et les dimensions cellulaires. Ses travaux sont particulièrement pertinents en biologie du cancer. Il est président sortant de la Royal Society et directeur du Francis Crick Institute à Londres. Il sera aussi président de Cancer Research (Royaume-Uni) et recteur de l'Université Rockefeller (New York) 2003-2011. En 2001, il est co-lauréat du Prix Nobel de physiologie ou médecine et se voit décerner les prix Albert Lasker et Gairdner ainsi que les Royal and Copley Medals de la Royal Society. Sir Paul est fait chevalier en 1999 et reçoit la Légion d'honneur en 2003. The Francis Crick Institute est un consortium des six organisations scientifiques et universitaires ayant le plus de succès au Royaume-Uni, logées dans des installations uniques. Sir Paul a charge de mettre en oeuvre sa vision scientifique et sa stratégie de recherche. Il est un défenseur aguerri du bien public et une personnalité de la télévision, apparaissant souvent à la BBC, à l'émission Charlie Rose de la PBS et dans la presse écrite. Sir Paul incite la prochaine génération de scientifiques à laisser libre cours à leur curiosité, source de la découverte

11^e Conférence

**LES CELLULES SOUCHES
ET L'ÉDITION GÉNIQUE :
DÉFIS ÉTHIQUES
TOUCHANT LA SANTÉ
HUMAINE**

JANET ROSSANT

Résumé

L'étude du développement embryonnaire de la souris nous a fourni nombre d'enseignements importants sur les mécanismes moléculaires de la différenciation cellulaire et tissulaire et a permis de cerner des voies dont le dérèglement peut mener à des malformations congénitales et à des maladies. Ces travaux ont aussi permis d'isoler des cellules souches ayant la possibilité de reproduire tous les types de cellules dans les cellules souches embryonnaires pluripotentes du corps. À la suite de l'isolement des premières cellules souches embryonnaires humaines (CSEh), en 1998, on a tôt fait d'appliquer les découvertes de la biologie du développement pour amener la différenciation des cellules souches en types de cellules capables de traiter de nombreuses maladies dégénératives. Les premiers essais cliniques de produits dérivés des CSEh sont maintenant en cours. Cependant, les CSEh étaient controversées sur le plan éthique parce qu'elles étaient prélevées sur des embryons humains aux premiers stades de leur développement. La création et la destruction d'embryons aux fins de la recherche et la culture élargie d'embryons avec des visions de « bébés-éprouvettes » ont déjà suscité des craintes, tout comme le clonage d'êtres humains, l'élaboration de chimères animales-humaines, de la modification génétique de l'embryon humain. Au Canada, ces préoccupations ont joué un rôle de premier plan dans la rédaction de la Loi sur la procréation assistée de 2004, qui frappe d'interdiction pénale de nombreux volets de la recherche sur les embryons humains. De récents progrès scientifiques ont relancé nombre de ces débats éthiques. Il serait peut-être temps, à mon sens, de rouvrir le débat public sur la réglementation entourant la recherche ayant trait aux cellules souches humaines et à la manipulation des gènes au Canada.

Henry Friesen et son apport à la recherche en santé

C'est un véritable honneur de recevoir le Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen 2016, ainsi nommé en reconnaissance de l'un des véritables héros de la recherche biomédicale au Canada, le D^r Henry Friesen. Le D^r Friesen a eu une longue et illustre carrière à titre tant de chercheur que d'administrateur en science. Pour de nombreux jeunes scientifiques d'aujourd'hui, il est probablement mieux connu comme directeur du Conseil de recherches médicales et architecte de la transformation de celui-ci en In-

stituts de recherche en santé du Canada en 2000. Pour moi, Henry a cependant été avant tout l'endocrinologue qui a fait la découverte fondamentale de la prolactine humaine, hormone qui règle la lactation. Pourquoi cela m'a-t-il particulièrement intéressé? Parce qu'il s'avère qu'il y a diverses hormones liées à la prolactine humaine, les lactogènes placentaires, qui jouent des rôles fort importants dans le développement du placenta et son interaction avec le milieu utérin maternel. Les collègues de laboratoire d'Henry ont cloné certains de ces gènes sur des rats et se sont soudain retrouvés biologistes du placenta. Je me souviens de plusieurs conversations intéressantes avec Henry à cette époque-là. Je le tiens encore comme un facteur clé pour ce qui est de démontrer l'importance de la famille de gènes de la prolactine dans toutes ses différentes manifestations.

L'étude de l'embryon de la souris - fascination de toute une carrière

Depuis le début de ma carrière, je suis fasciné par le blastocyste - premier stade de la croissance de la souris ou de l'être humain qui permet de distinguer différents types de cellules. Le blastocyste, qui a la taille d'un grain de poussière, compte environ 100 cellules qui sont de trois types seulement. Il a une couche extérieure unique de cellules épithéliales, appelée trophectoderme, qui pompe du liquide dans une cavité appelée blastocèle. À une extrémité du blastocèle, massé contre le trophectoderme, on retrouve un groupe compact de cellules appelé masse cellulaire interne. La masse cellulaire interne (MCI) même se divise en deux types de cellules, une couche d'endoblaste primaire à la surface du blastocèle, englobant un groupe de cellules appelé épiblaste. Dès le début de ma carrière à titre d'étudiant diplômé auprès de Richard Gardner à Cambridge et à Oxford, j'ai pris part à certaines des études fondamentales qui ont démontré que ces trois types de cellules ont des rôles tout à fait distincts dans la croissance ultérieure (Rossant, 1987). Notamment, le trophectoderme donne naissance à la plupart des cellules du placenta ultérieur, organe clé qui permet au fœtus de mammifère de survivre dans l'utérus et de se faire nourrir par sa mère. L'endoblaste primaire fabrique aussi des cellules pour soutenir le fœtus : ce ne sont que les cellules de l'épiblaste qui donnent naissance au fœtus même et donc à la souris ou à l'être humain vivant à la naissance. Cette capacité de l'épiblaste à générer tous les types de cellules du corps, mais non les cellules du placenta, a amené à le qualifier de pluripotent et non de totipotent. Cette différence sémantique entre pluripotence (fabrication de nombreux types de cellules) et totipotence (fabrication de tous les types de cellules) demeure un élément clé

