

Hiver 2006 • Volume 2 • Numéro 1



le NEURONE DU NORD

L'ALYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS SOCIETY OF CANADA • SOCIÉTÉ CANADIENNE DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS SOCIETY OF CANADA • SOCIÉTÉ CANADIENNE DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS SOCIETY OF CANADA • SOCIÉTÉ CANADIENNE DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS SOCIETY OF CANADA • SOCIÉTÉ CANADIENNE DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Recherche
sur la SLA
au Canada



« Marche pour la SLA » constitue l'événement phare dans le calendrier de collecte de fonds de la Société canadienne de la SLA. Organisé en partenariat avec les sociétés provinciales de la SLA d'un bout à l'autre du pays, « Marche pour la SLA » vise à amasser des fonds pour soutenir les personnes qui vivent avec cette terrible maladie qu'est la SLA, à conscientiser la population à l'égard de cette affection et à financer la recherche. Ainsi, en 2005, 63 marathons de marche ont permis d'amasser plus de 1,7 million de dollars. Du total, 40 % ira soutenir le programme de recherche sur la SLA, et 60 % sera consacré à fournir des services à l'échelle locale pour les personnes atteintes de la maladie.

Encore une fois cette année, l'événement « Marche pour la SLA » a été parrainé par Les restaurants McDonald du Canada, commanditaires principal de l'événement à l'échelle nationale, et par Canon Canada, commanditaire Or à l'échelle nationale.



Message du président

La SLA est une maladie dévastatrice qui affecte des milliers de Canadiens. Ce fléau touche non seulement ceux qui vivent avec la maladie, mais également les membres de la famille et les amis de la personne malade. En effet, on sait que les soins sont assurés par la famille dans 90 % des cas. On peut donc dire que la SLA est une maladie très lourde, tant sur le plan financier que sur les plans physique et émotif.

Le financement de la recherche en vue de trouver un traitement définitif pour la SLA est au cœur de la mission poursuivie par la Société canadienne de la SLA. Nous travaillons chaque jour avec ce but à l'esprit. Notre programme principal, le Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires, finance les travaux de recherche dans le domaine des maladies neuromusculaires par le biais de subventions d'exploitation. Le but de ces recherches est d'établir les causes de la maladie, d'élaborer des options thérapeutiques, et en bout de ligne, de mettre au point un traitement définitif.

Dans ce deuxième numéro du bulletin Neurone du Nord, nous établissons le profil de nombreux chercheurs travaillant sur la SLA qui bénéficient d'un financement du PRMN, ainsi que celui d'autres chercheurs éminents qui étudient les affections neuromusculaires. Nous y décrivons leurs projets les plus récents. De plus, vous ferez la connaissance de bon nombre de nouveaux chercheurs qui font leur entrée dans le milieu de la recherche sur la SLA – c'est-à-dire des étudiants au doctorat qui travaillent étroitement avec des cliniciens et chercheurs d'expérience. Enfin, dans ce numéro, nous mettons en lumière le travail de cliniciens et d'autres chercheurs spécialisés dans la SLA dont le financement provient de sources variées.

Les travaux des chercheurs canadiens qui se spécialisent dans la SLA comptent parmi ce qui se fait de mieux dans la recherche mondiale sur cette maladie. Nous sommes convaincus que ces travaux contribueront un jour à l'élaboration d'un traitement définitif pour enrayer cette terrible affection qu'est la SLA. Parmi les facteurs clés qui permettront de maintenir l'excellence de la recherche dans l'avenir, il y a le développement de nouveaux partenariats de recherche, le financement de travaux prometteurs et pertinents, le contact étroit avec les intervenants du milieu et l'encadrement de la nouvelle génération de scientifiques afin de les motiver à se spécialiser dans l'étude de la SLA.

Le mandat de recherche de la Société canadienne de la SLA

Nos efforts de collecte de fonds ont pour but de trouver un traitement pour cette maladie. Afin de souligner cet engagement, nous avons approuvé, lors de la réunion nationale du conseil d'administration à l'automne 2004, un nouvel énoncé de vision qui résume en quelques mots notre philosophie :

« Trouver un traitement définitif pour la SLA ».

Pour nous assurer que les fonds de recherche sont attribués d'une manière stratégique afin de réaliser notre vision, nous avons mis en place trois lignes directrices qui orientent nos décisions en matière de financement.

- Nous investissons nos fonds de recherche là où ceux-ci auront le plus d'effet.
- Nous finançons des travaux de recherche revus par les pairs qui se révèlent prometteurs et pertinents.
- Nous finançons des travaux de recherche jugés comme étant de haut niveau grâce à des méthodes d'évaluation reconnues internationalement, telles qu'adoptées par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC).

Forum sur la recherche

En octobre 2004 se tenait à Toronto notre premier forum sur la recherche, auquel étaient conviés les chercheurs canadiens les plus en vue dans le domaine de la SLA. Notre but était de consulter ces intervenants afin d'établir les priorités et l'orientation de notre programme de recherche. Quinze chercheurs ont pris part à l'événement. Nous avions demandé à chacun d'amener un membre de son équipe de recherche – en l'occurrence, un jeune chercheur très prometteur – dans le but d'intégrer celui-ci, dès l'aube de sa carrière, au milieu de la recherche sur la SLA. C'est de cette façon que nous assurerons la relève dans le domaine de la recherche sur la maladie. Nous prévoyons tenir un deuxième forum sur la recherche au printemps de 2006.

Projets collaboratifs

Parallèlement, nous avons élargi notre programme de recherche et participons à un certain nombre de projets collaboratifs, en partenariat avec la ALS Association aux É.-U. Ainsi, en 2004, nous avons fourni 50 % d'une subvention de recherche destinée à l'étude de la déficience cognitive chez les patients atteints de SLA sporadique. Ces travaux sont sous la direction du Dr Michael Strong. Nous avons également contribué au financement du premier atelier international de recherche portant sur la démence frontotemporale dans la SLA, qui s'est tenu en mai dernier à London, en Ontario. Plus de 80 chercheurs de partout dans le monde y ont pris part.

