

Juillet 2014 Vol. 3 No. 4

## Nouveau mécanisme associé à la pharmacorésistance dans la leucémie myéloïde aiguë

Des patients sous la supervision des docteurs **Sarit Assouline** et **Wilson Miller**, du Centre du cancer Segal, ont pris part à un essai clinique multicentrique portant sur la ribavirine qui a mis au jour un nouveau mécanisme de pharmacorésistance d'un antinéoplasique utilisé pour traiter la leucémie myéloïde aiguë (LMA). L'équipe de recherche, dirigée par la D<sup>re</sup> Kathy Borden, de l'Institut de recherche en immunologie et cancer (IRIC), [a publié ses résultats dans la revue Nature](#).

Cette découverte constitue une percée majeure parce qu'elle ouvre la voie à de nouvelles stratégies pour surmonter la pharmacorésistance. Ce type de pharmacorésistance joue probablement un rôle dans d'autres cancers. Par conséquent, un nouveau régime thérapeutique efficace reposant sur ces résultats pourrait avoir de vastes applications.

Une étude portant sur les cellules cancéreuses pharmacorésistantes provenant de patients atteints de LAM et de tumeurs cervicofaciales a démontré que le gène *GLI1* était considérablement hyperactif. Les chercheurs ont été en mesure de démontrer que cela se traduisait par une modification chimique dans les médicaments qui les empêchait d'exercer leurs effets toxiques contre les cellules cancéreuses.

Des médicaments qui inhibent l'activité du *GLI1* sont présentement disponibles et les scientifiques ont démontré que, en laboratoire, ces médicaments pourraient faire en sorte que les cellules cancéreuses soient de nouveau sensibles à la ribavirine. Il faut espérer que, lorsqu'ils seront utilisés en combinaison avec la ribavirine (ou des agents chimiothérapeutiques plus standards), ces médicaments empêcheront l'apparition de la pharmacorésistance chez ces patients. L'équipe a maintenant obtenu l'approbation de Santé Canada pour entreprendre un nouvel essai clinique visant à tester cette nouvelle combinaison de médicaments chez les patients atteints de LAM.

## Nouveau consortium pour l'identification précoce de la maladie d'Alzheimer

Le Consortium pour l'identification précoce de la maladie d'Alzheimer - Québec (CIMA-Q) a été lancé sous la codirection de la D<sup>re</sup> Sylvie Belleville, directrice de la recherche à l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal et la D<sup>re</sup> **Andréa LeBlanc**, professeure titulaire de la chaire James McGill du Département de neurologie et de neurochirurgie de l'Université McGill, grâce à un investissement de 2,5 \$ millions du Fonds d'innovation Pfizer-FRQS, un programme du Fonds de recherche du Québec - Santé financé par Pfizer Canada.

Les 90 chercheurs et cliniciens du Québec qui composent CIMA-Q recrutent activement 350 personnes âgées de plus de 60 ans pour qu'elles subissent des examens réguliers qui contribueront aux efforts visant à détecter les premiers signes et la cause de la maladie.

CIMA-Q créera une base de données centralisée comportant des mesures et des matières cliniques, cognitives, en neuroimagerie, et biologiques que les chercheurs étudieront afin d'identifier les marqueurs précoces de la maladie. Les participants subiront des examens réguliers pour voir s'ils présentent des symptômes ou si leur santé cognitive se maintient.

Les chercheurs étudieront aussi les éléments relatifs au style de vie pour déterminer ceux qui prédisposent une personne ou la protègent contre la maladie.

La D<sup>re</sup> LeBlanc encourage la population à prendre part à cette initiative : « Nous avons besoin d'un grand nombre de volontaires. Que vous soyez en bonne santé ou inquiet à propos de votre mémoire, vous pouvez contribuer à faire progresser la science. Nous voulons tous faire quelque chose pour empêcher l'apparition ou pour traiter la maladie d'Alzheimer chez les personnes âgées et protéger nos enfants contre cette maladie. »

Pour plus de renseignements, visitez le [www.cima-q.ca](http://www.cima-q.ca) ou composez le 514 340-3540, poste 4599.

