

Juillet 2013 Vol. 2 No. 4

Des stagiaires remportent des bourses de recherche du FRQS et des IRSC

La variété des recherches en cours à l'ILD était mise en évidence dans les projets pour lesquels les étudiants des cycles supérieurs et des boursiers postdoctoraux ont obtenu du soutien du Fonds de recherche du Québec - Santé (FRQS) et des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC).

Les bourses de recherches postdoctorales du FRQS ont été remises à **Yannick Auclair**, du laboratoire de recherche sur le cancer du D^r Stéphane Richard, à **Linda Kwakkenbos**, pour ses recherches sur la sclérodermie avec le D^r Brett Thombs, et à **Christine Zelenak**, pour son travail sur le cancer du sein au laboratoire du D^r Volker Blank.

Isabelle Sirois, du laboratoire du D^r Mark Basik, a remporté une bourse de recherche Eileen Iwanicki pour ses travaux de recherche sur le cancer du sein.

Les bourses de recherches doctorales des IRSC ont été remportées par **Vanessa Delisle**, pour ses travaux sur le dépistage de la dépression avec le D^r Thombs, par **Sonia Grandi**, pour son étude sur le traitement des patients ayant subi une crise cardiaque avec le D^r Mark Eisenberg, par **Matthew McCallum**, pour ses recherches sur la pharmacorésistance dans le VIH avec le D^r Mark Wainberg, par **Ilya Razykov**, pour une étude sur le suicide chez les personnes souffrant de maladies chroniques avec le D^r Thombs, par **Jennifer Wu**, pour ses travaux sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments avec le D^r Samy Suissa et par **Lisa Jewett**, pour une évaluation de l'anxiété relative à une défiguration causée par la maladie avec le D^r Thombs.

Les bourses de formation doctorale du FRQS ont été décernées à **Elaheh Ahmadzadeh**, qui mène des recherches sur le cancer du sein avec le D^r Basik et à **Mathieu Neault**, pour ses travaux sur le cancer au laboratoire du D^r Richard.

Les bourses de formation à la maîtrise du FRQS sont allées à **Samantha Burugu**, du laboratoire du VIH-sida de la D^{re} Anne Gatignol, à **Priscilla Hirst**, pour ses études sur le cancer du sein avec le D^r Basik, et à **Vladimir Khanassov**, pour une étude sur les services de santé sous la D^{re} Isabelle Vedel.

Les bourses d'études de maîtrise des IRSC ont été attribuées à **Amanda Lovato**, pour ses travaux sur le cancer du sein au laboratoire du D^r Michael Witcher, et à **Anna MacKinnon**, pour une étude sur l'anxiété prénatale avec la D^{re} Phyllis Zelkowitz.

La Fondation de l'HGJ amasse des fonds pour la recherche

Dans le cadre de sa campagne de fonds de capitaux de 250 millions de dollars, [la Fondation de l'HGJ](#) s'efforce d'amasser 45 millions de dollars pour soutenir la recherche médicale à l'ILD.

« L'Hôpital général juif continue de développer son intérêt et son engagement envers la recherche », a déclaré Myer Bick, président et directeur général de la Fondation. « La recherche a été un puissant catalyseur nous permettant de recruter des médecins tout en repoussant les frontières de la connaissance médicale et de contribuer à l'effort international de lutte contre la maladie. Le soutien privé sera la force motrice de notre succès. »

Avec l'appui des donateurs, l'ILD sera en mesure d'atteindre les objectifs suivants :

- Établir un centre de cellules souches qui deviendra le chef de file, au Québec, pour libérer le potentiel des cellules souches adultes dans le traitement de nombreuses maladies.
- Poursuivre de nouveaux domaines de recherche, y compris des études pour identifier les prédispositions génétiques sous-jacentes aux maladies et des recherches sur les services de santé, pour identifier les moyens les plus efficaces permettant d'organiser et de prodiguer des soins de haute qualité et d'améliorer la sécurité des patients et les résultats de santé.
- S'assurer de maintenir un niveau d'excellence et de croissance continu des programmes de recherche existants, en particulier ceux qui sont axés sur les maladies associées à une population vieillissante comme la maladie d'Alzheimer et d'autres problèmes de santé non résolus tels que le cancer et le sida.
- Recruter de nouveaux chercheurs de haut niveau et soutenir leurs recherches dans les domaines prioritaires.
- Fournir un soutien essentiel pour favoriser l'émergence de nouvelles idées et accélérer le développement et l'accès à de nouveaux traitements et de nouvelles thérapies.
- Soutenir les recherches translationnelles et les recherches cliniques précoces qui ne sont pas généralement financées par le gouvernement ou l'industrie.

