



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Collège de France; Chaire:  
Evolution du Développement et des Génomes  
[Denis.Duboule@college-de-france.fr](mailto:Denis.Duboule@college-de-france.fr)

## Cours 2024: La Fabrique des 'Embryons'



Fœtus humain  
'stade Carnegie' 23  
(app 60 jours, 20 mm)

Embryon et embryoïde  
de souris à 8,5 jours  
Amadei et al. Nature 2021

@Duboule

@CdF1530

1

Denis Duboule/2024

COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

La Fabrique des Embryons

Denis Duboule  
Chaire: *Evolution du Développement et des génomes*  
**Cours 2024: La Fabrique des 'Embryons'**

### Objectifs du cours

Cette année, le cours aura comme objectif principal de traiter des développements les plus récents dans la production et la culture de pseudo-embryons (embryoïdes, embryons synthétiques, blastoïdes, gastruloïdes), avec un accent particulier sur ceux produits à partir de cellules souches humaines. Quelles sont les raisons scientifiques de tels programmes de recherches? Ces pseudo-embryons peuvent-ils se développer à terme? Et sont-ils vraiment des copies d'embryons ou seulement des modèles ne représentant que partiellement certaines étapes de notre développement? Quel avenir pour ces objets biologiques? Nous essayerons de répondre à ces questions de façon scientifique, sans trop s'attarder sur les questions éthiques et sociales qui elles feront l'objet du colloque annuel le 7 juin 2024.

2



## Cours 2024: La Fabrique des 'Embryons'

### Déroulé du cours

**Leçon #1:** Introduction au cours. Quelques bases du développement des embryons humains, similitudes et différences avec d'autres systèmes modèles mammifères. Pourquoi étudier l'embryon humain et pourquoi faire pousser des embryoides en culture? Cellules ES et cellules iPS comme matériel de base pour la fabrique de pseudo-embryons.

**Leçon #2:** Culture d'embryons à long terme ex-utéro; Production de **blastoïdes humains**, efficacité, tests d'implantation in vitro, comparaison avec la souris.

**Leçon #3:** Production de **gastruloïdes humains**, cellules ES naïves, variété des dérivés cellulaires, comparaison avec la souris.

**Leçon #4:** Production d'**embryons intégrés** humains à partir d'une seule lignée ESC, état des lieux et comparaison avec la souris. Quelques conclusions sur les développements à venir ainsi que sur les cadres éthiques et légaux que ces avancées questionnent.

3



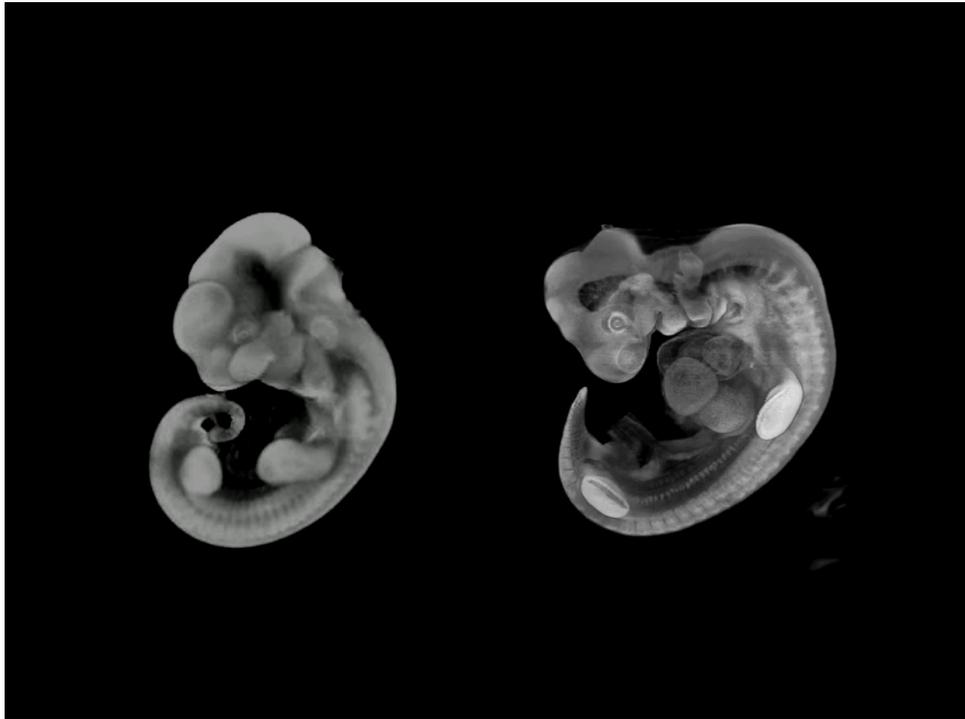
## Cours 2024: La Fabrique des 'Embryons'

### Déroulé du cours

**Cours #1:** Introduction au cours. Quelques bases du développement des embryons humains, similitudes et différences avec d'autres systèmes modèles mammifères. Pourquoi étudier l'embryon humain et pourquoi faire pousser des embryoides en culture? Cellules ES et cellules iPS comme matériel de base pour la fabrique de pseudo-embryons.

L'embryon humain est-il un embryon mammifère?

4



5



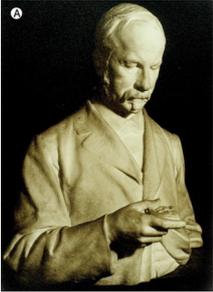
*Denis Duboule/2024*



**COLLÈGE  
DE FRANCE**  
1830

*La Fabrique des Embryons*





**A**



**B**

Marble bust of Wilhelm His, signed "Seffner, 1900"  
Undated photograph from Universitätsbibliothek Basel

Copyright © 2013 (A) Universitätsbibliothek Basel  
(B) Anatomisches Museum Basel

*De: Nick Hopwood, The Lancet, 2013, disponible sur le site CdF*



Wilhelm His, Anatomie Menschlicher Embryonen  
(1880-1885?)