En 2005, nous avons participé à un autre projet de financement collaboratif en partenariat avec la ALS Association. Le récipiendaire en était Jean-Pierre Julien, qui fait également partie du conseil d'administration de la Société canadienne de la SLA. Le titre de son projet est le suivant : Rôle joué par la sécrétion de mutants superoxyde dismutase médiés par la chromogranine dans la pathogénèse de la SLA.

De plus, étant donné le besoin d'assurer la relève chez les jeunes chercheurs qui s'intéressent à la recherche de traitements contre la SLA, nous avons lancé un programme de subventions de recherche de 20 000 \$ par année, pour une période pouvant aller jusqu'à trois ans. Les deux premières bourses de stagiaire de recherche ont été remises l'automne dernier. Les noms des prochains récipiendaires seront annoncés bientôt.

Orientation de la recherche dans l'avenir

Tel que mentionné plus haut, l'un de nos engagements consiste à assurer la relève chez les

Sean McConkey



nouveaux chercheurs. Dans le cadre de cette démarche, la prochaine étape sera la mise sur pied d'un programme de bourses de recherche au doctorat, en partenariat avec les IRSC et l'Institut des neurosciences, de la santé mentale et des toxicomanies. Nous accorderons ainsi jusqu'à trois bourses de recherche pour des travaux portant sur la protéomique, la génomique et l'étude de la maladie du motoneurone dont les applications touchent la SLA. Pour y être admissibles, les chercheurs devront travailler au Canada. Le montant maximum de la bourse sera de 21 000 \$ par année, pour une période allant jusqu'à trois ans.

Nous avons également compilé un synopsis des activités de recherche sur la SLA et les affections neuromusculaires qui se déroulent d'un bout à l'autre du pays. On y retrouve le nom du chercheur, le nom du projet, la source de financement, ainsi qu'un court résumé des travaux. Ces nouveaux renseignements peuvent être consultés à partir du site Web de la Société canadienne de la SLA, à l'adresse suivante :

<http://www.als.ca/research/researchsynopsis.aspx>.

Le synopsis de recherche est offert en français et en anglais.

En conclusion

Grâce aux efforts de recherche d'éminents scientifiques canadiens et étrangers, notre compréhension de la SLA s'est accrue d'une manière très importante. À cette compréhension accrue s'ajoute les progrès exponentiels que l'on enregistre en neurologie et dans d'autres domaines scientifiques. On peut donc espérer que des thérapeutiques efficaces et définitives sont maintenant à portée de main.

Nous continuons à compter sur votre soutien dans un contexte où nous prenons le dessus dans notre bataille contre la SLA. Vous pouvez contribuer à cette bonne cause en faisant un don par le biais de notre site Web, à l'adresse http://www.als.ca/_donate/, ou en composant le 1 800 267-4257, poste 204.

Nous espérons que la présente publication vous sera utile. Sentez-vous libre de la distribuer autour de vous et de faire la demande de copies supplémentaires à l'intention des amis et des membres de la famille. Vous pouvez télécharger la publication à partir de notre site Web, à l'adresse <http://www.als.ca/research>.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous nous portez.

Président
Société canadienne de la SLA

Société canadienne de la SLA

265, boulevard Yorkland, Bureau 300
Toronto (Ontario) M2J 1S5
1 800 267-4257
<http://www.als.ca>
Courriel : bg@als.ca

Numéro d'enregistrement d'organisme de
bienfaisance :

10670 8977 RR0002

Éditrice :

Bobbi Greenberg

Directrice des communications

Rédactrice :

Elvira Orlando

Comité de révision :

D^r Monique D'Amour

M. Christopher Shaw

Direction artistique / Conception /

Impression :

Marc Mireault, Haynes Printing

NEURONE DU NORD est une publication de la
Société canadienne de la SLA qui informe sur
les travaux de recherche neuromusculaire
effectués au Canada. Cette publication vise à
informer les lecteurs des avenues
prometteuses que prend la recherche
neuromusculaire sur les traitements et la
guérison de la SLA.

Cette publication est la propriété de la Société
canadienne de la SLA ; nulle partie ne peut être
reproduite sans permission préalable. Les opinions
exprimées ne sont pas nécessairement celles de
la Société canadienne de la SLA.

On peut consulter NEURONE DU NORD en ligne
à l'adresse suivante :
<http://www.als.ca/research>

Page couverture :

Photographie aérienne du delta de la rivière
Colorado, dans le golfe de Californie.

(Aeroservice/SPL/PUBLIPHOTO)

Brian Dickie, PhD, directeur du développement
de la recherche de la MND Association
(Royaume-Uni), explique l'analogie qui existe
entre une rivière et la SLA (maladie du
motoneurone). « Une rivière tire ses eaux de
nombreuses sources. De la même manière, la
maladie du motoneurone a très certainement
des sources multiples. La même analogie
s'applique entre une rivière alimentée par ses
tributaires et la destruction motoneuronale :
toutes deux sont le produit unique et
reconnaissable d'un processus convergeant
auquel participent des facteurs divers. Nous en
sommes au début de nos recherches sur
l'identification des causes génétiques de la
maladie du motoneurone. Ce point de départ
nous permettra de créer de nouveaux modèles
de laboratoire pour l'étude la maladie qui nous
aideront à traquer le processus de
dégénérescence dès le tout début. Par la suite,
avec la découverte de nouvelles causes et
l'élaboration de nouveaux modèles, nous
pourrons commencer à recouper l'information
afin de découvrir les étapes charnières où les
facteurs pathologiques convergent. Lorsque
nous aurons identifié et compris ces étapes
charnières, nous serons sans doute en mesure
de mettre au point de nouveaux traitements qui
se révéleront efficaces pour toutes les formes
qu'adopte la maladie. »