de la définition des différents types de cellules souches qu'on peut prélever sur les blastocystes et d'autres sources.

Un outil technique clé pour explorer la spécialisation des cellules du blastocyste de souris a été la génération de souris chimériques dans lesquelles différents types de cellules sont injectées au blastocyste et leur diversité ultérieure suivie grâce à la visualisation des marqueurs génétiques. Ces embryons sont dits chimériques, en référence à la chimère mythique, animal au corps de lion et à tête et queue de chèvre (ou des variantes de ce thème). Une chimère expérimentale est donc un animal qui est un amalgame de cellules de deux organismes différents ou plus. Elle peut être faite à partir d'individus génétiquement différents d'une même espèce ou, selon une meilleure approximation de la bête mythique, de différentes espèces, comme on le verra plus loin. Lorsque nous avons injecté des cellules d'épiblaste génétiquement marquées à un blastocyste hôte, elles se sont intégrées dans la MCI et ont contribué à tous les types de cellules de la chimère qui en a résulté (Gardner et Rossant, 1979), dont les cellules germinales qui font les ovules et le sperme, mais non au placenta, assurant ainsi la pluripotence de ces cellules.

Dans le cours normal de son développement, le blastocyste se fixe à la muqueuse de l'utérus, les cellules du trophoctoderme l'envahissent et commencent à former le placenta. Les cellules de l'épiblaste subissent un processus appelé gastrulation où se forment de nouvelles couches de cellules qui donnent naissance au système nerveux, à la peau, à l'intestin et à tous les organes qui interviennent. Tous ces événements surviennent aux premiers jours du développement de la souris et, chez l'embryon humain, dans la quinzaine. Cela signifie que le créneau permettant d'identifier et d'étudier les cellules pleinement pluripotentes est très limité. Le blastocyste est donc un élément très utile pour comprendre et explorer des idées sur les processus fondamentaux de la spécification hâtive de la diversité cellulaire et cerner ce que signifie être pluripotent (Posfai et al., 2014).

Du blastocyste aux cellules souches

Avant que les embryologistes expérimentaux aient décrit entièrement les événements de spécialisation du blastocyste de souris, les travaux de Leroy Stevens (Stevens, 1967) et de Barry Pierce (Pierce et Dixon, 1959) sur les rares tumeurs des cellules germinales, appelées tératocarcinomes, avaient indiqué une autre source possible de cellules pluripotentes. Les tératocarcinomes sont d'étranges tumeurs qui contiennent souvent de nombreux types différents de cellules spécialisées, dont parfois celles de cheveux, de dents et

de la peau. Les formes malignes contiennent aussi un type de cellules non différenciées, les cellules de carcinome embryonnaire (CE). On avait proposé qu'elles soient les cellules souches pluripotentes de la tumeur, donnant naissance à tous les autres types de cellules observées. En 1964, une expérience sentinelle de Kleinsmith et Pierce (Kleinsmith et Pierce, 1964) a montré que la transplantation d'une seule cellule de CE pouvait récapituler la tumeur toute entière, démontrant ainsi la nature de cellules souches de la cellule de CE. C'était d'ailleurs la toute première démonstration de l'existence d'une cellule souche cancéreuse, précédant de plus de 30 ans les travaux de John Dick sur les cellules souches leucémiques.

Gail Martin et Martin Evans (Martin et Evans, 1974), ainsi que Beatrice Mintz, (Cronmiller et Mintz, 1978) ont pu isoler des lignées de cellules souches, stables et autorenouvelantes, de tératocarcinomes de souris et montrer qu'elles pouvaient former certains tissus apparemment normaux si on les injectait à des blastocystes de souris (Dewey et al., 1977; Papaioannou et al., 1978). Cela donne à penser que les cellules de CE pourraient être en fait des versions transformées de l'épiblaste de souris normale. Cependant, toutes les lignées de cellules de CE étaient anormalement caryotypées et ont souvent généré de nouvelles tumeurs dans les animaux chimériques qui en résultaient. Ces cellules de CE ayant une morphologie semblable à celle des cellules d'épiblastes, il était naturel de demander ensuite s'il était possible de prélever directement de l'épiblaste du blastocyste des lignées de cellules souches pluripotentes permanentes, évitant ainsi les problèmes de cancérogénicité. De nombreux laboratoires (dont le mien!) ont essayé et échoué, mais en 1981 Evans et Kaufman (Evans et Kaufman, 1981) à Cambridge et Gail Martin (Martin, 1981) à San Francisco ont fait état à titre autonome des conditions de culture qui leur ont permis d'isoler des cellules souches non différenciées des blastocystes de souris. Ces lignées de cellules, appelées cellules souches embryonnaires (CSE), ont pu former des types de cellules multiples en culture lorsqu'on éliminait les facteurs qui maintiennent l'état des cellules souches. Elles pouvaient également contribuer à des types de cellules multiples, dont les cellules germinales, dans les chimères auxquelles étaient injectés des blastocystes.