 Alfonso Martinez-Arias, Barcelona

6

COLLÈGE DE FRANCE  
1530

La Fabrique des Embryons



**Franklin Paine Mall** (1862-1917), anatomiste américain fondateur du département d'embryologie du 'Carnegie Institution for Science', créée par Andrew Carnegie en 1902 à Washington DC.



**Ronan O'Rahilly** (1921-2018) et **Fabiola Müller** (?). 'Developmental stages in human embryos' (1987) (jusqu'au stade 23 premières 8 semaines du développement des humains).

Discrepancies in Embryonic Staging: Towards a Gold Standard  
Nandini Hiranandani<sup>1</sup>, Mikiyasu Tatematsu<sup>1</sup>, Mirick Bessman<sup>2</sup> and Rosamunde S. de Bakker<sup>1,3,4</sup> 2023



**Carnegie Stages of Human Development**

Stage	Days	mm
1	1 day	not in focus
2	2.5 days	not in focus
3	4 days	0.15 mm
4	5.5 days	0.16 mm
5	8.5 days	0.2 mm
6	13 days	0.3 mm
7	15-17 days	0.4 mm
8	17-19 days	1.2 mm
9	21-23 days	2 mm
10	23-26 days	2.5 mm
11	26-30 days	4 mm
12	28-32 days	2 mm
13	31-35 days	6 mm
14	35-38 days	8 mm
15	37-42 days	9.2 mm
16	42-44 days	12.5 mm
17	44-49 days	16 mm
18	45-51 days	17 mm
19	51-53 days	20 mm
20	53-54 days	23 mm
21	54-56 days	25.6 mm
22	56-60 days	29 mm
23	5 mm	Stage 233

Journal of Anatomy  
4 April 2019, vol. 194, no. 4 641-1011 (10 pages)

Gillian Morriss-Kay<sup>1</sup> and John Fraher<sup>2</sup> (nécrologie)

By 1987, further refinement of the criteria and a series of careful papers on successive developmental stages resulted in a book, 'Developmental Stages in Human Embryos', written jointly with his wife. It covers the first 8 weeks of development, stages 1 to 23. The book is dedicated to the memory of Wilhelm His, who initiated the study of human embryology, and to his protégé Franklin P. Mall, the founder of the Carnegie Collection. The O'Rahilly-Müller duo's second book, 'Human Embryology & Teratology', has a very helpful summary of some of the key events at each developmental stage, with simple drawings. This very comprehensive book was a major undertaking and very successful; first published in 1990, it ran to three editions, the last one published in 2001. His extensive contributions to the nomenclature are evident throughout *Terminologia Embryologica*.

Alfonso Martinez-Arias, Barcelona

7

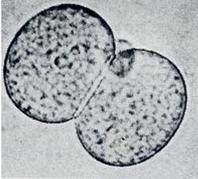
COLLÈGE DE FRANCE  
1530

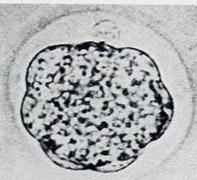
La Fabrique des Embryons

**L'Embryon mammifère (clivages, blastocyste, éclosion)**

Développement du blastocyste; clivages, compaction et formation de la cavité (blastocèle).

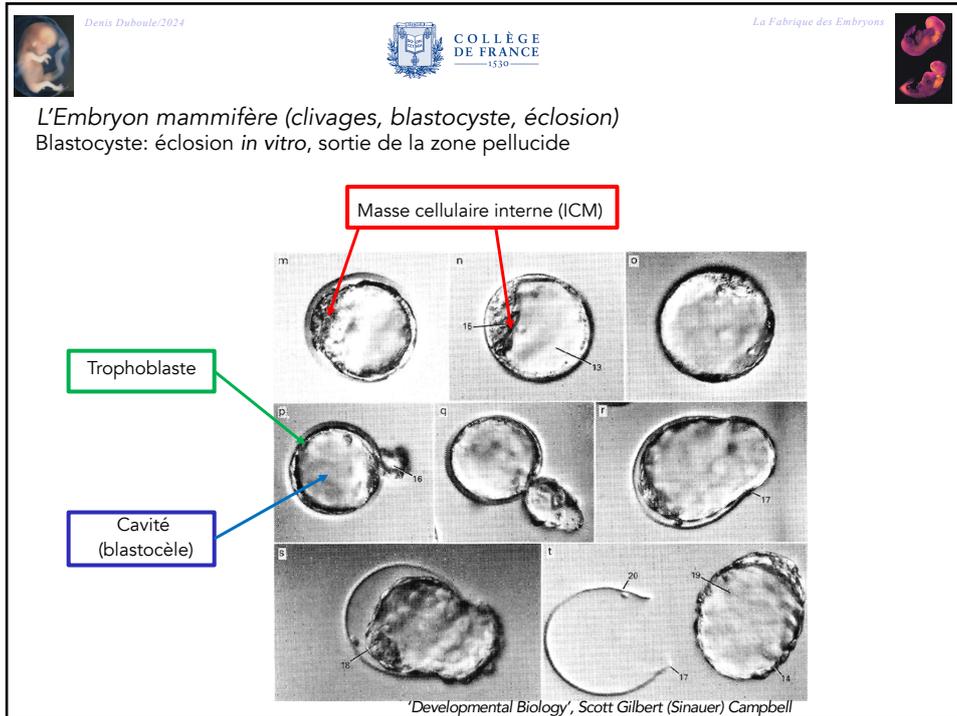
\*Clivages holoblastique isolécithe rotationnel  
\*Blastomères (les clivages sont des mitoses très rapides, (phases G1 et G2 courtes, pas d'augmentation de taille générale...)