TABLE DES MATIÈRES

Survol de la recherche sur la SLA	3
D ^{re} Monique D'Amour, Centre hospitalier de l'Université de Montréal	4
D ^r Tim Doherty, Université Western Ontario	5
Heather Durham, Institut neurologique de Montréal, Université McGill	6
Miranda Tradewell, INM, Université McGill	7
Edor Kabashi, INM, Université McGill	7
Marie Gingras, Université Laval	8
Tessa Gordon, Université de l'Alberta	9
Janka Hegedus, Université de l'Alberta	9
Jeff Henderson, Université de Toronto	10
Jean-Pierre Julien, Université Laval	11
D ^r Sanjay Kalra, Université de l'Alberta	12
D ^r Charles Krieger, Université Simon Fraser et D ^r Fabio Rossi, Université de la Colombie-Britannique	13
Susan Meakin, Institut de recherche Roberts	14
Robin Michel, Université Concordia	15
D ^{re} Colleen O'Connell, Centre de réadaptation Stan Cassidy	16
Glen Hughes, Institut des techniques biomédicales, Université du Nouveau-Brunswick	17
Robin Parks, Institut de recherche en santé d'Ottawa	18
Janice Robertson, Centre de recherche sur les maladies neurodégénératives (CRMN), Université de Toronto	19
D ^r Shangxi Xiao, CRMN, Université de Toronto	20
Shirley Liu, CRMN, Université de Toronto	20
D ^r Guy Rouleau, Centre hospitalier de l'Université de Montréal	21
François Gros-Louis, Université McGill	22
Chris Shaw, Université de la Colombie-Britannique	23
Jason Wilson, Université de la Colombie-Britannique	24
D ^r Michael Strong, Université Western Ontario et Institut de recherche Roberts	25
Teresa Sanelli, Université Western Ontario	26
D ^r John Turnbull, Hôpital universitaire McMaster, Université McMaster	27

Survол de la recherche sur la SLA

Premier à décrire la sclérose latérale amyotrophique en 1869, le Dr Jean-Martin Charcot, un neurologue français, s'adressait ainsi à ses étudiants en médecine : « Nous devons continuer la recherche. Il s'agit assurément de la meilleure façon d'avancer et peut-être que, grâce à nos efforts, le verdict que nous devons délivrer aujourd'hui à un patient ne sera pas le même dans l'avenir. » Ces mots résument parfaitement la philosophie qui anime la Société canadienne de la SLA. Car plus d'un siècle après ces paroles, les chercheurs sont toujours à l'affût de nouvelles options thérapeutiques et, en bout de ligne, d'un traitement pour enrayer cette maladie.

De nos jours, malgré les progrès de la recherche, la SLA n'est pas encore très bien comprise, et il n'existe toujours aucun traitement. Les chercheurs étudient différentes causes potentielles qui seraient à l'origine de la maladie. C'est par la compréhension des mécanismes qui déclenchent la maladie que nous en viendrons en bout de ligne à comprendre la SLA et à élaborer des options thérapeutiques qui, pour le moment, font cruellement défaut.

Le Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires

En 1999, la Société canadienne de la SLA a conclu un partenariat avec les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et l'Association canadienne de la dystrophie musculaire (ACDM) pour la mise sur pied du Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires. Ce partenariat a été créé dans une optique de financement commun, par le biais de subventions d'exploitation, de la recherche sur les maladies neuromusculaires, dans le but d'en relever les causes, d'élaborer des options thérapeutiques et, en bout de ligne, de trouver un traitement définitif. Chaque partenaire contribue à part égale. Les avantages de ce partenariat sont importants. En effet, en travaillant de concert, il est possible de réduire les coûts administratifs, d'éviter les doublons tant pour les chercheurs que pour les organismes concernés, et d'avoir accès à un processus d'évaluation par les pairs de tout premier ordre entièrement pris en charge par les IRSC, sans que la Société canadienne de la SLA ou l'ACDM n'ait rien à déboursier.

Plutôt que de travailler chacune de son côté, la Société canadienne de la SLA et l'ACDM peuvent donc, grâce au Partenariat

de recherche sur les maladies neuromusculaires, collaborer au financement de travaux de recherche de pointe. Ce partenariat fait l'envie des autres organismes sans but lucratif qui œuvrent dans le domaine de la santé.

Processus d'octroi des subventions

Les propositions de subvention pour la recherche sur les maladies neuromusculaires sont d'abord soumises aux IRSC, qui les distribuent aux chercheurs chevronnés. Par la suite, ces derniers :

- Évaluent et classent les propositions en fonction de critères d'excellence (toute information pouvant permettre l'identification de la source est supprimée, un chercheur soumettant une demande ne pouvant faire partie du comité d'examen par les pairs).
- Font une recommandation à l'égard des fonds requis pour soutenir la recherche si la demande est approuvée.
- Envoyent une liste de toutes les propositions à la Société canadienne de la SLA, qui convoque un groupe de spécialistes associés à la Société et à l'ACDM.

Ces spécialistes classent les subventions en fonction de leur pertinence à l'égard des maladies neuromusculaires et retournent les dossiers aux IRSC avec leurs recommandations.

La décision finale concernant l'octroi des subventions est prise par le Conseil d'administration des IRSC et confirmée par les conseils d'administration des deux organismes respectifs. Les résultats sont ensuite annoncés et les chercheurs, informés. Ce processus fait en sorte que ce seront les meilleurs travaux de recherche qui seront financés.