Les dons peuvent être versés à la Fondation de l'HGJ directement à partir du site web www.ladydavis.ca.

L'effet d'une mutation dans une rare maladie de la moelle osseuse identifié

Dans le cadre de ses recherches visant à mieux comprendre les mécanismes qui régissent la fonction des télomères, l'extrémité chromosomique qui contrôle la réplication de l'ADN chaque fois qu'une cellule se divise, la D^{re} **Chantal Autexier** a identifié une cause probable de certaines mutations génétiques qui jouent un rôle clé dans l'apparition d'un syndrome rare et fatal de vieillissement prématuré. La dyskératose congénitale (DC), communément appelée syndrome de Zinsser-Engman-Cole, est une insuffisance progressive héréditaire de la moelle osseuse qui apparaît entre cinq et treize ans et provoque l'infection et le cancer au début de l'âge moyen.

À moins que les télomères fonctionnent correctement, les cellules qui se divisent fréquemment telles que les cellules sanguines, de la moelle osseuse et de la peau, perdront de plus en plus d'ADN avec chaque division entraînant leur mort prématurée. Les problèmes relatifs aux télomères peuvent provoquer le vieillissement prématuré ou, lorsqu'on les découvre dans les cellules cancéreuses, ont été associés à une multiplication incontrôlée.

Le laboratoire de la D^{re} Autexier a découvert que la modification de la protéine dyskérine (codée par le gène DKC1) par de petits gènes modificateurs ressemblant à l'ubiquitine (SUMO) - un processus appelé SUMOylation - pouvait mener à des défaillances dans l'entretien des télomères qui sont typiques de la DC. Ces résultats ont été publiés dans la revue [Human Molecular Genetics](#).

« Nous avons effectivement cherché à comparer une enzyme de télomérase normale à une qui ajouterait différentes séquences aux extrémités chromosomiques afin d'évaluer son effet sur la fonction des télomères de la cellule », a-t-elle expliqué. « Nous avons constaté que l'enzyme mutante entraînait une diminution de l'expression des SUMO. Lorsque nous avons examiné la dyskérine, nous avons trouvé une première indication à l'effet que la SUMOylation pouvait réguler l'enzyme télomérase. »

L'étudiante de la D^{re} Autexier, Marie-Eve Brault, a découvert que chaque acide aminé retrouvé dans l'un des sites prédits de SUMOylation dans la dyskérine était muté chez les patients atteints de DC. En plus de la DC, des maladies telles que la fibrose pulmonaire idiopathique - une cicatrisation ou un épaississement progressif du tissu pulmonaire - présentent aussi des mutations dans les gènes responsables de l'entretien des télomères.

La D^{re} Autexier espère pouvoir étudier des cellules réelles de patients possédant les mutations affectant la fonction des télomères afin de vérifier la présence d'une SUMOylation défaillante, par opposition aux lignées cellulaires, qui permettrait de valider davantage l'importance de la SUMOylation dans la fonction des télomères.

De nouvelles connaissances structurelles sur le cancer et l'inflammation

Dans un papier publié dans la revue [Nature Structural & Molecular Biology](#), le D^r **Marc Fabian** et ses collègues ont fait progresser les connaissances dans le domaine de la protéine suppressive de tumeur, la tristétrapoline (TTP). À l'aide de la radiocristallographie, ils ont révélé - pour la première fois - la structure cristalline de la TTP, une réalisation importante puisque la conception de composés pharmacologiques qui peuvent affecter une protéine dépend souvent de ces connaissances fondamentales.

Comprendre comment la TTP agit au niveau moléculaire est essentiel parce que plusieurs cancers, notamment le cancer du sein, ainsi que plusieurs maladies inflammatoires chroniques, sont liés à une altération de l'action de la TTP.