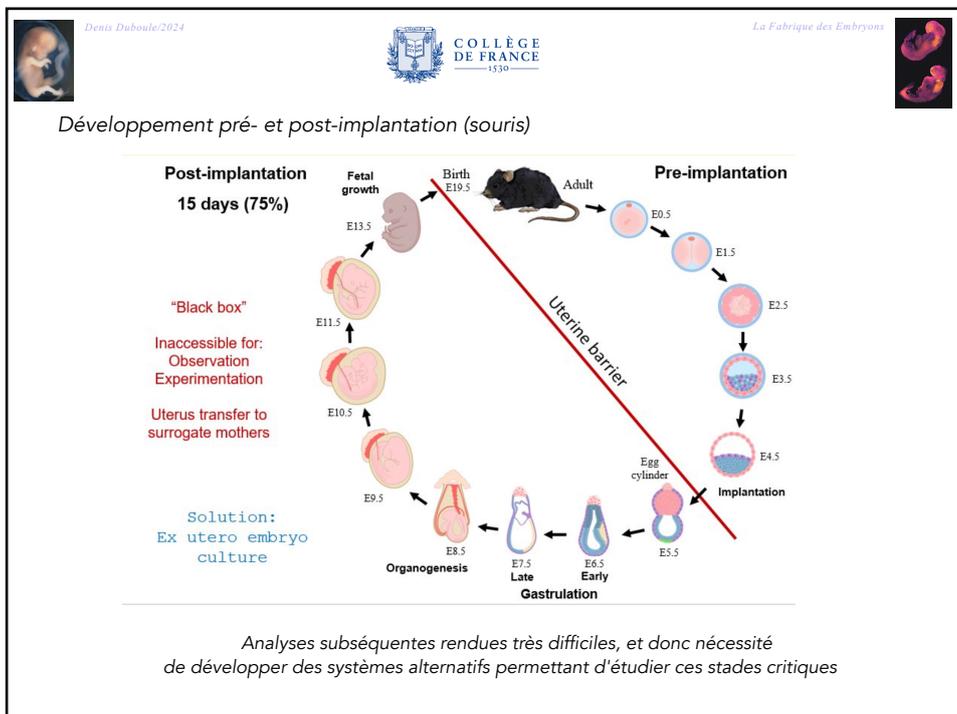



'Developmental Biology', Scott Gilbert (Sinauer) Campbell

8



9



10



### Mais pourquoi faire cela avec des embryons humains?

La question peut se poser en effet, car depuis le milieu des années 1980, nous savons que tous les animaux partagent les mêmes mécanismes fondamentaux au cours de leur développement ou de leur vie d'adulte. Toutefois, cette grande homogénéité (due aux liens phylogénétiques très forts qui unissent les animaux) n'empêche pas de nombreuses spécificités (également dues aux parcours phylogénétiques!), qui par ailleurs sont à la base de la notion d'espèce'.

Par conséquent, chaque espèce, tout en mettant en œuvre des mécanismes fondamentaux partagés, présente des caractères particuliers méritant d'être étudiés et compris, selon bien entendu l'intérêt de ces caractères (ontogénétique, phylogénétique, physiologique, écologique, médical, technologique etc.

Pour quelle(s) raison(s) devrions-nous étudier l'embryon humain et ses ersatz?

### Pourquoi étudier l'embryon humain et ses ersatz?



1/13 raisons

#### 2. Why study human development?

Given the limited access to human embryos, the limitations of current stem cell models and the ongoing ethical and political debates around human embryo research (Rugg-Gunn et al., 2023; Rivron et al., 2023), it is important to demonstrate the potential benefits of this research. There are many—some realized now and some to be realized in the future.

1. Fundamental understanding of what it means to be human. There is an intrinsic curiosity about the very beginnings of human development. How does the single cell, the fertilized egg, develop into the miracle of life—the baby? Parents the world over have marvelled at this. In fact, of course, many of the events that we are discussing here—implantation, gastrulation, early neural development, take place usually before pregnancy is even detected. This is the true 'black box' stage of human development and there is great intrinsic interest in being able to peek inside these stages. Studies in model organisms, from flies to fish to mice, have provided many of the key molecular pathways that underly all developmental processes, but the details of morphogenesis and exact identity of genes involved do vary across species, and even across mammals. Mouse studies laid the

Des raisons scientifiques que l'on se doit d'exposer dans le contexte actuel des débats éthiques et politiques; en démontrer le 'bénéfice' pour la société.

Une curiosité intrinsèque à comprendre notre origine en tant qu'humain. Ce que signifie 'être un humain' du point de vue du développement embryonnaire.

#### Aspect philosophique

Les principes généraux sont partagés entre les animaux (a fortiori entre les mammifères) mais beaucoup de caractéristiques spécifiques aux humains/primates restent à découvrir

## Pourquoi étudier l'embryon humain et ses ersatz?

que sur les grandes lignes. En suivant les grandes lignes d'aussi près que possible, nous serons donc sûrs de ne pas nous égarer. Elles seules nous importent d'ailleurs, car nous ne visons pas, comme le naturaliste, à retrouver l'ordre de succession des diverses espèces, mais seulement à définir les directions principales de leur évolution. Encore ces directions n'ont-elles pas toutes pour nous le même intérêt : c'est de la voie qui conduit à l'homme que nous devons nous occuper plus particulièrement. Nous ne perdons donc pas de vue, en les suivant les unes et les autres, qu'il s'agit surtout de déterminer le rapport de l'homme à l'ensemble du règne animal, et la place du règne animal lui-même dans l'ensemble du monde organisé.

Henri Bergson, 'L'évolution créatrice' (ed. PUF 1941, page 106)

13

## Pourquoi étudier l'embryon humain et ses ersatz?

Les principes généraux sont partagés entre les animaux (*a fortiori* entre les mammifères) mais beaucoup de caractéristiques spécifiques aux humains/primates restent à découvrir.