Les IRSC

Formant un organisme indépendant relevant du gouvernement fédéral, les IRSC parrainent les efforts de recherche au Canada dans quatre secteurs : science biomédicale, science clinique, systèmes et services de soins de santé et santé des populations. L'organisme se compose d'une administration centrale et de 13 instituts virtuels. Plusieurs de ces instituts sont étroitement liés à la recherche sur la SLA, dont Neurosciences, santé mentale et toxicomanies ; Génétique ; et Appareil locomoteur et arthrite. Le mandat de chaque



institut est de mettre au point des initiatives stratégiques afin d'influer positivement sur la recherche dans son secteur de spécialisation. De plus, les IRSC supervisent le processus d'examen par les pairs pour toutes les propositions de subvention, afin que seules les propositions classées en tête de liste pour l'excellence soient financées. Cette façon de faire permet aux deux organismes de gagner beaucoup de temps et d'économiser substantiellement, tout en assurant l'objectivité du processus.

Quel type de recherche est admissible à un financement par le Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires ?

- Recherche fondamentale
- Recherche spécialisée
- Recherche appliquée

Combien le Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires dépense-t-il pour la recherche ?

Voici un sommaire du financement conjoint (avec l'ACDM et les IRSC) assuré par la Société canadienne de la SLA par le biais du Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires depuis l'an 2000.

2000	1,20 million de dollars
2001	5,03 millions de dollars
2002	3,06 millions de dollars
2003	3,98 millions de dollars
2004	2,69 millions de dollars
2005	3,70 millions de dollars
Total =	19,69 millions

Comment les chercheurs canadiens font-ils le lien avec d'autres initiatives de recherche sur la SLA ?

Au Canada, les chercheurs ont toujours travaillé en étroite collaboration avec les autres chercheurs. En outre, l'International Alliance of ALS/MND Associations (qui a son siège au R.-U. et dont la Société canadienne de la SLA fait partie) tient un symposium international annuel traitant de la recherche sur la SLA. Beaucoup de Canadiens y participent et y présentent leurs recherches. Fait à signaler : le Canada sera l'hôte, en 2007, du 18^e symposium international, qui se tiendra à Toronto. Cet événement annuel réunit des scientifiques et des cliniciens comptant parmi les meilleurs au

monde, qui y discutent des progrès de la recherche dans la quête d'options thérapeutiques et d'un traitement pour la SLA. Puisqu'il aura lieu au Canada, le symposium sera l'écrin idéal pour mettre en valeur le travail magnifique effectué par la communauté scientifique canadienne. Mentionnons également que les chercheurs canadiens et leurs patients participent aux essais menés à l'échelle internationale pour la mise au point de médicaments contre la SLA.

Quel est l'avenir du financement par le biais du Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires ?

Peu après la création du partenariat, l'Institut de recherche en santé du Canada a

été réorganisé en 13 instituts distincts dotés d'un plan stratégique suprême. L'intention était que des partenariats et des alliances se formeraient entre les organismes de bienfaisance dans le domaine de la santé et les instituts individuels. Depuis quelques années, le PRMN constitue une anomalie, dans le sens qu'il s'agit du seul partenariat ayant été conclu entre des organismes de bienfaisance et l'IRSC elle-même. C'est pourquoi le partenariat continuera d'exister, mais sous une autre forme, tout au long de 2006 et au-delà. Et ce n'est pas un, mais bien trois instituts qui continueront de faire équipe avec nous : Neurosciences, santé mentale et toxicomanies ; Génétique ; et Appareil locomoteur et arthrite.

Électromyographie et SLA

La SLA est une affection extrêmement difficile à diagnostiquer. Durant les premiers stades de la maladie, les symptômes peuvent imiter ceux d'autres affections. Puisqu'il n'existe pas encore de test diagnostique qui permette de détecter la SLA d'une manière précise, il faut en premier lieu éliminer la possibilité d'une autre maladie ou affection. Toutefois, il existe des signes cliniques qui peuvent indiquer la dégénérescence des motoneurons dans la partie supérieure ou inférieure de l'épine dorsale.

Ainsi, en plus de l'examen physique, le médecin prescrira souvent un électromyogramme (EMG), une analyse de sang, une séance d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et des tests supplémentaires visant à établir l'existence d'autres affections qui ressemblent à la SLA.

Il existe de nombreuses cliniques spécialisées dans le traitement de la SLA au pays. À Montréal, la D^{re} Monique D'Amour, clinicienne de la SLA au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), traite les personnes atteintes de la SLA, en plus de participer à des essais cliniques.

« En tant que spécialiste de l'électromyographie, je vois les patients afin de déterminer s'ils sont atteints de la SLA et, si c'est le cas, je les suis tout au long de l'évolution de la maladie. J'en suis venue à m'occuper de cette maladie en raison du temps que j'ai passé auprès de patients atteints de la SLA et des différents problèmes inhérents à cette maladie que j'ai pu observer », d'expliquer Monique D'Amour.

L'électromyographie est une technique qui permet de mesurer l'activité musculaire par le biais des signaux électriques produits par les muscles lorsqu'ils sont stimulés. On l'utilise souvent pour confirmer un

diagnostic de SLA à la suite d'une enquête clinique soigneuse, qui aura permis d'éliminer l'existence d'une autre affection. On effectue l'examen pour confirmer une dysfonction des motoneurons inférieurs dans les régions affectées sur le plan clinique et pour détecter cette même dysfonction dans les régions qui ne semblent pas encore touchées. Bien que l'électromyographie soit utilisée pour diagnostiquer la SLA, le diagnostic comme tel est le résultat d'un processus d'examen clinique, qui se fonde sur les résultats de l'électromyogramme et l'élimination d'autres affections possibles.