Le développement des cellules SE de souris, combiné à la conception d'une technologie permettant des mutations ciblées dans le génome (Doetschman et al., 1988; Thomas et Capecchi, 1987), par Smithies et Capecchi, a amorcé en génétique de la souris une révolution qui fait encore écho de nos jours. Nous pouvons désormais manipuler à volonté les gènes de cellules SE, sélectionner les bonnes cellules contenant la mutation voulue, puis les injecter

aux blastocystes et les laisser porter la mutation dans les cellules germinales pour faire des souris mutantes. Dans le domaine, cela a permis d'investiguer la fonction des gènes du développement, d'explorer de nouvelles voies génétiques et métaboliques et de faire des modèles murins de maladies humaines en nombres sans précédent. Des chercheurs de Toronto ont été parmi les premiers dans cette quête et le Toronto Centre for Phenogenomics continue de représenter le Canada dans les efforts mondiaux pour muter et étudier la fonction de chaque gène dans le génome de la souris - International Mouse Phenotyping Consortium - <http://www.mousephenotype.org/>.

Des cellules SE de souris aux cellules souches pluripotentes humaines

Même si les cellules SE de souris pouvaient contribuer à de multiples organes si on leur fournissait des cellules hôtes pour les soutenir dans une chimère, il n'était pas clair si les cellules souches cultivées pendant de nombreuses générations en boîte de Pétri pourraient vraiment demeurer normales et générer des souris viables. Dans une collaboration fertile avec Andras Nagy, nous avons montré pour la première fois en 1993 que les cellules SE de souris pourraient générer une souris complète et viable (Nagy et al., 1993), ce pourquoi nous avons eu recours à un petit stratagème génétique. Sachant que les cellules SE se comportent comme des cellules d'épiblaste et ne forment pas de placenta, nous les avons mélangées à des embryons de souris modifiés de façon à pouvoir donner un placenta mais pas de tissus dans l'embryon. Ce dosage de complémentation a fourni des cellules SE ayant le soutien placentaire requis pour subsister et générer des souris viables qui pourraient s'accoupler et survivre pendant une durée de vie normale. Les cellules SE ne sont donc pas anormales, même après de nombreux passages en culture. Cette constatation a été essentielle à l'idée naissante d'essayer de générer des cellules SE humaines comme source inépuisable de cellules pouvant servir à générer différents types de cellules pour traiter les maladies dégénératives ou les blessures graves. Confiant que ces lignées de cellules pourraient demeurer normales si elles sont formées en grand nombre, leur fabrication est clé pour le succès des traitements à base de cellules souches.

Ce n'est qu'en 1998 que James Thomson a, le premier, prélevé les cellules SE humaines des blastocystes humains (Thomson et al., 1998). Lui et d'autres ont vite démontré la stabilité de ces cellules dans une culture à long terme et montré qu'ils pourraient générer de nombreux types de cellules intéressantes en culture. Leurs travaux ont été accueillis avec un vif enthousiasme à cause du potentiel de génération de cellules, comme celles des îlots pancréatiques, pour traiter le diabète, de neurones dopaminergiques pour

traiter la maladie de Parkinson, de cellules du myocarde pour traiter la cardiopathie, etc. Ils ont aussi soulevé de vives préoccupations éthiques de par le monde, cependant, et ont été très controversés. Le principal motif de crainte avait trait à l'utilisation d'embryons humains pour générer des lignées de cellules. Dans presque tous les cas, des lignées de cellules SE humaines ont été générées dans le monde entier à partir d'embryons créés par la fécondation in vitro (FIV), dont on n'avait plus besoin pour les traitements de la fertilité. Après un consentement éclairé suffisant des donneuses, ces embryons peuvent être donnés pour la recherche, dont la production de cellules souches. La réaction de la société face à l'acceptabilité de cette recherche s'inspire de diverses traditions d'ordre éthique, moral et religieux dans différents pays. Aux yeux de certains, l'embryon humain est un être au statut moral complet, avec un droit inaliénable à la vie, dès qu'il est conçu. Dans cette optique, l'utilisation d'embryons humains à quelque fin de recherche que ce soit est moralement inacceptable. D'autres estiment que l'embryon humain à ses débuts est une collection de cellules, que son statut moral équivaut à celui de toute autre cellule du corps. Un moyen terme confère à l'embryon humain un statut moral spécial en raison de son potentiel unique de générer un être humain. Dans cette optique, l'embryon humain n'a ni le plein statut moral d'une personne, ni un droit absolu la vie. Il a un droit à la protection, qui n'est toutefois pas absolu, et l'on peut y déroger, par exemple en raison d'un important avantage possible pour d'autres humains et pour l'ensemble de la société. Cette dernière opinion tient également compte du fait que de nombreux embryons humains sont générés par la FIV, congelés et jamais utilisés à des fins de reproduction.

Le cadre législatif canadien de la recherche sur les cellules souches et sur les embryons humains

Le Canada n'a pas échappé au débat éthique entourant les cellules souches embryonnaires humaines. Les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) ont été proactifs en chargeant un groupe de travail, sous ma présidence, d'élaborer des lignes directrices pour la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines au Canada. Ce groupe a présenté en 2002 son rapport contenant des lignes directrices et recommandant que tous les travaux sur les CSEh au Canada soient revus par le Comité de surveillance de la recherche sur les cellules souches (CSRCS). Ce comité et ses lignes directrices, modifiées à plusieurs reprises, sont toujours en place aujourd'hui et intégrés à l'Énoncé de politique des trois conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains. Ce processus de contrôle a bien servi la

collectivité canadienne sur les cellules souches dans la recherche de base sur les lignées actuelles de CSEh et la génération éthique de nouvelles lignées. Cependant, les lignes directrices contiennent bien certaines restrictions qui pourraient causer problème, car la recherche sur les cellules souches passe à des modèles précliniques.

