

Un nouvel axe promet de favoriser l'émergence d'approches novatrices

Le 1^{er} avril, trois axes – vieillissement, maladies hémovasculaires, et VIH-sida – ont été fusionnés pour former l'axe de recherche en médecine régénératrice et moléculaire (MRM). Cette évolution est le fruit d'une recommandation du Conseil consultatif scientifique international (CCSI) de l'ILD. Le CCSI a noté que les trois anciens axes avaient en commun un vaste intérêt pour les mécanismes moléculaires fondamentaux de la maladie ou de son traitement, mais n'avaient pas la masse critique de scientifiques nécessaire pour obtenir un groupe de recherche avec une efficacité et une interactivité maximales.

L'objectif général du nouvel axe est de comprendre les causes et la pathogenèse de maladies courantes (autres que le cancer) et de concevoir de nouveaux traitements. Cet axe sera l'hôte de recherches sur les cellules souches, une priorité stratégique de l'ILD.

La **D^{re} Koren Mann** a été nommée à la tête de l'axe.

« Rassembler ces chercheurs favorisera la créativité et le partage interdisciplinaire d'idées », a déclaré la docteure Mann. « Je n'ai aussi aucun doute que de nouvelles collaborations inattendues se développeront, donnant naissance à de véritables innovations. Cela est particulièrement important dans l'environnement financier de plus en plus concurrentiel au Canada. Nous pensons également ce que ce nouvel alignement attirera de nouveaux professeurs et inspirera les meilleurs stagiaires, leur donnant l'occasion de mener des recherches vraiment exceptionnelles. »

Le directeur de l'ILD, le D^r Roderick McInnes, a constaté que, bien qu'il ne soit peut-être pas tout de suite évident de savoir comment, par exemple, un microbiologiste travaillant sur des cibles antirétrovirales pourrait tirer profit de ses interactions avec un généticien s'intéressant aux mécanismes moléculaires régissant l'activité des cellules souches, c'est grâce à de telles expositions peu orthodoxes que les découvertes les plus novatrices sont souvent faites.

« La fécondation croisée de concepts et de technologies qui découleront de ce nouveau mélange de chercheurs vont améliorer considérablement les recherches des membres de ce nouvel axe et de l'ILD dans son ensemble », a affirmé le D^r McInnes.

Investissement pour faire progresser les soins personnalisés en oncologie

Un total de 4 millions de dollars a été investi dans l'initiative « Personnalisez mon traitement » d'Exactis Innovation pour aider à procurer aux Canadiens vivant avec le cancer une médecine de précision novatrice. Merck verse une contribution de \$ 2 millions, alors que la Société de recherche sur le cancer et la Fondation de recherche en santé du Nouveau-Brunswick versent chacune \$ 1 million.

« La vision d'Exactis consiste à mettre sur pied un centre d'excellence canadien en thérapies oncologiques de précision. Ce projet fait maintenant un pas de géant en avant en établissant un partenariat avec la communauté scientifique médicale du Nouveau-Brunswick. Ensemble, nous accélérerons les découvertes et élargirons les possibilités de traitement de façon à ce que nous puissions vraiment faire une différence », a déclaré le **D^r Gerald Batist**, cofondateur et directeur scientifique d'Exactis Innovation et du Consortium de recherche en oncologie clinique du Québec (Q-CROC), codirecteur de l'Institut Lady Davis et directeur du Centre du cancer Segal de l'Hôpital général juif.

Exactis dirige un réseau pan-canadien visant à créer une base de données complète d'échantillons de tissus, de données génomiques et de données cliniques sur le cancer provenant de patients atteints de cancer. L'objectif principal du projet PMT est d'apparier les patients aux essais cliniques disponibles en fonction du profil moléculaire de leur cancer et des critères d'inclusion définis pour l'étude. L'initiative vise à réduire les obstacles à une médecine personnalisée en rendant les riches ressources scientifiques du Canada accessibles au milieu de la recherche. Ce projet a d'abord été lancé à l'HGJ en novembre 2015 avec comme chercheur principal le D^r **Mark Basik**.

D'autres centres du Québec seront ouverts prochainement. Exactis est une collaboration public-privé qui constitue un réseau de recherche fort et souple visant à fournir aux patients et aux cliniciens l'accès à de nouveaux produits thérapeutiques et à accélérer la mise au point de médicaments de façon à ce que la recherche en laboratoire se transpose de façon plus efficace en des soins au chevet des patients. Le Centre de pathologie moléculaire de l'HGJ, sous la direction des D^{rs} **Alain Spatz** et **Leon van Kempen**, sert de laboratoire principal pour Exactis.