« Nous sommes toujours à la recherche d'un traitement efficace pour la SLA, d'un traitement curatif. Nous devons continuer à tester des médicaments en vue de soulager les symptômes, mais aussi en vue d'enrayer définitivement la maladie », d'expliquer Monique D'Amour.

Essais cliniques

Fréquemment, avant qu'une nouvelle substance ne soit utilisée dans le cadre d'essais cliniques, des travaux de recherche fondamentale doivent être effectués, d'abord sur des animaux et sur des volontaires sains, puis sur des volontaires atteints de la SLA.

Monique d'Amour teste ainsi des médicaments à la clinique du CHUM. Au cours des dernières années, elle a participé, en collaboration avec plusieurs médecins canadiens, à un essai multicentrique de phase IV sur l'efficacité du Riluzole dans le traitement de la SLA. Les résultats de cet essai sont actuellement en cours d'analyse. Parallèlement, on continue d'étudier d'autres substances en vue de soigner cette terrible affection qu'est la SLA.

Monique D'Amour a décroché son

Monique D'Amour, MD



doctorat en médecine à l'Université de Montréal. Elle a ensuite étudié la neurologie clinique à l'Institut neurologique de Montréal, qui est rattaché à l'Université McGill. De plus, elle a étudié deux ans en électromyographie au Massachusetts General Hospital de Boston. Après son retour à Montréal en 1976, Monique D'Amour a commencé à travailler au Centre hospitalier de l'Université de Montréal. La D^{re} D'Amour est membre du conseil d'administration de la Société canadienne de la SLA et préside le Consortium canadien de la recherche sur la SLA, un regroupement incluant la plupart des cliniciens et chercheurs canadiens qui se penchent sur le traitement de cette maladie.



Estimation du nombre d'unités motrices *Tim Doherty, MD*



Le Dr Tim Doherty et ses collègues ont mis au point des méthodes électromyographiques qui leur permettent d'analyser le nombre et le fonctionnement des nerfs moteurs qui alimentent l'activité musculaire. Ces méthodes favorisent le diagnostic précoce des maladies neuromusculaires telles que la SLA, en plus d'offrir un mode d'examen plus sensible des interventions thérapeutiques tôt dans l'évolution de la maladie.

Depuis une dizaine d'années, le Dr Tim Doherty de l'Université Western Ontario, à London, en Ontario, collabore avec un groupe de chercheurs qui utilisent l'électromyographie pour étudier le nombre et le fonctionnement des nerfs moteurs qui alimentent l'activité musculaire chez l'être humain. Un électromyogramme enregistre les courants électriques produits par les muscles quand ils se contractent. Ces recherches touchent le traitement de la SLA parce que les méthodes électromyographiques rendent possible l'évaluation du nombre de cellules nerveuses qui restent en activité au cours de la progression de la maladie.

Tim Doherty s'intéresse à l'étude de la sclérose latérale amyotrophique car « d'un point de vue scientifique, la SLA constitue un modèle idéal pour étudier la manière dont le système moteur réagit à la maladie et tente de s'y adapter ».

Ainsi, le Dr Doherty et ses collègues ont mis au point une méthode informatisée visant l'estimation du nombre d'unités motrices (ou fibres nerveuses). Cette méthode (dite « MUNE ») permet de mesurer le nombre de fibres nerveuses (les filaments qui prolongent les neurones) dans différents muscles, des plus petits – comme ceux de la main – aux plus grands – comme ceux du bras ou de la jambe. Pour mettre au point cette méthode, le Dr Doherty a travaillé en étroite collaboration avec Dan Stashuk, professeur agrégé en ingénierie de conception de systèmes à l'Université de Waterloo. Dans le cadre d'une étude de prévalence initiale, en collaboration avec le Dr Michael Strong, qui occupe la chaire de neurologie et qui dirige la clinique de SLA du London Health Sciences Centre, le Dr Doherty évalue l'applicabilité de cette nouvelle méthode pour mesurer le nombre d'unités motrices présentes dans les muscles des personnes atteintes de la SLA.

Parallèlement, les chercheurs planifient une étude longitudinale qui utilisera cette nouvelle méthode pour surveiller la progression de la maladie. Dans une perspective plus large, les travaux du Dr Doherty sont liés à d'autres projets menés par les Drs Richard Lewis et Mark Bromberg, de Detroit et Salt Lake City, respectivement. Le terme « étude de prévalence » (ou « étude transversale »)

s'entend d'une étude où l'on examine un échantillon représentatif à un moment défini dans le temps. Ce type d'étude est conçu pour fournir un aperçu global de la maladie. Dans le cadre d'une « étude longitudinale », on fait le suivi des mêmes participants, mais sur une certaine période de temps.

« Pour explorer adéquatement de nouveaux traitements à l'intention de personnes atteintes de SLA, nous avons besoin d'outils diagnostiques et d'indicateurs de résultats qui soient aussi précis que possible », d'expliquer Tim Doherty. « Grâce à l'utilisation d'une méthode plus rapide et plus efficace pour mesurer la façon dont le système moteur réagit à la SLA, nous sommes mieux en mesure de poser un diagnostic précoce et de mesurer les changements dans le fonctionnement des nerfs moteurs au fil du temps. Le travail d'équipe constitue la seule manière de transposer un concept en un traitement applicable. L'idée que l'on se fait du scientifique travaillant en vase clos dans son laboratoire ne s'applique plus à la recherche dans de nombreux secteurs de la santé », d'ajouter le Dr Doherty. Ainsi, l'équipe du projet compte des ingénieurs biomédicaux, ainsi que cinq à six étudiants de 2^e ou 3^e cycle, et ce, en tout temps.