Pendant cette période, le Parlement canadien a également participé activement au débat éthique entourant les cellules souches et la recherche sur les embryons humains, en élaborant une loi visant à réglementer tous les types de technologies reproductives humaines, dont la FIV, la maternité de substitution, le don de gamètes et, soit dit en passant, la recherche sur les embryons humains. Les rédacteurs de cette mesure, ainsi que les divers comités de la Chambre qui l'ont étudiée à titre de projet, ont beaucoup consulté les chercheurs, éthiciens, avocats, représentants des patients et différents groupes religieux afin d'en venir à un consensus raisonnable qui serait acceptable en contexte canadien. Le projet de loi qui en est issu a été adopté en 2004 sous le titre de Loi sur la procréation assistée. Quant à la recherche sur les CSEh, cette loi permettait d'utiliser des embryons humains pour la recherche, dont la production de cellules souches, dans la mesure où l'on respectait les mécanismes de contrôle institués par les IRSC. Il a aussi été proposé de créer un organe de contrôle de la réglementation qui élaborerait et ferait respecter la réglementation des traitements de la stérilité, quels qu'ils soient, dans tout le Canada. La Cour suprême a abrogé ce rôle de contrôle parce qu'il empiétait sur la compétence des provinces en matière de prestation des soins de santé. Cependant, plusieurs alinéas de la Loi qui avaient trait à la recherche sur les embryons humains sont encore en vigueur et peuvent infléchir les orientations futures de la recherche.

Les interdictions les plus pertinentes sont celles prévues au paragraphe 5(1) de la Loi (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/legislation/reprod/research-recherche-fra.php>), que voici :

[N]ul ne peut, sciemment :

- a) *créer un clone humain par quelque technique que ce soit, ou le transplanter dans un être humain, une autre forme de vie ou un dispositif artificiel;*
- b) *créer un embryon in vitro à des fins autres que la création d'un être humain ou que l'apprentissage ou l'amélioration des techniques de procréation assistée;*
- c) *dans l'intention de créer un être humain, créer un embryon à partir de tout ou partie d'une cellule prélevée sur un embryon ou un fœtus ou le*

- transplanter dans un être humain;*
- d) *conserver un embryon en dehors du corps d'une personne de sexe féminin après le quatorzième jour de développement suivant la fécondation ou la création, compte non tenu de toute période au cours de laquelle son développement est suspendu;*
 - e) *dans l'intention de créer un être humain, accomplir un acte ou fournir, prescrire ou administrer quelque chose pour obtenir -- ou augmenter les chances d'obtenir -- un embryon d'un sexe déterminé ou pour identifier le sexe d'un embryon in vitro, sauf pour prévenir, diagnostiquer ou traiter des maladies ou des anomalies liées au sexe;*
 - f) *modifier le génome d'une cellule d'un être humain ou d'un embryon in vitro de manière à rendre la modification transmissible aux descendants;*
 - g) *transplanter l'ovule, le spermatozoïde, l'embryon ou le fœtus d'une autre forme de vie dans un être humain;*
 - h) *dans l'intention de créer un être humain, utiliser du matériel reproductif humain ou un embryon in vitro qui est ou a été transplanté dans un individu d'une autre forme de vie;*
 - i) *créer une chimère ou la transplanter dans un être humain ou dans un individu d'une autre forme de vie;*
 - j) *créer un hybride en vue de la reproduction ou transplanter un hybride dans un être humain ou dans un individu d'une autre forme de vie.*

Cet ensemble assez complet d'interdictions est adopté en droit pénal. Toute personne déclarée coupable en vertu de la loi est passible d'une amende maximale de 500 000 \$ ou d'un emprisonnement maximal de dix ans, ou ces deux peines. À ma connaissance, il n'y a eu aucune mise en accusation en vertu de la Loi. On a souvent dit que le recours au droit pénal est un instrument massue pour traiter de ces questions éthiques et sociales complexes. Les définitions deviennent tout à fait essentielles dans les tentatives pour interpréter ce que signifie chaque alinéa. Santé Canada offre de l'aide à cet égard, mais il demeure de profondes incertitudes quant à ce qui est possible ou non en vertu de la Loi. Comme je tenterai de l'expliquer dans la partie suivante, une loi adoptée en 2004 ne peut vraiment pas valoir pour la recherche actuelle, et encore moins être assez souple pour faire face aux progrès futurs.