Le stade de développement atteint à l'implantation en est un bon exemple:

Espèce	Durée phase préimplantatoire (en jours)	Stade de développement atteint à l'implantation	Stade de l'activation majeure du génome	Durée totale gestation (en jours)
Souris	4,5	blastocyste	2 cell.	19-21
Lapin	6,5	gastrulation	8 cell.	30
Homme	6,5	blastocyste	4-8 cell.	280
Porc	13-14	gastrulation	4 cell.	115
Mouton	15	neurulation	8-16 cell.	145
Bovin	20	neurulation	8 cell.	280
Cheval	30	organogénèse	4-8 cell.	330

**Tableau 1** : Durée de la phase préimplantatoire, stade de développement atteint lors de l'implantation, stade de l'activation transcriptionnelle majeure du génome, et durée de gestation chez différentes espèces de mammifères euthériens.

Duranthon Véronique. La période préimplantatoire du développement des mammifères: la souris est-elle un bon modèle ?. In: Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France tome 172, 2019. pp. 77-82;

14

## Pourquoi étudier l'embryon humain et ses ersatz?



2/13 raisons

2. Live imaging and lineage analysis to understand dynamics of development. The ability to culture both human embryos and stem cell models *in vitro* opens up possibilities of moving from the static analysis of human development provided by collections of rare histological samples, towards a dynamic understanding of the key phases of early development. Live time-lapse imaging of embryos (Domingo-Muelas et al., 2023) and stem cell-derived models can be combined with introduction of fluorescent lineage tracers to provide new insights into the cell division patterns, the lineage relationships and the actual dynamic signaling processes involved in different developmental events. These kinds of studies have already revealed much about the differences in timing of events in human vs mouse embryos. The somite clock, for example, was shown to produce a somite every 2 h in mice and 5 h in humans (Sanaki-Matsumiya et al., 2022). The mechanisms underlying the differences in developmental timing are under active investigation.

→ Une visualisation directe en microscopie 'time-lapse' permet de comprendre les dynamiques des mécanismes en jeu...

→ ... tels que les relations entre linéages cellulaires ou les dynamiques de divisions cellulaires.

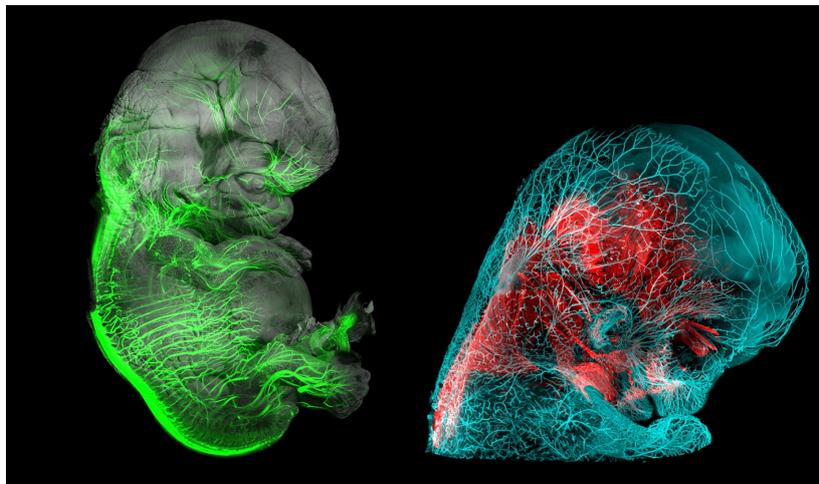
→ Différences des temps de développement entre espèces (voir le cours de 2023)

15

## Pourquoi étudier l'embryon humain et ses ersatz?



Nouvelles approches microscopiques *in vivo* et *in vitro* (dynamique)  
Source: Alain Chédotal, Institut de la vision, Paris.  
Voir également: Blain et al. Cell, 2023



16

## Pourquoi étudier l'embryon humain et ses ersatz?



3/13 raisons

3. Assessing the pluripotent stem cell state. There are many different culture systems that have been used to generate and maintain pluripotent embryonic (ES) and induced pluripotent stem (iPS) cells. Different cell states have been defined: naive, corresponding to the early ICM, formative, to the intermediate epiblast, and primed, to the peri-implantation epiblast (Pera and Rossant, 2021). But other claims of extended potential lines (Yang et al., 2017), or totipotent 8-cell-like stem cell lines (Taubenschmid-Stowers et al., 2022; Mazid et al., 2022; Yu et al., 2022) have also been reported. It is very hard to assess the full potency of all these cell lines.

➔ Avoir une approche expérimentale de la potentialités des différentes populations de cellules souches...

➔ ... ce qui est une tâche difficile aujourd'hui

Obviously these experiments are not possible in humans. However, stem cell potency could be assessed by introduction into human blastocysts or blastoids, followed by extended culture to assess their ability to generate embryonic cell types. This is important information for delineating the most appropriate initial stem cell state for generating the cell types needed for regenerative medicine.