La TTP est une protéine de liaison à l'ARN qui contrôle la réponse inflammatoire du corps en limitant l'expression de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, comme le facteur de nécrose tumorale qui s'est avéré prometteur pour détruire les cellules cancéreuses. Plus précisément, les découvertes du D^r Fabian concernent la liaison de la TTP à une machine cellulaire appelée CCR4-NOT.

« La CCR4-NOT est un régulateur général des taux d'ARN messager et est recruté par les ARNm qui ne sont pas liés par la TTP. Notre objectif était d'étudier comment la TTP recrutait ce mécanisme afin de mieux comprendre le fonctionnement des mécanismes de neutralisation génique médiée par la TTP », a-t-il déclaré. « La principale contribution de notre équipe est que nous avons réussi à cartographier à l'échelle atomique comment la TTP interagissait avec la CCR4-NOT pour provoquer la déstabilisation de l'ARN messager. Plus important encore, c'est la première fois que la structure cristalline de la protéine de liaison à l'ARN formant un complexe avec la CCR4-NOT a été déchiffrée. »

L'action de la TTP est régulée par l'entremise de sa phosphorylation - une modification chimique pour l'activation ou la désactivation de la protéine - même s'il n'est pas encore clair comment ces phosphates altèrent la fonction de la TTP. Donc, une phosphorylation aberrante de la TTP peut également contribuer à la maladie.

« Plusieurs régions de TTP peuvent être phosphorylées, y compris une région qui relie la TTP au CCR4-NOT », a ajouté le D^r Fabian : « Notre travail suggère que cette phosphorylation entraverait le recrutement de CCR4-NOT par la TTP pour cibler les ARNm; toutefois, ces travaux en sont encore à un stade précoce. »

Il y a une chorégraphie complexe qui existe entre les réseaux de contrôle post-transcriptionnels qui utilisent à la fois les microARN et les protéines de liaison à l'ARN telles que la TTP. Le laboratoire du D^r Fabian cherche à comprendre comment ils fonctionnent de concert ou en opposition afin d'identifier les principales anomalies moléculaires dans les cellules cancéreuses.

Un technique peut aider les victimes d'accident vasculaire cérébral à récupérer leur langage

Les patients ayant reçu une stimulation magnétique transcrânienne (SMT) dans un délai de quatre semaines suivant un accident vasculaire cérébral, en plus d'un traitement traditionnel en orthophonie, présentaient un rétablissement trois fois meilleur de leur aphasie - une perte de la capacité à saisir la langue, à lire, à écrire ou à parler - que ceux recevant des traitements d'orthophonie seuls, selon une étude menée par le D^r Alexander Thiel, publié dans [la revue Stroke](#).

« Jusqu'à présent, les traitements d'orthophonie représentaient la seule option thérapeutique pour les survivants d'un accident vasculaire cérébral atteints d'aphasie », a déclaré le D^r Thiel. « Nous entrons dans une époque passionnante où, dans un avenir proche, nous pourrions peut-être être en mesure de combiner le traitement classique à la stimulation cérébrale non-effractive plus tôt dans le rétablissement pour obtenir de meilleurs résultats. »

Les chercheurs ont traité 24 survivants d'un accident vasculaire cérébral avec plusieurs types d'aphasie dans un hôpital de réadaptation à Cologne, en Allemagne. Treize ont reçu une SMT - une bobine magnétique portable qui fournit une stimulation de faible intensité et suscite des contractions musculaires lorsqu'elle est appliquée sur le cortex moteur - tandis que 11 ont reçu une stimulation factice. Les patients ont reçu 20 minutes de SMT ou une stimulation factice et 45 minutes de traitements d'orthophonie pendant 10 jours.