Associé à la fois aux départements de neurosciences clinique et de médecine de

réadaptation, le Dr Doherty fait partie du corps enseignant du la Schulich School of Medicine de l'Université Western Ontario depuis l'an 2000. Disposant d'une formation clinique en médecine de réadaptation et d'une formation de recherche en physiologie de l'exercice et en neuroscience, le Dr Doherty apporte une perspective unique à une équipe de chercheurs spécialisés en neuroscience clinique et fondamentale, en réadaptation, en ingénierie biomédicale et en cinésiologie, qui profite également de son leadership. Ensemble, ces chercheurs travaillent à mettre au point des outils d'évaluation et des stratégies d'intervention conçus pour améliorer la capacité du corps médical à traiter les affections communes qui atteignent la fonction neuromusculaire.

Les recherches du Dr Doherty sont financées en partie par Compumedics Limited, une entreprise appartenant à des intérêts australiens qui se spécialise dans la fabrication d'équipement diagnostique. Le reste du financement provient des IRSC, du Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et du programme des Chaires de recherche du Canada.

Une Chaire de recherche du Canada de niveau 2 est décernée à Tim Doherty

On a récemment décerné au Dr Tim Doherty une Chaire de recherche de niveau 2 portant sur l'étude de la fonction neuromusculaire chez les sujets en santé, les sujets âgés et les sujets malades. Ces recherches, menées à l'Université Western Ontario, rendront possible la mise au point de nouveaux outils diagnostiques et de nouvelles approches thérapeutiques qui profiteront aux personnes souffrant de maladies neuromusculaires.

Les Chaires de niveau 2 peuvent être occupées pendant cinq ans et renouvelées une fois. Elles visent à soutenir le travail de chercheurs émergents exceptionnels, reconnus par leurs pairs, qui ont le potentiel de devenir chefs de file dans leur domaine. Pour l'octroi de chaque Chaire de niveau 2, l'université reçoit une subvention annuelle de 100 000 \$ pendant cinq ans.

Les Chaires de recherche du Canada sont remises aux chercheurs reconnus comme étant des leaders dans leur domaine à l'échelle mondiale. Ce programme du gouvernement du Canada permet aux chercheurs d'avoir accès à des installations de recherche de pointe et d'encadrer la prochaine génération d'étudiants de 2^e et 3^e cycle.

L'Institut neurologique de Montréal (rattaché à l'Université McGill) marque des progrès dans la recherche sur la SLA

La chercheuse Heather Durham cherche à comprendre les mécanismes responsables des maladies du motoneurone, et en particulier, de la SLA. Les gènes en cause dans les formes familiales de la maladie sont actuellement en train d'être cartographiés, ce qui facilitera l'établissement de cultures cellulaires et de modèles animaux dans l'étude de la maladie et la mise au point de thérapéutiques.

« La recherche sur la SLA représente le principal sujet d'étude de notre laboratoire situé à l'Institut neurologique de Montréal (INM), qui est rattaché à l'Université McGill de Montréal, au Québec », d'expliquer Heather Durham. « Notre objectif global consiste à comprendre la manière dont les cellules composent avec les différents facteurs de stress qui contribuent à la maladie, et pourquoi les motoneurones sont si vulnérables aux dommages cellulaires dans la SLA et les autres affections du motoneurone. »

« Nous savons que des protéines toxiques peuvent se former dans l'organisme en raison de mutations génétiques ou de dommages infligés par l'environnement cellulaire, ce qui inclut les radicaux libres, qui sont des molécules instables et très réactives », d'expliquer Heather Durham. Ces altérations peuvent se traduire par un mauvais repliement de la chaîne des protéines, ce qui compromet le fonctionnement de ces dernières et favorise différentes interactions causant un phénomène d'agglutination et même d'interférence avec le fonctionnement d'autres protéines. L'accumulation de protéines mal repliées dans les cellules est une caractéristique que l'on retrouve fréquemment dans les maladies neurodégénératives, incluant la SLA. Il faut comprendre qu'après avoir été synthétisées, les protéines doivent adopter une forme correcte pour pouvoir fonctionner. Les cellules possèdent bien des mécanismes particuliers pour réparer ou éliminer les protéines mal repliées, mais si ces protéines anormales échappent à leur contrôle, celles-ci peuvent s'accumuler, s'agglutiner et empoisonner la cellule.

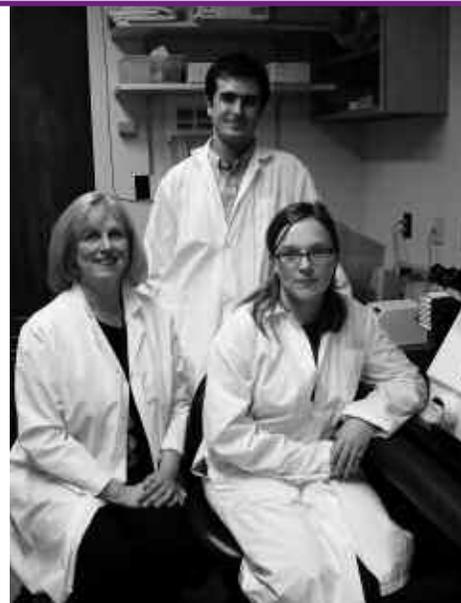
« Il existe deux systèmes jouant un rôle important dans l'élimination des déchets protéiniques. Il s'agit des chaperons moléculaires et des protéasomes. Les chaperons moléculaires isolent les protéines endommagées et les transfèrent aux protéasomes, qui les découpent pour ensuite les éliminer », explique Heather Durham. On sait toutefois que les motoneurones ont de la difficulté à augmenter leurs niveaux de chaperons moléculaires et de protéasomes pour faire face à la demande. Un protéasome est un gros complexe protéinique qui aide à la destruction d'autres protéines cellulaires lorsqu'elles ne sont plus requises ou lorsqu'elles sont endommagées.