Un médicament antidiabétiques n'est pas associés à l'insuffisance cardiaque

Les médicaments agissant sur incrétines, un type de médicament utilisé pour le traitement du diabète de type 2, n'augmentent pas le risque d'être hospitalisé pour une insuffisance cardiaque en comparaison à l'utilisation d'autres médicaments antidiabétiques, selon une nouvelle étude publiée dans [le New England Journal of Medicine](#).

« Cette étude déterminante met en évidence l'importance de l'initiative pancanadienne RCEOM dans l'étude des questions portant sur l'innocuité des médicaments d'ordonnance. Des recherches d'une telle importance exigent que nous étudions un très grand nombre de patients », a déclaré le D^r Samy Suissa, chercheur principal du RCEOM et directeur du Centre d'épidémiologie clinique de l'Institut Lady Davis

« Les essais cliniques ont fourni des conclusions contradictoires en ce qui concerne le risque d'insuffisance cardiaque avec ces médicaments », a déclaré l'auteur principal, le D^r Kristian Filion, épidémiologiste à l'Institut Lady Davis. « En

consultant les dossiers médicaux de plusieurs provinces canadiennes, des États-Unis et du Royaume-Uni, nous avons été en mesure d'étudier l'innocuité du médicament chez un grand nombre de patients vus en pratique médicale usuelle et de déterminer ainsi s'il y avait effectivement un problème. »

Les médicaments agissant sur les incrétines (qui comprennent Galvus, Nesina, Jalra, Januvia, Onglyza, Trajenta et Xiliarx, des inhibiteurs de la DPP-4, ainsi que Bydureon, Byetta, Trulicity, Saxenda et Victoza, des analogues du GLP-1) sont couramment prescrits pour aider à diminuer la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2. Cette classe de médicaments est prescrite à environ 12 % de ces patients. Des préoccupations au sujet de leur innocuité sur le cœur ont été soulevées suite à la découverte inattendue d'un risque accru d'insuffisance cardiaque au cours d'un essai clinique récent. Ce résultat n'a pas été répliqué au cours d'essais cliniques subséquents.

L'étude a été menée par le Réseau canadien pour l'étude observationnelle des médicaments (RCEOM), un réseau pancanadien multicentrique sur l'innocuité des médicaments qui fait partie du Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments (RIEM) et financé par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC).

Mark Wainberg intronisés au Temple de la renommée médicale canadienne

Le Dr Mark Wainberg, directeur du Centre sida McGill de l'Institut Lady Davis, figurait parmi les six géants des soins de santé à être intronisés au [Temple de la renommée médicale canadienne](#).

« Avec la cérémonie d'intronisation, nous honorons l'excellence, préservons l'histoire et créons des liens entre les générations », a déclaré la Dre Jean Gray, présidente du Temple de la renommée médicale canadienne, à propos des lauréats de l'année 2016. « Ces héros canadiens ont non seulement favorisé la santé, mais ils sont une source d'inspiration pour toutes les Canadiennes et tous les Canadiens, ainsi que pour nos futurs chefs de file dans le domaine de la santé. »

Le Temple de la renommée médicale canadienne, le seul organisme du genre dans le monde entier, se consacre à célébrer la contribution des héros de la médecine qui ont influencé la vie des Canadiennes et des Canadiens, ainsi que celle d'autres personnes autour du globe. Il est situé à London, en Ontario. Les lauréats sont des personnes dont la contribution exceptionnelle à la médecine et aux sciences de la santé a mené à des améliorations extraordinaires dans le domaine de la santé humaine.



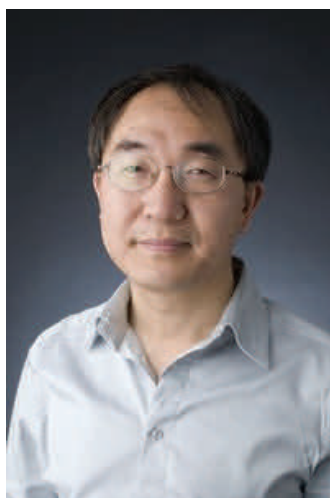
Une résilience surprenante d'une cible antivirale prometteuse

La plateforme de manipulation des gènes CRISPR/Cas9 peut avoir besoin d'un peu d'ajustement avant qu'elle puisse être utilisée comme un antiviral efficace, signale une étude dirigée par le **D^r Chen Liang** et publiée dans [la revue Cell Reports](#).

Dès son entrée dans une cellule, l'ARN génomique du VIH est converti en ADN et devient étroitement lié à l'ADN cellulaire. À ce stade, CRISPR/Cas9 peut être programmé pour cibler une séquence d'ADN et cliver l'ADN viral. Le problème est que le VIH est notoirement bon pour survivre et prospérer avec de nouvelles mutations, si bien que, alors que de nombreux virus sont tués par l'approche ciblée, ceux qui échappent au traitement par CRISPR/Cas9 deviennent plus difficiles à cibler.