Les percées de la recherche d'aujourd'hui et la Loi sur la procréation assistée

Interdiction du clonage

Il est instructif d'essayer d'interpréter quelques-unes des interdictions de la Loi et leur portée réelle sur la recherche au Canada, d'après les connaissances scientifiques actuelles. La première interdiction, 5(1)a) *créer un clone humain par quelque technique que ce soit, ou le transplanter dans un être humain, une autre forme de vie ou un dispositif artificiel*, est controversée depuis longtemps au sein de la collectivité de la recherche parce qu'elle frappe à la fois les fins de reproduction et du clonage dit thérapeutique. La technique de transplantation du noyau, contenant l'ADN d'une cellule adulte dans un ovule dont le propre matériel génétique a été enlevé, a d'abord été mise au point chez les grenouilles dans les années 60 et 70 par John Gurdon - mon mentor de premier cycle. Cependant, fait le plus connu, la technique a été utilisée en 1996 pour cloner la brebis Dolly, premier mammifère vivant à voir le jour par le clonage (Campbell et al., 1996). Cela a soulevé une autre tempête de protestations éthiques au moment où le monde débattait de questions morales entourant la génération d'humains clonés - pratique largement condamnée et interdite. Dans le contexte des cellules souches, cependant, on s'intéressait à produire des lignées de CSEh compatibles avec le patient en médecine régénérative. Cela pourrait se faire en transférant le noyau d'une cellule somatique pour générer des blastocystes clonés qui serviraient alors à générer des cellules souches. Le droit canadien interdit expressément cette pratique, rendant illégale toute tentative de transfert de noyau dans un ovule humain. Le développement et l'amélioration de la technologie du transfert de noyau dans d'autres pays ont permis de générer des cellules SE humaines après le transfert du noyau d'une cellule somatique (Wolf et al., 2016) et ont aussi fourni la technologie de base pour traiter les maladies mitochondriales (qui seront examinées plus loin). Les scientifiques canadiens n'ont pas eu part à ces avancées.

Il n'est pas exagéré de dire, cependant, que l'adoption des lignées de cellules souches transférées de noyaux de cellules somatiques ne s'est pas répandue, car la découverte des cellules souches pluripotentes induites (CSPI), par Shinya Yamanaka, a révolutionné toute l'approche de la fabrication de lignées de cellules souches compatibles avec le patient. Tout d'abord chez les souris en 2006 (Takahashi et Yamanaka, 2006) et peu de temps après chez les êtres humains (Takahashi et al., 2007; Yu et al., 2007), on a démontré que l'activation de l'expression de quelques gènes clés dans des cellules adultes pouvait ramener en arrière et reprogrammer les cellules à la pluripotence. Cela a ouvert de nouvelles perspectives pour modéliser les maladies

humaines en boîte de Pétri, vérifier la toxicité de médicaments à l'égard de cibles propres aux patients, rendre les cellules compatibles à la transplantation chez les patients, et explorer simplement la biologie et la maladie humaines de façons nouvelles et stimulantes. Pour leurs travaux sur la reprogrammation du génome adulte, les D^{rs} Gurdon et Yamanaka ont partagé le prix Nobel de médecine en 2012. Les CSPI ont aussi infléchi le débat éthique entourant les CSEh et le clonage, car la génération de CSPI ne fait pas appel directement aux embryons humains. Cependant, les recherches se poursuivent à la fois sur les CSEh et sur les CSPI, et les premiers essais effectués sur des humains à l'aide de cellules prélevées de chacune de ces sources de cellules sont maintenant en cours.

Modification génique des cellules germinales

Dès les premiers pas de la génération de souris transgéniques et la modification génique des cellules germinales au moyen de cellules SE de souris, la possibilité de manipuler génétiquement des embryons humains de façon à modifier le matériel génétique de générations futures a toujours été à l'horizon. Cependant, la modification génique n'a jamais été vraiment assez efficace pour être un facteur sérieux dans l'application aux êtres humains. En dépit de cette réalité, nous n'en voyons pas moins l'interdiction suivante :

- f) *nul ne peut, sciemment, modifier le génome d'une cellule d'un être humain ou d'un embryon in vitro de manière à rendre la modification transmissible aux descendants.*

Cette interdiction comprend le génome nucléaire et s'étend à toute modification qui remplacerait les mitochondries, sources de l'énergie des cellules, car elles contiennent aussi du matériel génétique. Depuis peu, on s'intéresse davantage à utiliser la technologie du transfert de noyau pour générer des bébés dits à trois parents. Selon cette approche, le noyau est retiré d'un ovule de la mère portant des mitochondries défectueuses, susceptibles de rendre le bébé malade. Ce noyau est placé dans l'ovule énucléé d'une donneuse ayant des mitochondries saines, alors fécondé par le sperme du mari (Kang et al., 2016). La presse a fait écho du premier bébé né au Mexique selon cette méthode et le Royaume-Uni a approuvé en principe l'application de la technique en clinique. Elle est expressément interdite au Canada.

Le même alinéa interdit aussi toute tentative de générer des modifications de cellules germinales dans le génome de l'embryon pendant sa croissance même en vue de guérir une maladie génétique. La question globale de la manipulation génique des cellules germinales est revenue à l'avant-

plan du débat public de par le monde grâce à une autre percée marquante : l'élaboration de la manipulation des gènes par CRISPR-Cas (Doudna et Charpentier, 2014). Cette technologie fantastique se fonde sur un système de nucléases à séquence spécifique emprunté aux bactéries, qui utilise un acide ribonucléique de guidage bref pour s'attacher à des sites dans le génome et couper l'ADN à des sites très particuliers. Les gènes peuvent être mutés, réparés ou modifiés de façon extrêmement efficace et efficiente dans nombre d'organismes différents, de bactéries vers des plantes ou des animaux. La manipulation de gènes passe déjà en clinique à des applications de thérapie génique somatique, dont la réactivation de l'hémoglobine foétale pour traiter la drépanocytose ou la thalassémie β , et la prévention de l'infection à VIH par l'édition du récepteur du VIH dans les cellules T des patients. L'efficacité de la technologie est telle que la possibilité d'édition des cellules germinales n'est plus un rêve fou. De sérieux débats ont eu lieu à la National Academy of Sciences aux États-Unis, à la Royal Society de Londres et dans d'autres grandes sociétés savantes. À ce jour, le consensus de la plupart de ces rapports est que la manipulation des gènes d'embryons humains pourrait être considérée comme un outil de recherche pour étudier le développement embryonnaire en culture, mais qu'il est encore trop tôt pour songer à une application donnant un bébé génétiquement modifié, quoiqu'on ait déjà approuvé des essais menés en Chine et faisant appel à la modification de cellules humaines CRISPR pour traiter le cancer <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02793856?term=crispr&rank=4>.