De fait, l'activité des chaperons moléculaires et des protéasomes est dérégulée dans le modèle transgénique murin de la SLA en raison d'une mutation du gène SOD1, mais seulement dans la région de la moelle épinière qui est la plus touchée par la maladie. Au lieu de fabriquer davantage de chaperons et de protéasomes pour faire face à l'accroissement de la charge protéinique, les motoneurones finissent par en contenir moins. De plus, le fonctionnement de ce système semble également compromis dans les cellules avoisinantes.

« Nous devons comprendre ce qui arrive aux protéines pathogènes dans les cellules et trouver des médicaments qui aideront les cellules à se débarrasser efficacement des protéines mal repliées avant qu'elles ne s'accumulent et ne causent des dommages. Les chaperons moléculaires et les protéasomes jouent un rôle important dans de nombreuses activités cellulaires, et une fois que leur fonctionnement est compromis, un si grand nombre de réactions s'en trouvent touchées qu'une intervention devient difficile », d'expliquer Heather Durham.

L'équipe de Heather Durham tente donc de savoir pourquoi le gène mutant SOD1 est traité différemment dans les tissus vulnérables comparativement aux tissus qui résistent aux dommages, et si des mécanismes similaires ne seraient pas en cause dans les cas sporadiques de SLA. L'équipe est à la recherche de médicaments qui pourraient élever le niveau de chaperons moléculaires et de protéasomes dans les cellules qui en ont besoin. Ainsi, Jeffrey Agar (qui est maintenant professeur assistant à la Brandeis University mais qui collabore toujours avec l'équipe) a mis au point des techniques d'isolation des protéines mutantes à partir de petits échantillons de tissus dans le but de comparer leur structure dans les tissus vulnérables et résistants par le biais de techniques avancées faisant appel à la spectrométrie de masse. Edor Kadashi, un étudiant au doctorat, se penche quant à lui sur les différences dans la composition et l'activité des protéasomes. Un autre étudiant au doctorat, David Taylor, se concentre sur les mécanismes contrôlant les niveaux de chaperons moléculaires et de protéasomes afin de découvrir pourquoi ceux-ci ne sont pas activés dans les tissus vulnérables.

« La manière dont la cellule réagit au stress est peut-être un facteur aussi



Assises, de gauche à droite : Heather Durham et Miranda Tradewell. Debout : Edor Kadashi.

important que le stress lui-même pour déterminer si la cellule survivra ou non », précise Heather Durham. « Les chercheurs ont mis au point un modèle pour étudier les formes familiales de la maladie du motoneurone dans les cultures cellulaires et ont réussi à identifier certains aspects de la biologie normale des motoneurones qui contribuent probablement à l'évolution de la maladie. Dans les cultures, nous bloquons la neurotransmission vers les motoneurones. Nous arrivons ainsi à réduire substantiellement la toxicité de plusieurs protéines mutantes. » La dysrégulation du calcium dans les motoneurones apparaît ainsi comme un aspect clé du mécanisme grâce auquel un neurotransmetteur – le glutamate – favorise la toxicité protéinique.

Lorsque le glutamate se lie aux récepteurs de glutamate sur les motoneurones, il se produit un influx d'ions calcium dans la cellule. « Les motoneurones portent un type particulier de récepteur de glutamate. Ces récepteurs sont dépourvus d'une composante particulière, dite « GluR2 », ce qui permet aux ions calcium de pénétrer la cellule en empruntant ces récepteurs durant la neurotransmission. De plus, on sait que les neurones sont déficitaires à l'égard de certaines protéines (calbindine, parvalbumine) qui absorbent l'excédent de calcium. On pourrait donc dire que ces cellules sont très vulnérables au calcium », de résumer Heather Durham.

En administrant aux motoneurones en culture des protéines qui réduisent la pénétration du calcium ou qui en absorbent l'excédent, on arrive à les protéger des effets toxiques des protéines mutantes, ce qui inclut l'agglutination et la formation d'inclusions. En utilisant des techniques d'imagerie perfectionnées, Miranda Tradewell, étudiante au doctorat, et Rebecca Aarons (toutes deux faisant partie de l'équipe de laboratoire de Heather Durham) se penchent sur la manière dont la

neurotransmission et le calcium influencent la dysfonction des protéasomes et des mitochondries (structures cellulaires qui transforment les éléments nutritifs en énergie) dans les motoneurones exprimant les protéines mutantes, qui sont peut-être la cause de la maladie.

« Grâce à l'étude des motoneurones et à la compréhension de leurs faiblesses, nous pouvons élaborer des stratégies pour les aider à survivre malgré la multitude de facteurs de stress qui constituent la SLA et qui contribuent à la mort cellulaire », de conclure Heather Durham.

Titulaire de grades de premier et de troisième cycle décernés par l'Université Western Ontario, de même que d'un doctorat en pharmacologie délivré par l'Université de l'Alberta, Heather Durham a été boursière postdoctorale en toxicologie au département de pharmacologie et de thérapeutique de l'Université McGill.

Le laboratoire de Heather Durham est financé par le Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires, la ALS Association et la Muscular Dystrophy Association (É.-U.).

La Société canadienne de la SLA décerne deux bourses de stagiaire de recherche

La Société canadienne de la SLA a créé un nouveau programme pour le financement des travaux de jeunes chercheurs qui se lancent dans la recherche sur la SLA. La Société a ainsi décerné deux bourses récurrentes annuelles de 20 000 \$ (pour une durée maximum de trois ans) afin d'assurer la relève dans la recherche sur la SLA au cours des prochaines années.

Ce programme de bourses repose sur un partenariat conclu avec les IRSC et la firme Aon Reed Stenhouse, dans le cadre duquel les IRSC évaluent les candidatures à l'égard de la valeur scientifique et de l'excellence des travaux, les bourses comme telles étant remises par la Société canadienne de la SLA et Aon Reed Stenhouse. Co-récipiendaires de ces bourses, Edor Kabashi et Miranda Tradewell travaillent sous la direction de Heather Durham à l'Institut neurologique de Montréal.