## De nouveaux résultats en matière de régulation de l'hémoglobine

Le D<sup>r</sup> **Prem Ponka** et ses collègues ont publié, [dans la revue \*Blood\*](#), leurs résultats qui, selon un [commentaire qui accompagne l'article](#), « fait progresser le domaine de la régulation de l'hème » en « s'intéressant pour la première fois » le processus par lequel les globules rouges se différencient de leurs progéniteurs dans la moelle osseuse.

L'hème est un complexe, composé d'un atome de fer et d'une molécule de protoporphyrine IX, qui est essentiel au bon fonctionnement de toutes les cellules qui dépendent de l'oxygène. L'hème est un élément essentiel de nombreuses hémoprotéines (ex. : l'hémoglobine, la myoglobine, les cytochromes et d'innombrables enzymes régulatrices). Cependant, lorsqu'il est laissé sans surveillance, le fer non lié aux protéines favorise la formation de radicaux libres et la peroxydation des lipides, ce qui entraîne des dommages cellulaires et des lésions tissulaires. Par conséquent, le corps assure une surveillance étroite des taux d'hème cellulaire. Les concentrations les plus élevées d'hème (environ 80 %) se retrouvent dans les globules rouges en circulation.

Le hème-oxygénase 1 (HO-1) a fait l'objet de nombreuses études, mais nous ne savons presque rien sur l'expression et le rôle potentiel joué par l'HO-1 dans les globules rouges en développement.

« Dans notre étude, nous avons démontré que l'HO-1 était présente dans les cellules érythroïdes et ce fut quelque peu surprenant de découvrir que son expression était activée au cours de la différenciation érythrocytaire », a expliqué le D<sup>r</sup> Prem Ponka.

« Une surexpression de l'HO-1 dans les cellules érythroïdes altère la synthèse de l'hémoglobine ce qui nous porte à croire que cette enzyme pourrait jouer un rôle dans certains problèmes physiopathologiques comme un déséquilibre de la synthèse de la globine dans les thalassémies, les troubles génétiques caractérisés par une quantité réduite d'hémoglobine dans les globules rouges associée à une grave anémie. »

Les auteurs concluent que l'HO-1 maintient la réserve d'hème régulateur à des niveaux appropriés, et ce, à toutes les étapes de la différenciation érythrocytaire. Les résultats démontrent que l'HO-1 joue un rôle important en tant que corégulatrice du processus de différenciation érythrocytaire. Ils suggèrent que l'inhibition ciblée de l'HO-1 érythrocytaire pourrait constituer une avenue dans le traitement de certains types de thalassémies.

## 5<sup>e</sup> Retraite scientifique annuelle de l'ILD

Le 30 mai, près de 300 chercheurs, stagiaires et membres du personnel de recherche ont assisté à la cinquième retraite scientifique annuelle de l'ILD dans le but d'en savoir plus sur les recherches menées à l'Institut.

La D<sup>re</sup> **Morag Park**, professeure titulaire de la chaire James McGill en biochimie et en oncologie et directrice du Centre Goodman de recherche sur le cancer de l'Université McGill, a prononcé le discours d'ouverture portant sur la recherche dans le domaine du cancer à l'ère post-génomique.