Cependant, une fois les questions de sécurité et d'efficacité résolues, ce qui ne manquera pas, la plupart des groupes se sont refusés à proposer une interdiction complète en toutes circonstances. La manipulation des gènes pour soustraire une maladie génétique dans une famille est généralement considérée comme plus acceptable que des améliorations génétiques, donnant des « bébés sur mesure ». Cependant, il n'est pas facile de déterminer la façon de réglementer l'application de la manipulation des gènes et de définir les limites acceptables. Telle quelle, la législation canadienne ne fait pas de distinction entre la prévention de la maladie et les améliorations génétiques - toute manipulation génique des cellules germinales est interdite. Et, selon le libellé de l'alinéa, il n'est pas clair si les Canadiens seraient autorisés à employer des méthodes de manipulation de gènes pour la recherche au stade initial du développement du blastocyste humain. Deux groupes, l'un au Royaume-Uni et l'autre en Suède, mènent actuellement de telles études pour essayer de trouver si les voies contrôlant la formation de blastocystes de souris sont identiques ou différentes de celles de l'être humain. Cela importe

vraiment pour comprendre les causes d'une perte de grossesse précoce chez les êtres humains, ainsi que l'amélioration de la FIV et la production de cellules souches pluripotentes humaines.

L'étude du développement d'un être humain in vitro

Nul ne peut, sciemment :

- a) conserver un embryon en dehors du corps d'une personne de sexe féminin après le quatorzième jour de développement suivant la fécondation ou la création, compte non tenu de toute période au cours de laquelle son développement est suspendu[.]*

Dès les toutes premières avancées de la FIV au Royaume-Uni dans les années 70, on craignait toujours que les embryons soient cultivés in vitro jusqu'au moment d'avoir des caractères humains nets, suscitant une crainte d'ordre moral. Dans bien des pays, cela a mené à la règle des « 14 jours », selon laquelle aucun embryon humain ne peut être maintenu intact au-delà de 14 jours en culture, et/ou au moment de la gastrulation, selon la première de ces éventualités. La limite de 14 jours est quelque peu arbitraire. Cependant, c'est près du moment de la croissance humaine normale où l'embryon ne peut plus subir de jumelage et peut donc être considéré comme ayant une identité unique. C'est également le moment où apparaissent les premiers signes de cellules vouées à former le système nerveux. C'est une règle qui a résisté à l'épreuve du temps dans bien des pays, dont le Canada, et qui est toutefois remise en question actuellement, car des systèmes de culture permettent une croissance plus longue des embryons humains en culture, peut-être jusqu'au moment de la gastrulation et un peu au-delà (Deglincerti et al., 2016; Shahbazi et al., 2016). Permettre de prolonger brièvement la limite de 14 jours offrirait de nouvelles perspectives précieuses sur les premiers stades de formation des tissus dans l'embryon humain, inaccessibles autrement. Une prolongation n'ouvrirait pas la porte aux « bébés-éprouvettes » mais un créneau sans précédent dans les stades précoces du développement de l'être humain.

Au moment même où la culture d'embryons humains prenait de l'ampleur, d'autres chercheurs ont abordé le processus de la gastrulation sous un autre angle, soit les cellules SE. La culture des CSEh dans des cultures microstructurées a permis d'établir des échantillons organisés de cellules en 2-D qui imitent de nombreuses associations de cellules structurées observées lors de la gastrulation (Warmflash et al., 2014). Ces cellules dites « gastruloïdes » sont des outils prometteurs pour étudier la formation de

modèles précoces mais ne démontrent pas à ce moment-ci de véritables propriétés nouvelles laissant entrevoir le potentiel humain. L'avenir pourrait cependant faire évoluer cette optique. Comment le droit canadien verrait-il les « gastruloïdes » humaines qui se sont organisées en entités montrant les nouvelles propriétés humaines? Le droit canadien et étranger est muet à cet égard.

Les chimères inter-espèces et la loi

Dans le système de la souris, le test par excellence de la pluripotence est la possibilité d'un apport des cellules aux tissus de la souris après injection dans le blastocyste, ou même de façon plus rigoureuse, dans la souris entière après complémentation tétraploïde. Ce test n'est sûrement pas acceptable sur le plan éthique puisqu'on utilise des CSEh et des blastocystes humains. La loi canadienne est claire à cet égard :

i) *Nul ne peut, sciemment, créer une chimère ou la transplanter dans un être humain ou dans un individu d'une autre forme de vie.*

Le libellé de l'alinéa est quelque peu vague toutefois, quant à la possibilité de générer des chimères inter-espèces dans lesquelles les cellules SE humaines pourraient être insérées dans des embryons d'animaux pour tester leur potentiel. Les Lignes directrices des IRSC, cependant, sont sans équivoque. L'alinéa 12.10 2f/g interdit :

« les recherches où des cellules souches embryonnaires, des cellules souches germinales embryonnaires, des cellules souches pluripotentes induites ou d'autres cellules humaines qui sont susceptibles d'être pluripotentes sont combinées avec un embryon non humain; ou un fœtus non humain ».