« Lorsque nous séquençons l'ARN viral du VIH qui a échappé au traitement, la surprise vient du fait que la plupart de ces mutations que le virus a acquises sont joliment alignées à l'endroit où Cas9 clive l'ADN, ce qui signifie par le fait même que ces mutations, au lieu d'être le résultat des erreurs de la transcriptase inverse virale, sont plutôt ajoutées par la machinerie cellulaire de jonctions des extrémités non-homologues lors de la réparation de l'ADN endommagé », a déclaré le **D^r Liang**. « Certaines mutations sont minuscules — un seul nucléotide — mais la mutation modifie la séquence de sorte que Cas9 ne peut plus la reconnaître. Ces mutations ne nuisent pas au virus, de sorte que ces virus résistants peuvent toujours se répliquer. »

L'étude sert de mise en garde pour ceux qui espèrent se servir de CRISPR/Cas9 comme antiviral. Le **D^r Liang** ne croit pas que l'effort est vain, toutefois, puisque certaines stratégies pourraient permettre de surmonter cette limitation. Par exemple, le ciblage de sites multiples avec CRISPR/Cas9 ou en utilisant d'autres enzymes en plus de Cas9. Une fois qu'une solution sera trouvée, le prochain obstacle consistera à découvrir des façons d'administrer le traitement aux patients.



Contre la réaction inflammatoire dans l'hypertension

Un article produit par le laboratoire du **D^r Ernesto Schiffrin**, publié dans [le Journal of Hypertension](#), démontre hors de tout doute que les lymphocytes T régulateurs (Trég) font partie d'un mécanisme qui maintient un juste équilibre dans la réaction inflammatoire dans le système vasculaire chez des modèles animaux d'hypertension.

Son équipe a utilisé une stratégie mécaniste avec une carence et un remplacement des Trég chez un modèle murin d'hypertension et de lésion vasculaire. Ils ont découvert que les lésions vasculaires et l'inflammation étaient beaucoup plus importantes chez les souris ayant une carence en Trég, alors que celles-ci étaient évitées par le remplacement des Trég. Il présente des preuves excitantes sur les avantages de l'immunothérapie dans le traitement des maladies cardiovasculaires.

« L'implication de cette découverte est que les approches nous permettant d'activer la voie anti-inflammatoire des Trég avec une thérapie immunitaire dépourvue d'effets secondaires indésirables causés par les médicaments actuels pourraient améliorer l'état pro-inflammatoire présent dans de nombreuses maladies cardiovasculaires, y compris l'hypertension », explique le Dr Schiffrin.

Il est essentiel d'être en mesure d'analyser les voies possibles afin d'identifier celles qui optimisent les effets positifs sans les conséquences négatives. « Nous savons que l'immunothérapie fonctionne; nous devons être prudents dans la façon dont nous la faisons fonctionner », fait-il remarquer, « en particulier dans le domaine des maladies chroniques où les traitements doivent être pris pendant de longues périodes ».

Tout en soulignant qu'il n'y a pas de formule magique, l'immunothérapie promet d'être une autre intervention potentielle dans l'arsenal du clinicien. « Nous sommes confrontés à une énorme complexité et plusieurs boucles de rétroaction, ainsi qu'un équilibre fragile entre les effets bénéfiques et les effets néfastes », souligne le Dr Schiffrin. « Nous devons nous rappeler que l'inhibition des mécanismes inflammatoires peut ouvrir la voie à des infections, y compris la tuberculose. Nous devons nous assurer que ce n'est pas un risque avec l'immunothérapie de l'hypertension. Notre quête consiste à découvrir de nouvelles interventions qui peuvent produire de meilleurs résultats pour les patients. »

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, 514 340-8222 poste 8661

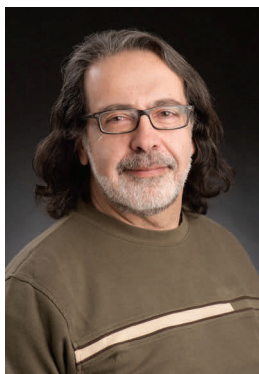
Nouvelle approche thérapeutique pour le traitement du rachitisme

Une production incontrôlée du facteur de croissance du fibroblaste 23 (FGF23) est associée au rachitisme, une maladie squelettique invalidante. Le rachitisme est l'une des maladies squelettiques héréditaires les plus courantes. Toutefois, elle peut aussi se manifester à l'âge adulte; elle est alors généralement causée par une tumeur sécrétant du FGF23. Le rachitisme compromet la croissance des os et cause leur ramollissement et leur affaiblissement, ainsi que la fusion des os avec les ligaments et les tendons. Le **Dr Andrew Karaplis**, Directeur des cliniques sur les maladies osseuses métaboliques et post fractures à l'HGJ, se souvient d'un patient dont la mâchoire était devenue tellement paralysée qu'il a fallu briser ses dents pour lui permettre d'aspirer de la nourriture liquide avec une paille.