➔ Utilisation de pseudo-embryons comme systèmes d'analyse

➔ Information nécessaire dans l'optique d'une médecine régénérative à base de cellules souches

17

## Pourquoi étudier l'embryon humain et ses ersatz?



4/13 raisons

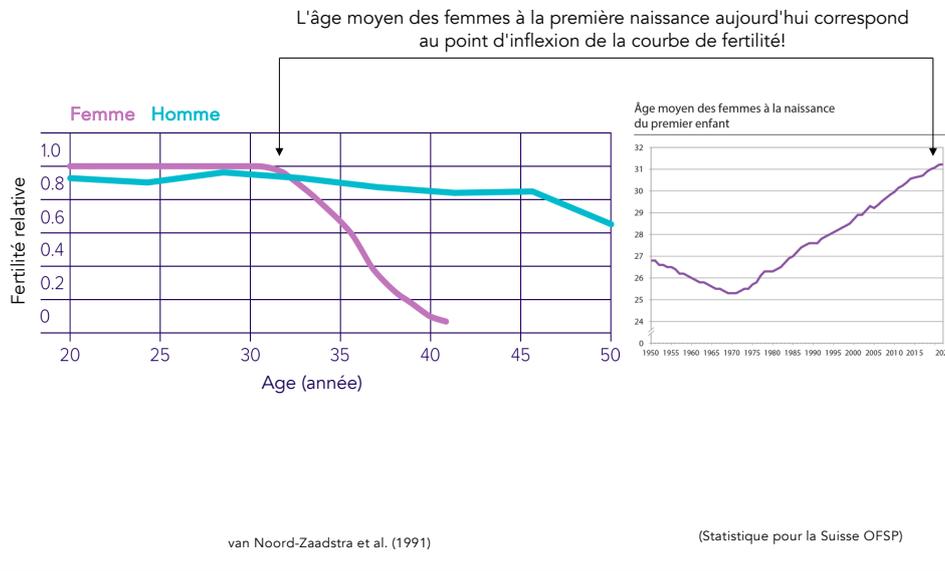
4. Improvements in reproductive technologies, including in vitro fertilization (IVF). One of the ongoing challenges with IVF programs is identifying the best culture systems to support normal development and successful pregnancy. Culture systems for pre-implantation human embryos have not really changed much since the first IVF babies in the 1980s and identifying the 'best' embryos for transfer is still based mainly on morphology. Improved human embryo culture systems that would allow some postimplantation development to proceed could be used to retroactively identify non-invasive biomarkers of earlier embryos that correlate with best developmental progress. Surveys of gene expression variation across cohorts of embryos might pinpoint specific pathways that are deficient and correlate with poor developmental potential, thus suggesting possible media improvements. Assessing the impact of different culture conditions on the epigenome and correlating this with non-invasive biomarkers could also help to ensure that possible future epigenetic problems associated with IVF are avoided (Mani et al., 2020).

➔ Amélioration des technologies de FIV afin de mieux identifier les systèmes de culture les plus appropriés et les embryons les 'meilleurs' ('best') pour la réimplantation.

➔ Analyses des effets potentiels de la culture sur les épigénomes, tout cela dans le but d'augmenter le succès et le bon déroulement des grossesses par FIV.

18

## L'infertilité; un 'problème' de grande ampleur



19

## Pourquoi étudier l'embryon humain et ses ersatz?



5/13 raisons

5. Understand implantation and early pregnancy. Early pregnancy loss around the time of implantation in humans is estimated at around 40% (Macklon et al., 2002). And yet we have very little understanding of this complex process

➔ Comprendre les mécanismes liés à l'implantation de l'embryon. 40% de pertes estimées à ce stade

To be able to model this process in vitro and experimentally explore the key components is a major priority of several groups. Blastoids have been shown to attach to human endometrial cell lines and undergo some degree of trophoblast differentiation and invasion (Rivron et al., 2018). A recent study showed that blastoids could develop extensive trophoblast invasion when cultured for an extended period in a thick 3D matrix (Karvas et al., 2023). Other groups have generated trophoblast only organoids (Turco et al., 2018; Karvas et al., 2022), as well as endometrial organoids (Turco et al., 2017), which can be combined to study the mechanics of implantation and invasion. This research is still at early stages but does have great potential to help understand this critical stage of human pregnancy.

➔ Modéliser ce processus et en explorer les paramètres

➔ Nouvelle façon d'étudier ce domaine critique mais encore assez mystérieux

20

## 'Fécondabilité' chez Homo sapiens

ELSEVIER

Contraception

Contraception 63 (2001) 211–215  
Original research article

Likelihood of conception with a single act of intercourse: providing benchmark rates for assessment of post-coital contraceptives

Allen J. Wilcox<sup>a,\*</sup>, David B. Dunson<sup>b</sup>, Clarice R. Weinberg<sup>b</sup>, James Trussell<sup>c</sup>,  
Donna Day Baird<sup>a</sup>

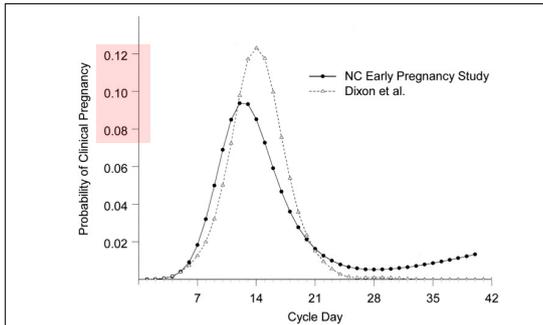


Fig. 3. Probability of clinical pregnancy with one act of intercourse for women with regular cycles, comparing data from the present study with data generated using the methods of Dixon et al. [12].

De nombreux paramètres existent pour mesurer la 'fécondité' de différentes espèces. Dans cette étude est pris en compte le succès (grossesse) observé chez *Homo sapiens* après une seule relation sexuelle, en fonction des différentes périodes du cycle menstruel.

La probabilité de 'succès' se trouve au maximum entre 9 et 12 %.

L'une des barrières principales semble être la fenêtre d'implantation (assez courte), plutôt que la fécondation elle-même (donc l'état à la fois de la muqueuse utérine et de l'embryon).

21

## 'Fécondabilité' chez Homo sapiens

The New England Journal of Medicine

TIME OF IMPLANTATION OF THE CONCEPTUS AND LOSS OF PREGNANCY

ALLEN J. WILCOX, M.D., PH.D., DONNA DAY BAIRD, PH.D., AND CLARICE R. WEINBERG, PH.D.