L'émergence de caractères humains dans ces chimères inter-espèces suscite des préoccupations au sujet de la santé humaine, en particulier si les cellules humaines envahissent d'importantes parties du cerveau, mais on note de réels progrès qui pourraient découler de chimères humaines inter-espèces. Hiro Nakeuchi a montré en laboratoire qu'il est possible de générer un pancréas de rat dans une souris en injectant des cellules SE de rats aux blastocystes d'une lignée de souris mutantes sans pancréas (Kobayashi et al., 2010). On y propose de tester si une approche semblable utilisant des CSEh et des porcs sans pancréas pourrait générer des pancréas humains susceptibles d'être transplantés à des patients diabétiques (Matsunari et al., 2013). Il y a de nombreux obstacles à surmonter avant que cette approche soit cliniquement acceptable, mais l'idée générale est attrayante. Ces travaux et d'autres essais précliniques de thérapies émanant de cellules souches d'animaux à naître sont tout à fait interdits au Canada, ce qui pourrait désavantager les scientifiques et patients canadiens sur le plan international.

Conclusions

Depuis une trentaine d'années, la science des cellules souches, des embryons et des cellules germinales a permis de comprendre beaucoup mieux la croissance de notre organisme; l'addition des chimères et maintenant de l'édition génique font que les choses vont bon train. Cependant, les implications sur le plan éthique et juridique et sur celui de la politique publique sont à la traîne, notamment au Canada. Il est urgent d'engager un vaste éventail d'intervenants, dont les patients, le public et les décideurs, à examiner et débattre les issues éthiques, juridiques et sociales évolutives des nouvelles techniques sur la procréation assistée, le traitement et la prévention des maladies.

Remerciements

Les travaux menés dans mon laboratoire pendant de nombreuses années n'ont été possibles que grâce au dévouement et à l'engagement d'étudiants exceptionnels, de boursiers de recherches postdoctorales et du personnel technique. Je salue également le financement émanant de multiples sources, notamment le Conseil de recherches médicales, les IRSC et l'INCC, qui étaient tous confiants que l'étude d'un petit embryon pourrait permettre d'améliorer la santé humaine.

Références

- Campbell, K.H., McWhir, J., Ritchie, W.A., and Wilmut, I. (1996). *Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line*. *Nature* 380, 64-66.
- Cronmiller, C., and Mintz, B. (1978). *Karyotypic normalcy and quasi-normalcy of developmentally totipotent mouse teratocarcinoma cells*. *Dev Biol* 67, 465-477.
- Deglicncerti, A., Croft, G.F., Pietila, L.N., Zernicka-Goetz, M., Siggia, E.D., and Brivanlou, A.H. (2016). *Self-organization of the in vitro attached human embryo*. *Nature* 533, 251-254.
- Dewey, M.J., Martin, D.W., Jr., Martin, G.R., and Mintz, B. (1977). *Mosaic mice with teratocarcinoma-derived mutant cells deficient in hypoxanthine phosphoribosyltransferase*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 74, 5564-5568.
- Doetschman, T., Maeda, N., and Smithies, O. (1988). *Targeted mutation of the Hprt gene in mouse embryonic stem cells*. *Proc Natl Acad Sci USA* 85, 8583-8587.
- Doudna, J.A., and Charpentier, E. (2014). *Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9*. *Science* 346, 1258096.
- Evans, M., and Kaufman, M.H. (1981). *Establishment in culture of pluripoten-*

- tial cells from mouse embryos*. *Nature* 292, 154-155.
- Gardner, R.L., and Rossant, J. (1979). *Investigation of the fate of 4-5 day post-coitum mouse inner cell mass cells by blastocyst injection*. *J Embryol Exp Morphol* 52, 141-152.
- Kang, E., Wu, J., Gutierrez, N.M., Koski, A., Tippner-Hedges, R., Agaronyan, K., Platero-Luengo, A., Martinez-Redondo, P., Ma, H., Lee, Y., et al. (2016). *Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial DNA mutations*. *Nature*.
- Kleinsmith, L.J., and Pierce, G.B. (1964). *Multipotentiality of single embryonal carcinoma cells*. *Cancer Res* 24, 1544-1551.
- Kobayashi, T., Yamaguchi, T., Hamanaka, S., Kato-Itoh, M., Yamazaki, Y., Ibata, M., Sato, H., Lee, Y.S., Usui, J., Knisely, A.S., et al. (2010). *Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells*. *Cell* 142, 787-799.
- Martin, G.R. (1981). *Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells*. *Proc Natl Acad Sci USA* 78, 7634-7638.
- Martin, G.R., and Evans, M.J. (1974). *The morphology and growth of a pluripotent teratocarcinoma cell line and its derivatives in tissue culture*. *Cell* 2, 163-172.
- Matsunari, H., Nagashima, H., Watanabe, M., Umeyama, K., Nakano, K., Nagaya, M., Kobayashi, T., Yamaguchi, T., Sumazaki, R., Herzenberg, L.A., et al. (2013). *Blastocyst complementation generates exogenic pancreas in vivo in apancreatic cloned pigs*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 4557-4562.
- Nagy, A., Rossant, J., Nagy, R., Abramow-Newerly, W., and Roder, J.C. (1993). *Derivation of completely cell culture-derived mice from early-passage embryonic stem cells*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 8424-8428.
- Papaioannou, V.E., Gardner, R.L., McBurney, M.W., Babinet, C., and Evans, M.J. (1978). *Participation of cultured teratocarcinoma cells in mouse embryogenesis*. *J Embryol Exp Morphol* 44, 93-104.
- Pierce, G.B., and Dixon, F.J., Jr. (1959). *Testicular teratomas. I. Demonstration of teratogenesis by metamorphosis of multipotential cells*. *Cancer* 12, 573-583.
- Posfai, E., Tam, O.H., and Rossant, J. (2014). *Mechanisms of pluripotency in vivo and in vitro*. *Curr Top Dev Biol* 107, 1-37.
- Rossant, J. (1987). *Cell lineage analysis in mammalian embryogenesis*. *Current topics in developmental biology* 23, 115-146.
- Shahbazi, M.N., Jedrusik, A., Vuoristo, S., Recher, G., Hupalowska, A., Bolton, V., Fogarty, N.M., Campbell, A., Devito, L.G., Ilic, D., et al. (2016). *Self-organization of the human embryo in the absence of maternal tissues*. *Nat*