Les chercheurs, en bref, désactivent la partie active du cerveau afin que la région affectée par l'accident vasculaire cérébral puisse réapprendre le langage. « C'est une démarche semblable à la réadaptation physique où le membre intact est immobilisé avec une attelle afin que les patients soient forcés d'utiliser la partie affectée au cours de la séance de thérapie » a déclaré le D^r Thiel. « Pour moi, la conclusion la plus importante de notre étude est le fait que nous pouvons moduler l'activité du cerveau d'une manière favorable, après un accident vasculaire cérébral, pour appuyer nos efforts de réadaptation classiques. »

Plus d'un tiers des survivants d'un accident vasculaire cérébral souffrent d'aphasie. La SMT a eu le plus grand impact sur l'amélioration de l'anomie, l'incapacité à nommer des objets, qui est l'un de ses symptômes les plus débilants.

« Nous croyons que la stimulation cérébrale devrait être la plus efficace au début du rétablissement, soit environ dans les cinq semaines suivant un accident vasculaire cérébral, parce que les gènes qui contrôlent le processus de rétablissement sont actifs pendant cet intervalle de temps », a suggéré le D^r Thiel.

Les résultats de cette étude ont ouvert la porte à un essai multicentrique de plus grande envergure financé par les Instituts de recherche en santé du Canada, en cours dans quatre sites canadiens et un en Allemagne. La présente étude a été financée par les fondations Walter et Marga Boll et Wolf-Dieter-Heiss.

L'examen d'un motif essentiel comporte de vastes implications

Le laboratoire du D^r Stéphane Richard a un intérêt soutenu pour la méthylation de l'arginine, un mécanisme de régulation de l'expression génique et de la fonction protéique. Parmi les importants motifs régulateurs, il y a ceux qui sont riches en arginines et en glycines, appelés motifs RGG/RG, qu'on retrouve dans plus de 1 000 protéines humaines. Ils sont en cause dans plusieurs maladies dont le cancer, les maladies cardiovasculaires et les troubles neurodégénératifs, tels que la sclérose latérale amyotrophique, communément appelée maladie de Lou Gehrig, et le syndrome du X fragile, qui arrivent en deuxième place seulement après le syndrome de Down comme l'une des causes de déficience intellectuelle. Le motif RGG est aussi essentiel à différents aspects du métabolisme de l'ARN et peut réguler cette fonction.

« Nous avons entrepris une analyse en profondeur de la littérature portant sur le motif RGG/RG », a dit le D^r Richard à propos de sa publication dans [Molecular Cell](#), coécrite avec son candidat au doctorat, Palaniraja Thandapani, « mais nous sommes allés plus loin que l'article classique de revue des écrits en demandant à mes collègues d'Australie d'effectuer des recherches pangénomiques en bioinformatique afin d'identifier toutes les protéines qui contiennent ce motif ».

Ce document représente la première tentative à ce jour de classer ce motif particulier. Le fait qu'on le retrouve chez les humains, ainsi que dans des espèces moins évoluées y compris les rongeurs, est une forte indication qu'il a une certaine pertinence fonctionnelle, sinon il ne serait pas si omniprésent.

« Nous les avons divisés en quatre catégories, le quatrième étant un peu spéculatif », a déclaré le D^r Richard, « en ce sens que nous avons brossé un large portrait en incluant certaines protéines pour lesquelles nous ne sommes pas sûrs de savoir si le motif joue un rôle, mais nous estimons que cette voie de recherche est prometteuse pour l'avenir. Il se peut que l'on démontre que le RGG/RG est encore plus prévalent et plus important que nous en sommes actuellement conscients. Nous espérons ouvrir de nouvelles voies de recherche. »

Pendant que le laboratoire du D^r Richard poursuit cette voie de recherche, l'article conclut également en disant : « Nous espérons que cette revue de la littérature fournira un cadre pour nos collègues qui étudient ce motif omniprésent et fonctionnellement important. Nous prédisons et espérons que l'émergence de la découverte des propriétés fonctionnelles et biochimiques du motif RGG/RG contribuera à définir son rôle dans les états pathologiques. »

La série des conférenciers éminents

La [Série de conférenciers éminents et les Conférences éminentes en génétique humaine](#), la deuxième étant coparrainée par le Centre d'innovation de l'Université McGill et de Génome Québec, sont d'importantes activités contribuant à la mission éducative de l'ILD. Les séries présentées au cours de la dernière année universitaire démontrent ce mélange éclectique et fascinant de chercheurs qui ont partagé leurs recherches avec les professeurs et les étudiants.