**Janik Jacmain**, responsable des bourses et subventions, a été nommé employé de l'année de l'ILD.

Le premier prix pour les présentations orales des stagiaires a été décerné à **Michael Dahabieh**, du laboratoire du D<sup>r</sup> Wilson Miller de l'axe de recherche sur le cancer, pour sa présentation intitulée : « L'identification et le ciblage des autophagosomes dans le lymphome histiocytaire répondant et résistant au Vorinostat. » Le deuxième prix est allé à **Leora Witkowski**, du laboratoire de recherche sur le cancer du D<sup>r</sup> William Foulkes, pour sa présentation intitulée : « Les mutations germinales et somatiques SMARCA4 caractérisent le carcinome à petites cellules de l'ovaire avec hypercalcémie. »

Les meilleures présentations par affiches ont été préparées par : **Ryuhjin Ahn**, du laboratoire de cancer de la D<sup>re</sup> Josie Ursini-Siegel; **Robert Scarborough**, du laboratoire de VIH / sida de la D<sup>re</sup> Anne Gatignol; **Sandrine Laurance**, du laboratoire de recherche sur les maladies hémovasculaires du D<sup>r</sup> Mark Blostein, et **Maud Jacques**, du laboratoire de recherche sur le cancer du D<sup>r</sup> Michael Witcher.

Parmi les chercheurs principaux qui ont présenté leurs travaux de recherche, on retrouvait : Les docteurs **Prem Ponka** - de l'axe de recherche sur les maladies hémovasculaires, **Lawrence Kleiman** - de l'axe de recherche sur le VIH / sida, **Susan Kahn** - de l'axe de recherche en épidémiologie, **Marc Fabian** - de l'axe de recherche sur le cancer, **Howard Chertkow** - de l'axe de recherche sur le vieillissement, et **Robin Cohen** - de l'axe de recherche psychosociale. Le D<sup>r</sup> **Colin Crist**, de l'axe de recherche sur le cancer, a prononcé l'allocation du nouveau chercheur principal.

## De rares tumeurs pédiatriques agressives associées à des mutations dans un seul gène

Après avoir analysé des échantillons de sang et / ou de tumeurs de pratiquement tous les cas connus de blastome hypophysaire (BH), une tumeur hypophysaire très rare et potentiellement mortelle de la petite enfance, le **D<sup>r</sup> William Foulkes**, chef du laboratoire de génétique du cancer de l'ILD, et ses collaborateurs ont conclu qu'une mutation germinale (ou héréditaire) de DICER1 constituait le principal, et peut-être même le seul, facteur de prédisposition génétique. Ces résultats ont été publiés dans la revue *Acta Neuropathologica*.

« Si vous avez cette maladie, vous vous devez d'avoir une mutation germinale de DICER1 », a déclaré le D<sup>r</sup> William Foulkes. « Il est très rare qu'on puisse attribuer tous les cas de cancer à des mutations dans un seul gène. Comparez cela au cancer du côlon ou du sein où les mutations ne représentent que 5 % ou 6 % des cas et environ 10 % en ce qui concerne le cancer de l'ovaire. »

En dépit du fait que seulement treize cas de BH ont été signalés dans le monde, il est fascinant d'avoir découvert une seule cause génétique. Même parmi les personnes qui présentent une mutation de DICER1, cependant, le risque de BH est de beaucoup inférieur à 1 %. « Donc, ce n'est pas peut-être seulement une mutation de DICER1, mais aussi certains autres facteurs génétiques qui font en sorte que cette tumeur se développe », a précisé le D<sup>r</sup> Foulkes.

Le D<sup>r</sup> Foulkes, en collaboration avec le D<sup>r</sup> John Priest du Minnesota, ont passé la littérature au peigne fin afin de trouver des patients, puis réussit à se procurer des échantillons de sang ou de tumeurs provenant de presque tous les cas répertoriés. Avec l'aide du D<sup>r</sup> Pierre Lepage du Centre d'innovation Génome Québec et McGill, ils ont pu effectuer une analyse matricielle à l'aide d'un appareil Fluidigm, qui permet le dépistage de l'ensemble des gènes DICER1 dans de très petits échantillons (ils travaillaient, après tout, sur de minuscule biopsies provenant du cerveau d'un enfant). Ceci leur a permis de terminer l'analyse de la mutation.