1796 · June 10, 1999

Temps d'implantation de 189 grossesses avec les risques associés de perte précoce de l'embryon. La majorité des grossesses 'à succès' correspond à des temps d'implantation entre le 8ème et le 10ème jour. La majorité des échecs (pertes précoces) concernent des embryons implantés en majorité entre les 9ème et 11ème jours. A partir des jours d'implantation 11 et 12, la grande majorité des embryons ne poursuivront pas leur développement.

Conc: la fenêtre de 'matching' est assez courte entre le développement de l'embryon et son 'besoin' de s'implanter, d'une part, et la 'qualité' (l'âge dans le cycle) de la muqueuse utérine

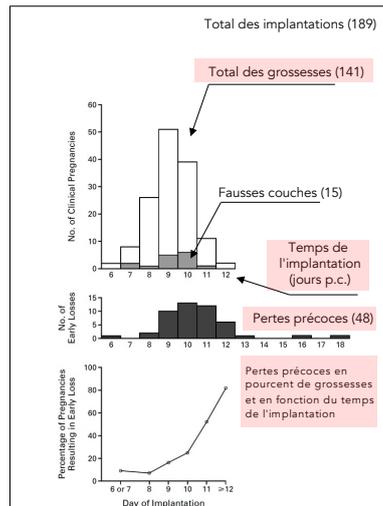


Figure 1. Timing of Implantation in 189 Naturally Occurring Pregnancies and the Risk of Early Loss. Overall, 141 pregnancies lasted at least six weeks after the last menstrual period to become clinically recognized (top panel). Fifteen of these clinical pregnancies ended in miscarriage (shaded area, top panel). The other 48 pregnancies ended in early loss (loss within six weeks after the last menstrual period) (middle panel). The bottom panel shows the increasing proportion of early loss with later implantation (P for trend, <0.001). The day of ovulation was defined as day 0.

22

## 'Fécondabilité' meilleure chez Néanderthal?

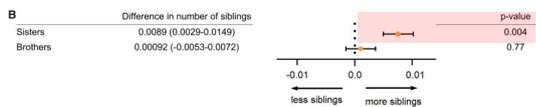
### The Neandertal Progesterone Receptor

Hugo Zeberg <sup>\*,1,2</sup> Janet Kelso,<sup>1</sup> and Svante Pääbo<sup>\*,1,3</sup>

Mol. Biol. Evol. 37(9):2655–2660 doi:10.1093/molbev/msaa119 Advance Access publication May 21, 2020

#### Abstract

The hormone progesterone is important for preparing the uterine lining for egg implantation and for maintaining the early stages of pregnancy. The gene encoding the progesterone receptor (PGR) carries introgressed Neandertal haplotypes with two missense substitutions and a mobile *Alu* element. These Neandertal gene variants have reached nearly 20% frequency in non-Africans and have been associated with preterm birth. Here, we show that one of the missense substitutions appears fixed in Neandertals, while the other substitution as well as the *Alu* insertion were polymorphic among Neandertals. We show that two Neandertal haplotypes carrying the PGR gene entered the modern human population and that present-day carriers of the Neandertal haplotypes express higher levels of the receptor. In a cohort of present-day Britons, these carriers have more siblings, fewer miscarriages, and less bleeding during early pregnancy suggesting that the Neandertal progesterone receptor alleles promote fertility. This may explain their high frequency in modern human populations.



C'est le récepteur moléculaire de l'hormone stéroïde progestérone qui va médier l'effet de cette dernière dans l'activation des gènes cibles.

La progestérone est fabriquée par les ovaires et est responsable de la préparation de l'utérus à la nidation et pour les premiers stades post-implantation.

Chez Néanderthal, ces auteurs notent la présence de polymorphismes dans la séquence ADN de ce récepteur (et donc de la protéine) dont deux sont représentés dans la population humaine (20%), conduisant à une dose plus élevée de ce récepteur (contrôle rétro-actif?). Dans une cohorte actuelle de Bretons, les porteuses de ces allèles semblent avoir plus d'enfants et moins de fausses-couches.

Cette augmentation légère de la fertilité pourrait expliquer la fréquence élevée de ces allèles dérivés des néanderthaliens.



Publication récente, hypothèses difficilement vérifiables expérimentalement...étude d'association

23

## Pourquoi étudier l'embryon humain et ses ersatz?



6/13 raisons

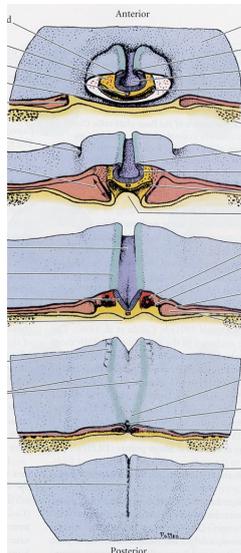
6. Understand human gastrulation and early organogenesis. Again, improved culture systems for human embryos or stem cell models could provide the only way to directly understand and experimentally explore these stages of human development. The derivation of neural tube defects, congenital heart defects and skeletal abnormalities all have their origin in the early patterning stages of development. Studies in model organisms including mice and zebrafish have proved to be highly informative on likely origins but confirmation in human systems is still needed.

→ Etudier les mécanismes de la gastrulation, une étape compliquée au cours de laquelle l'embryon s'organise à travers des mouvements cellulaires complexes. Cette étape est souvent source de malformations.

Par exemple: fermeture du tube neural (moelle épinière chez l'adulte)

24

## Pourquoi étudier l'embryon humain et ses ersatz?



*Gallus gallus domesticus*

\*Chez les oiseaux (le poulet) La neurulation (morphogenèse du système nerveux dorsal -moelle épinière) progresse de l'antérieur (medulla) vers le postérieur, par un mécanisme de fermeture 'linéaire' (telle une fermeture éclair).