Le traitement conventionnel du rachitisme consiste à donner des suppléments de vitamine D et de phosphore. Ce n'est pas un traitement curatif, mais il peut contribuer à réduire les difformités. « Certains patients trouvent ce traitement difficile à tolérer et ces suppléments doivent être pris à vie, souligne le Dr Karaplis. Le phosphore cause souvent des diarrhées sévères; il est donc difficile d'amener les enfants à prendre leurs médicaments régulièrement, et les troubles persistent à l'âge adulte. »

L'étude de Dr Karaplis, publiée dans [The Journal of Clinical Investigation](#), révèle que le remplacement du phosphore n'est pas nécessaire pour améliorer l'état des os. « Cela va à l'encontre de l'approche conventionnelle, ajoute-t-il. En utilisant des modèles animaux, nous avons manipulé les niveaux de vitamine D directement dans l'os et ce procédé à lui seul a entraîné une amélioration remarquable. »

Il a ensuite administré à des souris rachitiques un médicament utilisé actuellement pour traiter les affections rénales chroniques. Ce médicament agit en inhibant l'enzyme CYP24 et améliore le métabolisme de la vitamine D dans les os. Cela a produit un rétablissement presque complet des anomalies osseuses associées au rachitisme. Il reste à déterminer si une telle intervention chez les enfants atteints de rachitisme pourrait prévenir le développement et la progression des difformités squelettiques. Comme les propriétés pharmacocinétiques du médicament sont bien comprises et qu'il est bien toléré, des essais cliniques pour le rachitisme pourraient être entrepris dans un avenir rapproché.



Les secrets génétiques pour le contrôle du cholestérol

Une patiente du **D^r Morris Schweitzer**, endocrinologue et chercheur à l'ILD, a présenté une réponse exceptionnelle à l'ézétimibe, un inhibiteur d'absorption du cholestérol LDL. Alors qu'un répondeur normal présentera une diminution de 18 % de ses taux de cholestérol LDL, la répondeuse exceptionnelle a présenté une diminution de 65 %. La répondeuse exceptionnelle est une patiente ayant des antécédents familiaux d'hypercholestérolémie causée par une mutation dans le gène récepteur du cholestérol LDL. Ces mutations sont répandues dans la population canadienne-française en raison d'un effet du gène fondateur. La patiente en question avait une mutation des récepteurs de cholestérol LDL qui est présente chez 65 % des Canadiens français atteints d'hypercholestérolémie et qui entraîne des taux très élevés de cholestérol LDL. Elle a subi ses premiers pontages coronariens à l'âge de 38 ans, suivis par une deuxième opération à 55 ans. Avec 80 mg de Lipitor, son taux de cholestérol LDL est passé de 12,4 à 9,5 mmol/l. Lorsqu'une dose de 10 mg d'ézétimibe a été ajoutée, son taux de cholestérol LDL a diminué à 3,8 mmol/l, ce qui réduit considérablement son risque de survenue de futurs accidents coronariens.

Cette réponse, ont découvert le D^r Schweitzer en collaboration avec la **D^{re} Lorraine Chalifour** de l'ILD, était attribuable à deux mutations de Niemann-Pick C 1-like 1 (NPC1L1), le gène qui réduit la protéine de transport du cholestérol intestinal ciblée par l'ézétimibe. Ils ont mené des essais plus approfondis qui impliquaient l'absorption de cholestérol dans des cellules cultivées, la localisation par immunofluorescence de NPC1L1 dans des cellules cultivées et la modélisation dynamique moléculaire de la protéine de type sauvage et mutante, et ils ont découvert de nouveaux partenaires de liaison du NPC1L1 dans la protéine mutante. Ces résultats ont été publiés dans la revue [Atherosclerosis](#).

« Les répondeurs exceptionnels nous donnent une perspective unique sur la façon dont le médicament fonctionne », a déclaré la D^{re} Chalifour. « Nous avons séquencé l'ADN du patient et découvert un certain nombre de mutations qui étaient responsables de changements importants dans l'absorption du cholestérol. »

« Rien de ce genre n'a jamais été observé auparavant. Les nouvelles mutations que nous avons découvertes rendaient la patiente très sensible au médicament, c'est pourquoi il a été si efficace », a affirmé le docteur Schweitzer. « La mise au point de nouveaux médicaments pourrait porter sur la simulation des actions de ces mutations en particulier afin de produire un traitement hypocholestérolémiant plus efficace. »

NPC1L1 joue aussi un rôle important dans le transport de l'hépatite C vers les cellules de sorte que la mise au point de nouveaux médicaments pourrait cibler ce gène dans le traitement et la prévention de cette maladie.