« Comment le dysfonctionnement de DICER1 détourne-t-il le processus normal de développement? L'apprentissage des mécanismes de contrôle qui sont perturbés nous permettra de mieux comprendre le développement hypophysaire. Les endocrinologues sont de plus en plus intéressés par notre travail », déclare-t-il.

## AmorChem offre jusqu'à 500 000 \$ pour financer l'innovation scientifique

AmorChem organise son deuxième événement KNOCK-OUT<sup>MC</sup> lors de BioContact 2014. Les chercheurs dans le domaine des sciences de la vie, œuvrant au sein d'instituts de recherche ou d'universités du Québec, qui conçoivent des projets novateurs à fort potentiel commercial, peuvent se retrouver parmi les participants choisis pour courir la chance de gagner une subvention d'AmorChem jusqu'à concurrence de 500 000 \$.

Les chercheurs intéressés doivent être en mesure de décrire leur technologie, ses applications cliniques, sa pertinence en rapport avec les maladies humaines, ainsi que son potentiel commercial. Les candidats sélectionnés devront défendre leur projet devant un auditoire à BioContact, le 8 octobre dans la ville de Québec.

La date limite pour soumettre une candidature est le 14 juillet 2014. Contacter Nadia Nour pour de plus amples informations au 514 340-8222, poste 8321 ou à [nadia.nour@mcgill.ca](mailto:nadia.nour@mcgill.ca).

## Premier symposium canadien de recherche sur la maladie d'Alzheimer - Octobre 2014

La D<sup>re</sup> **Andréa LeBlanc** fait partie des organisateurs du 1<sup>er</sup> symposium canadien de recherche sur la maladie d'Alzheimer qui se tiendra du 2 au 4 octobre 2014 dans la ville de Québec. Dédiée à la recherche d'un remède contre la maladie d'Alzheimer et les démences connexes, la rencontre sera axée sur les recherches canadiennes, notamment les recherches fondamentales, en imagerie et biomédicales. Des chercheurs d'un bout à l'autre du pays auront l'occasion de partager leurs dernières découvertes et percées allant des mécanismes moléculaires aux essais précliniques. Date limite pour vous inscrire : 15 août 2014. [Cliquez ici pour de plus amples informations.](#)

## Finaliste national du Défi BioGENEius Sanofi

**Julien Sénécal**, un étudiant au Collège Jean-de-Brébeuf, s'est classé cinquième à l'échelle nationale dans le cadre du Défi BioGENEius Sanofi Canada. Il était encadré, dans l'élaboration de son projet, par Yann Le Duff au laboratoire du D<sup>r</sup> Chen Liang sur le VIH / sida. Il étudiait la possibilité d'utiliser le système de défense bactérien CRISPR/Cas9 comme une nouvelle technologie permettant l'inhibition de la réplication du VIH-1.

## Des taux de mortalité plus élevés lors des séjours de fin de semaine à l'hôpital

Les personnes hospitalisées pour une MPOC ou une pneumonie sont plus susceptibles de mourir lors d'un séjour de fin de semaine à l'hôpital, selon les résultats d'une recherche dirigée par le **D<sup>r</sup> Sammy Suissa**, directeur du Centre d'épidémiologie clinique, publiée dans la [revue \*European Respiratory Journal\*](#). Il s'agit de la première étude à évaluer les taux de mortalité chez les patients hospitalisés au cours de la fin de semaine, quel que soit le jour de leur admission.

Des études antérieures avaient identifié le soi-disant *syndrome de la fin de semaine* dans lequel les patients admis à l'hôpital pendant la fin de semaine étaient plus à risque de décéder. Bien que ces résultats pouvaient être liés à un manque de personnel, ils pouvaient aussi être dus au fait que des patients ayant des problèmes de santé plus graves se faisaient admettre à l'hôpital pendant la fin de semaine, alors que ceux qui avaient des symptômes plus légers pouvaient attendre de parler à leur médecin la semaine suivante.