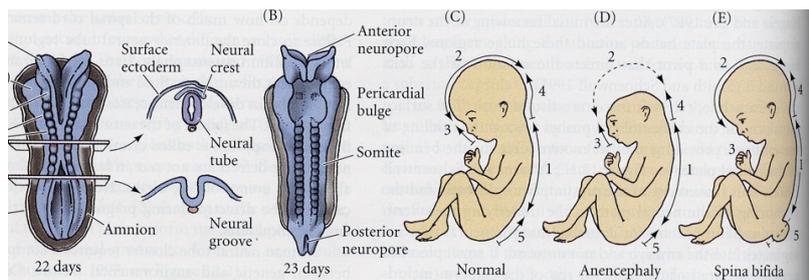
\*Ainsi, les stades successifs de développement peuvent être observés à des niveaux antéro-postérieurs différents.

\*La partie céphalique a terminé sa neurulation alors que la partie caudale est toujours en gastrulation!

'Developmental Biology', Scott Gilbert; Figure 12.5

25

## Pourquoi étudier l'embryon humain et ses ersatz?



'Developmental Biology', Scott Gilbert; Figure 12.5

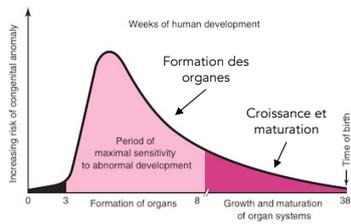
\*Chez les humains, cette progression dans la fermeture est plus irrégulière et va du centre vers les extrémités avec plusieurs points de contacts.

\*Ces points de 'soudure' sont délicats conduisant souvent à des défauts de fermeture du tube neural qui induisent des *anencéphalies* (antérieur) ou des *spina bifida* (1 cas sur 500 naissances!).

\*Ces différences dans les mécanismes entre les oiseaux et les humains (mécanismes qui toutefois conduisent au même résultat) sont bien entendu impossibles à analyser dans l'embryon *in vivo*.

26

# Tératologie, période sensible



\*Les malformations fœtales dérivent d'une période qui va a.p.p. de la troisième à la huitième semaine, avec un pic de sensibilité entre les 3ème et 5ème semaines...

- Death of embryo may occur → Mort pré- ou péri-implantatoire
- Malformation of embryo may occur (e.g., heart defect) → Malformations
- Functional disturbance of fetus may occur (e.g., mental deficiency) → Défauts fonctionnels

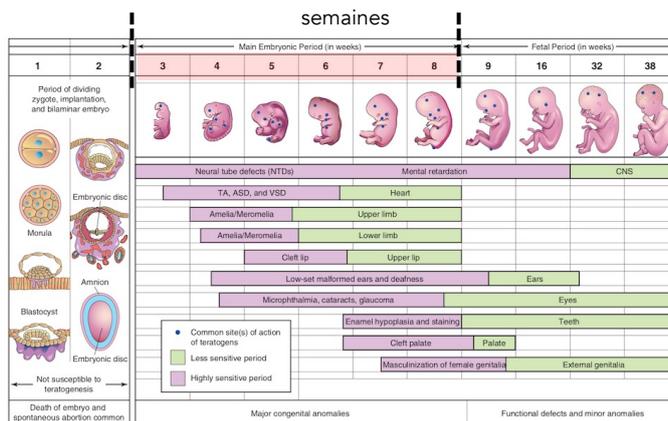
ORGAN	INCIDENCE
Brain	10 in 1000
Heart	8 in 1000
Kidneys	4 in 1000
Limbs	2 in 1000
All other	6 in 1000
<b>Total</b>	<b>30 in 1000</b>

cerveau  
cœur  
reins  
membres  
autres  
**Total : 3%**



Keith L. Moore  
T.V.N. Persaud  
Mark G. Torchia

# Tératologie, période sensible



malformations

- tube neural
- cœur
- membre supérieur
- membre inférieur
- fente labiale
- oreilles, surdités
- yeux
- dents
- fente palatine
- organes génitaux

Malformations concentrées entre les 3ème et 8ème semaines

Cette période sensible est inaccessible chez l'embryon humain et même difficilement accessible dans les modèles classiques d'embryologie des mammifères (souris..)



Keith L. Moore  
T.V.N. Persaud  
Mark G. Torchia

## Pourquoi étudier l'embryon humain et ses ersatz?



7/13 raisons

7. Formation of early organ rudiments from embryos or stem cell models. Being able to study organogenesis in 3D rather than in the 2D cell culture systems mostly used in stem cell research to date should provide methods to generate early organ rudiments. These could be used in drug screens or even one day to enhance organ transplantation.



Améliorer les conditions de production de rudiments d'organes dans le but d'une production *in vitro*. Analyse des étapes précoces...

29

## Pourquoi étudier l'embryon humain et ses ersatz?



8/13 raisons

8. Understand aneuploidy and its impact on early development. Aneuploidy in blastomeres of early human embryos has been reported to be very common, and yet aneuploid outcomes in later pregnancy, although they occur, are not so prevalent. The origins of aneuploidy, the behaviour of aneuploid cells in preimplantation development and their possible exclusion from later lineages of can all be studied with current approaches to human embryo culture. Extension of culture systems would allow a more detailed assessment of the impact of different aneuploidies on different tissues in later development.



Etudier et comprendre les aneuploidies et leur impact sur le développement précoce. En particulier leurs effets sur les lignées et sur différents tissus, impossibles à suivre sur l'embryon préimplantation

30

## Pourquoi étudier l'embryon humain et ses ersatz?



9/13 raisons

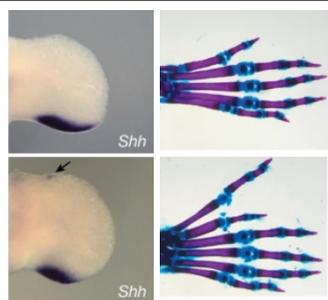
9. Understanding early phases of genetic diseases. Many single gene genetic disorders actually have their earliest manifestation in early development. Using stem cell models, these genetic alterations can be mimicked and studied in detail. Environmental interactions with different genotypes could also be studied using stem cell-derived models.