Cell Biol 18, 700-708.

Stevens, L.C. (1967). *Origin of testicular teratomas from primordial germ cells in mice*. J Natl Cancer Inst 38, 549-552.

Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., and Yamanaka, S. (2007). *Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors*. Cell 131, 861-872.

Takahashi, K., and Yamanaka, S. (2006). *Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors*. Cell 126, 663-676.

Thomas, K.R., and Capecchi, M.R. (1987). *Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem cells*. Cell 51, 503-512.

Thomson, J.A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S.S., Waknitz, M.A., Swiergiel, J.J., Marshall, V.S., and Jones, J.M. (1998). *Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts*. Science 282, 1145-1147.

Warmflash, A., Sorre, B., Etoc, F., Siggia, E.D., and Brivanlou, A.H. (2014). *A method to recapitulate early embryonic spatial patterning in human embryonic stem cells*. Nat Methods 11, 847-854.

Wolf, D.P., Morey, R., Kang, E., Ma, H., Hayama, T., Laurent, L.C., and Mitalipov, S. (2016). *Embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer: A horse in the race?* Stem Cells. 2017 Jan;35(1):26-34.

Yu, J., Vodyanik, M.A., Smuga-Otto, K., Antosiewicz-Bourget, J., Frane, J.L., Tian, S., Nie, J., Jonsdottir, G.A., Ruotti, V., Stewart, R., et al. (2007). *Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells*. Science 318, 1917-1920.

D^{re} Janet Rossant, CC, Ph. D., MSR, MSRC

La D^{re} Janet Rossant, biologiste renommée du développement, démontre l'origine des cellules qui, chez le jeune embryon, peuvent être sources de tous les tissus et du corps entier d'un animal intact, ainsi que des cellules donnant naissance au placenta. Ses qualités de leader, à titre de responsable de la recherche à l'Institut de recherche de l'Hôpital pour enfants (2005 – 2015), favorisent une vision intégrée de la découverte scientifique, des applications cliniques et de leurs incidences démographiques. La D^{re} Rossant sera aussi directrice scientifique de l'Institut de médecine régénératrice de l'Ontario. En mai 2016, elle devient présidente et directrice scientifique de la Gairdner Foundation. La D^{re} Rossant naît à Chatham, Kent (Royaume-Uni), et obtient un baccalauréat à l'Université Oxford et un doctorat à l'Université de Cambridge. En 1985, elle vient à l'Université de Toronto, d'abord au Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute de l'Hôpital Mount Sinai puis, en 2005, à l'Hôpital pour enfants. Comme professeure d'université au Département de génétique moléculaire, elle supervise des dizaines d'étudiants de cycles supérieurs et publie plus de 384 d'articles évalués par les pairs dans de grandes revues spécialisées. La D^{re} Rossant jouera un rôle de premier plan dans l'établissement de lignes directrices pour la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines au Canada et à l'étranger. Elle recevra de nombreuses distinctions, dont des bourses de la Royal Society de Londres et de la Société royale du Canada ainsi que de grands prix nationaux et internationaux tels la nomination à titre de Compagnon de l'Ordre du Canada, le prix de la recherche en santé Michael Smith, le Prix Killam et le prix Canada Wightman Gairdner.

Colophon

This book was set in Dutch typographer Martin Majoor's neo-humanist typeface Scala (FontShop International, Berlin, 1991), using both the serifed and unserified (sans serif) versions, and taking advantage of the full range of the set, including small caps, Old Style figures, and italics. Body copy is set in 10/13 Scala, with subheads in 10/13 Scala Sans. Headlines are set in 12/16 Scala Sans caps.

Editor: Dr Aubie Angel

Design: Willem Hart

The book was designed with the InDesign layout program, using the optical setting and taking advantage of the plus or minus tracking fea-

Achevé de d'imprimer

Le présent ouvrage a été composé en utilisant le caractère néo-humaniste Scala du typographe hollandais Martin Majoor (FontShop International, Berlin, 1991), les versions avec et sans empattements, et en tirant partie de toute la gamme, y compris les petites capitales, les formes elzévir, et les italiques. Le corps du texte est composé en Scala 10/13 avec des sous-titres en Scala Sans 10/13. Les titres sont composés en capitales Scala Sans 12/16.

Révision: le Dr Aubie Angel

Graphisme: Willem Hart

Le présent ouvrage a été conçu avec le logiciel de mise en page InDesign, en utilisant le mode optique et en tirant partie de la fonction de crénage, au besoin.