Parmi les éminents conférenciers, on retrouvait : **David Streiner**, professeur de psychiatrie à l'Université McMaster et à l'Université de Toronto, sur les raisons pour lesquelles les résultats des essais de phase III diffèrent de la réalité; **Michael Julius**, vice-président de la recherche à l'Institut de recherche de Sunnybrook et professeur à l'Université de Toronto, sur le rôle de la protéine Fyn en immunologie; **Benjamin Alman**, chercheur chevronné à l'Hôpital pour enfants malades et professeur d'orthopédie à l'Université de Toronto, sur le ciblage de la bêta-caténine; **Warren Chan**, de l'Institut des biomatériaux et du génie biomédical de l'Université de Toronto, sur les nanotechnologies dans le diagnostic du cancer et des maladies infectieuses; **Michael Tyers**, de l'IRIC à l'Université de Montréal, sur la biologie chimique du système ubiquitine; **Jeff Wrana**, chercheur chevronné à l'Institut de recherche Samuel Lunenfeld de l'Université de Toronto, sur la détermination du destin cellulaire et le cancer; **John Ioannidis**, de l'Université de Stanford, sur l'évaluation des preuves biomédicales; **Roland Lill**, de l'Institut de biologie cellulaire et de l'Institut Max-Planck à Marbourg, en Allemagne, sur la biogenèse des protéines fer-soufre et **Richard Lloyd**, du Baylor College of Medicine, à Houston, sur les mécanismes associés au stress cellulaire.

Les conférenciers éminents en génétique humaine comprennent **Tim Hughes**, professeur au Donnelly Centre for Cellular and Biomolecular Research de l'Université de Toronto, sur les mécanismes de régulation génique et **Yusuke Nakamura**, du Center for Personalized Therapeutics de l'Université de Chicago, sur l'identification des variations dans les cellules immunitaires pour contribuer à la recherche sur le cancer.

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.

Les honneurs pour le D^r Brett Thombs

Le **D^r Brett Thombs**, de l'axe de recherche psychosociale, a reçu deux distinctions importantes. L'Academy of Psychosomatic Medicine lui remettra sa bourse de recherche de 2013 lors de sa conférence qui aura lieu à Tucson, en Arizona, en novembre, où il présentera une conférence plénière en rapport avec ses travaux sur le dépistage de la dépression dans les établissements de santé.

Il a aussi remporté une bourse de 300 000 \$ de la Société de l'arthrite visant à soutenir ses travaux à titre de directeur du Réseau pour des interventions axées sur les patients atteints de sclérodémie (SPIN ou Scleroderma Patient-centered Intervention Network), un réseau international qui se consacre au développement, à l'évaluation et à la dispensation de services psychosociaux et de réadaptation pour les personnes souffrant de cette rare maladie rhumatismale. Ce prix est décerné à un chercheur qui a déjà acquis une réputation nationale et a apporté une contribution remarquable et fait preuve de leadership dans le domaine de la recherche sur l'arthrite. Il est destiné à ceux qui, au début de leur carrière, ont acquis une réputation d'excellence en recherche sur l'arthrite.

Remise des bourses de voyage étudiantes

Les bourses de voyage de l'ILD sont remises, par voie de concours, aux étudiants pour qu'ils puissent assumer les frais leur permettant d'assister à de grandes conférences dans leur domaine au cours desquelles ils font des présentations orales ou par affiches. Les lauréats du concours du printemps 2013 furent : les candidats au doctorat **Meghedi Aghourian** et **Francois Bertin**, tous les deux du laboratoire du D^r Mark Blostein, qui participeront à la conférence de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis, à Amsterdam, et les candidats à la maîtrise **Saeid Asgharizadeh**, du laboratoire du D^r Slobodan Devic, et **Joel Mullins**, du laboratoire du D^r Alasdair Syme, qui participeront à la conférence de l'American Association of Physicists in Medicine, à Indianapolis.

La date limite pour le prochain concours des bourses de voyage est le 20 septembre 2013. Les formulaires de mise en candidature sont disponibles sur le site intranet de l'ILD. Pour de plus amples informations, contacter Janik Jacmain, au jjacmain@jgh.mcgill.ca ou au 514 340-8222, poste 4846.