L'étude du D<sup>r</sup> Suissa s'est intéressée de façon différente au syndrome de la fin de semaine en évaluant si les patients qui séjournaient à l'hôpital pendant la fin de semaine, même s'ils avaient été admis plus tôt dans la semaine, étaient aussi plus à risque de décéder.

Les résultats ont démontré que, quel que soit le moment où les patients sont admis, s'ils séjournent à l'hôpital au cours de la fin de semaine, le risque de décès est plus élevé. Au cours de la semaine, le taux de mortalité était de 80 décès par 10 000 jours-présence. Le vendredi, le risque de décès augmentait de 5 %, ce qui supposait 4 décès de plus par 10 000 jours-présence. Le samedi et le dimanche, le risque augmentait de 7 %, ce qui supposait 5,6 décès de plus par 10 000 jours-présence pour chaque jour de fin de semaine.

Les résultats suggèrent donc que l'augmentation du risque de décès est due à une diminution de la qualité des soins ou de l'accès à des soins de grande qualité la fin de la semaine, un effet qui semble apparaître le vendredi.

Le D<sup>r</sup> Suissa a déclaré : « Notre étude est la première à démontrer une augmentation de la mortalité chez les patients séjournant à l'hôpital au cours de la fin de semaine. Ces résultats ont d'énormes répercussions sur la façon dont les soins de santé sont prodigués dans le monde entier. Il est peut-être temps de reconsidérer le concept de fin de semaine dans le domaine des soins de santé pour prévenir un nombre significatif de décès potentiellement évitables. »

## Prix de la meilleure affiche au étudiant diplômé de l'axe de recherche psychosociale

**Stephanie Coronado-Montoya**, étudiante à la maîtrise au sein du groupe de recherche du D<sup>r</sup> Brett Thombs, a remporté le Prix de la meilleure affiche des étudiants diplômés lors du Symposium de la Collaboration canadienne Cochrane de 2014, à Ottawa, pour sa présentation qui portait sur l'utilisation d'un nouveau test statistique pour analyser les essais cliniques publiés sur les thérapies axées sur la pleine conscience pour des problèmes de santé mentale. L'objectif consistait à déterminer si les résultats publiés traduisaient vraisemblablement ce qui se passait réellement dans les essais cliniques ou si les résultats positifs qui semblaient appuyer ces thérapies pouvaient avoir été rapportés en excluant les résultats négatifs, ce qui aurait remis en question l'efficacité de la thérapie.

## Conférences organisées par l'ILD

· Le **D<sup>r</sup> Andrew Moulard** a coorganisé le premier Symposium international sur les granules de stress à ARN en rapport avec les maladies et les infections virales chez l'humain, à l'Université Dalhousie, à Halifax, en juin dernier. L'initiative a réuni des chefs-de-file dans le domaine de la biologie des granules à ARN.

· La **D<sup>re</sup> Stéphanie Lehoux** a coorganisé le 9<sup>e</sup> Symposium international sur la biomécanique, la biologie vasculaire et les maladies cardiovasculaires, en avril dernier, à l'Université McGill. La rencontre a rassemblé des biologistes vasculaires, des ingénieurs biomédicaux et des cliniciens dans le but d'étudier les effets des contraintes d'écoulement et de cisaillement sur la signalisation cellulaire et la fonction et le rôle de la mécanique des fluides et des solides dans la genèse et l'évolution des plaques athéromateuses et des anévrismes vasculaires.

Préparé par le Bureau des communications en recherche de l'Institut Lady Davis de l'Hôpital général juif. Toutes les suggestions relativement au contenu de ce document sont les bienvenues. Ne peut être reproduit sans autorisation.

Pour fournir des renseignements ou pour toute question en provenance des médias, veuillez contacter : Tod Hoffman, [thoffman@jgh.mcgill.ca](mailto:thoffman@jgh.mcgill.ca), 514 340-8222 poste 8661.