Etudier les premiers stades dans le développement de maladies génétiques qui peuvent être facilement reproduites en cellules ES/iPS

L'expression postérieure du gène *Shh* dans le bourgeon du membre (stade précoce) participe à fixer le nombre de doigts.

Une mutation identique à celle trouvée chez des humains polydactyles induit une polydactylie. La cause initiale est très précoce.

Lim et al. (2024)



31

## Pourquoi étudier l'embryon humain et ses ersatz?



10/13 raisons

10. Developmental origins of health and disease (DoHAD). It is increasingly well understood that early life environment from preconception, through preimplantation and throughout intra-uterine life can have a lasting impact on developmental trajectories and long-term health outcomes into adulthood. Subtle cellular changes that affect placental growth and fetal development can affect birth weight and propensity to later chronic diseases (Burton et al., 2016). Stem cell based embryo models could help pinpoint the genetic and epigenetic changes involved (Burton et al., 2016) and assess the impact of diet, drugs and other environmental influences (Bianco-Miotto et al., 2017).

Etudier l'origine potentielle de maladies ou de trajectoires de santé, qui peuvent être influencées par le développement très précoce (environnement...). Différences génétique et épigénétiques...

32

## Pourquoi étudier l'embryon humain et ses ersatz?



11/13 raisons

**11. Assessing embryotoxicity of drugs and environmental toxins.**  
 Development of high throughput screens using stem cell-based models of intact embryos or developmental regions known to be sensitive to disruption (eg neural tube, limbs, heart) could be very informative in preventing unsuspected impacts of new drugs. Thalidomide caused serious birth defects in humans but was not shown to be teratogenic in mouse models (Vargesson, 2015), making the case for more direct human testing.



Etudier la toxicité de certains produits (environnementaux) connus pour affecter le développement; criblage à haut débit. La thalidomide\* n'avait pas d'effet chez la souris...

\*La thalidomide (Grünenthal) fut prescrite aux femmes enceintes à la fin des années 50, début des années 60 pour lutter contre la nausée du matin. Elle fut à l'origine de très nombreux cas de malformations des membres (phocomélie..), principalement en Allemagne, UK, Canada, Japon, Australie... (estimés entre 10'000 et 20'000). Les membres se développent dès la fin de la gastrulation...



33

## La Thalidomide, ses héroïnes et son côté 'positif'...

\*La thalidomide (Grünenthal) fut prescrite aux femmes enceintes à la fin des années 50, début des années 60 pour lutter contre la nausée du matin. Elle fut à l'origine de très nombreux cas de malformations des membres (phocomélie..), principalement en Allemagne, UK, Canada, Japon, Australie... (estimés entre 10'000 et 20'000). Les membres se développent dès la fin de la gastrulation...

Aux USA, Frances O. Kelsey, nouvellement engagée en 1960 à la FDA et en charge de l'accréditation refuse de l'accorder et demande plus d'informations sur des effets secondaires possibles sur le système nerveux (suite à des cas décrits en Angleterre). Elle évitera ainsi des milliers de naissances d'enfants phocoméliques et recevra la médaille présidentielle en 1962. Elle fait partie de la *National Women's Hall of Fame*, car ce cas particuliers conduisit à une révision des critères appliqués par la FDA, beaucoup moins favorables aux lobbies des grandes pharmas.



Frances O. Kelsey (1914-2015), avec JF Kennedy en 1962

[https://fr.wikipedia.org/wiki/Frances\\_Oldham\\_Kelsey](https://fr.wikipedia.org/wiki/Frances_Oldham_Kelsey)

34

## Pourquoi étudier l'embryon humain et ses ersatz?



12/13 raisons

### 12. Replacing animals in research with human stem cell models.

While we tend to focus on the ethical issues of human embryo research, there is increasing concern about the extensive use of non-human vertebrates in research, especially in areas like toxicology and drug testing. The trend towards replacing animals where possible with cell-based models can be enhanced by the development of these more complex models of embryo development as well as the ongoing development of human tissue organoids.



Principe des 3R concernant les modèles animaux pour la recherche bio-médicale (Réduire, Raffiner et Remplacer). Sensibilité croissante de la société, resserrement des législations...



35

## Pourquoi étudier l'embryon humain et ses ersatz?



13/13 raisons

### 13. Assessing the safety of novel reproductive technologies.

As new approaches to human reproduction come into play, such as mitochondrial replacement (Craven et al., 2010; Herbert and Turnbull, 2018) and potential generation of functional gametes from stem cells (Saitou and Hayashi, 2021; Horer et al., 2023), it will be important to have robust in vitro systems to assess at least the initial safety and efficacy of such approaches.



Utiliser ces systèmes comme tubes à essais pour tester l'inocuité de nouvelles approches de PMA par des technologies innovantes de reproduction assistée

**nature**

Explore content ▾ About the journal ▾ Publish with us ▾

---

nature > articles > article

Article | Published: 15 March 2023

**Generation of functional oocytes from male mice in vitro**

Kenta Murakami, Nobuhiko Hamazaki, Norio Hamada, Go Nagamatsu, Ikuhiro Okamoto, Hiroshi Ohta, Yoshiaki Nosaka, Yukiko Ishikura, Tomoya S. Kitajima, Yuichiro Semba, Yuya Kunisaki, Fumio Arai, Koichi Akashi, Mitinori Saitou, Kiyoko Kato & Katsuhiko Hayashi

Nature (2023) | [Cite this article](#)

Génération d'oocytes fonctionnelles *in vitro* à partir de souris mâle (conversion de XY à XX et production d'oocytes fécondables)..

36