Le rôle des ions calcium dans la SLA

Miranda Tradewell, aspirante au doctorat, est récipiendaire de l'une des deux premières bourses de stagiaire de recherche décernées par la Société canadienne de la SLA. La thèse poursuivie par M^{me} Tradewell porte sur le rôle du calcium dans la maladie du motoneurone. Les travaux de Miranda Tradewell, qui collabore avec Heather Durham à l'Institut neurologique de Montréal, seront financés pendant trois ans par le biais d'un nouveau programme offert par la Société, la première année de financement étant assurée par la firme Aon Reed Stenhouse.

Les travaux de Miranda Tradewell visent non seulement à examiner les causes des maladies du motoneurone telle la SLA, mais également à comprendre pourquoi, dans le cas de la SLA, les motoneurones deviennent vulnérables à la toxicité des protéines mutantes. Plus précisément, l'objet de ses recherches cible le rôle joué par les ions calcium. Dans le cadre d'études antérieures menées au laboratoire de Heather Durham, il a été démontré que la pénétration des ions calcium dans la cellule par le biais de certains types de communications entre les neurones constituait un facteur clé dans la vulnérabilité de ces derniers. Bien que le processus de neurotransmission ne soit pas en soit un phénomène toxique, il semble bien pourtant accentuer la mort cellulaire dans les modèles de la SLA.

M^{me} Tradewell cherchera à comprendre comment l'activation des récepteurs de glutamate rend les motoneurones plus sensibles à la toxicité du gène mutant SOD1, une cause génétique de certaines formes de la SLA, et à déterminer si cette sensibilité se retrouve également dans d'autres formes de la maladie du motoneurone.

Le glutamate est le neurotransmetteur clé qu'utilisent les neurones dans l'excitation des motoneurones et d'autres neurones du système nerveux. Cette petite molécule agit en se liant à des protéines réceptrices situées à la surface des motoneurones, ouvrant ainsi une voie dans laquelle affluent certains ions. Ce phénomène déclenche une impulsion électrique, dite « potentiel d'action ». Ainsi, l'activation de certains types de récepteurs de glutamate peut mener à la pénétration de calcium dans la cellule, un phénomène possiblement toxique pour les neurones, même à petite échelle, dans un contexte pathologique. Afin d'étudier plus en profondeur les mécanismes soutenant la toxicité du glutamate dans la SLA et les autres maladies du motoneurone, M^{me} Tradewell se servira de techniques d'imagerie des cellules vivantes dans les modèles cellulaires de la SLA afin de tracer le cheminement du calcium dans les motoneurones et de voir comment cet élément chimique affecte le fonctionnement des organites essentielles comme les

mitochondries et les différentes réactions mettant en jeu les protéines.

Les travaux de M^{me} Tradewell pourraient également se révéler importants dans l'étude d'autres maladies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer, où la mort cellulaire pourrait résulter de processus semblables.

Le laboratoire de Heather Durham, où l'on a développé un modèle cellulaire unique de la forme familiale de la SLA, est l'un des rares laboratoires dans le monde où l'on étudie des cultures primaires de motoneurones, ce qui donne à Miranda Tradewell la chance unique de pouvoir examiner le fonctionnement de ces cellules in vitro.

Miranda Tradewell, détentriche d'un grade de premier cycle en biochimie décerné avec distinction en 2001 par l'Université de Victoria, prévoit poursuivre ses recherches dans le domaine des maladies neurodégénératives.

Problèmes d'élimination des protéines associés à la SLA

Edor Kabashi aimerait contribuer à une meilleure compréhension de la manière dont la SLA détruit les motoneurones afin que de nouvelles thérapeutiques puissent voir le jour pour aider les personnes atteintes de cette terrible maladie.

Étudiant au doctorat à l'Université McGill, Edor Kabashi se spécialise en neurologie et en neurochirurgie. La Société canadienne de la SLA lui a décerné une bourse de deux ans pour le financement de son projet de recherche portant sur les problèmes d'élimination des protéines associés à la SLA.

On a identifié le gène SOD1 en 1993 comme étant responsable de l'une des formes familiales de la SLA. La protéine encodée par le gène SOD1 sain joue un rôle important dans l'élimination du superoxyde – un sous-produit nocif résultant du métabolisme cellulaire normal. Toutefois, lorsqu'une mutation de ce gène survient – comme dans l'une des formes familiales de la SLA – la protéine résultante ne tarde pas à mal se replier et à assumer une nouvelle fonction toxique qui n'est pas encore complètement élucidée. L'hypothèse de M. Kabashi est que le mécanisme d'élimination des protéines anormales est compromis tant dans les motoneurones que dans les cellules avoisinantes de la moelle épinière. Il en résulte une accumulation d'agrégats de protéines et une altération de la fonction cellulaire sous de nombreux aspects.

« Les cellules sont dotées d'une unité d'élimination particulière appelée protéasome, dont le rôle normal consiste de débarrasser la cellule des protéines endommagées ou anormales, tout en régulant la production des protéines normales », d'expliquer Edor

suite à la page 8...

Kabashi. « J'ai mesuré le fonctionnement des protéasomes dans les cellules cultivées et dans l'épine dorsale des souris transgéniques exprimant le gène humain mutant SOD1. J'ai pu ainsi constater que, chez les souris transgéniques, le fonctionnement des protéasomes était altéré bien avant l'apparition des symptômes de SLA. »

Jusqu'à présent, les travaux de M. Kabashi ont pu démontrer que le gène mutant SOD1 nuit à la capacité des protéasomes à dégrader les autres protéines.

Dans la prochaine phase de son projet, il tentera de déterminer pourquoi le fonctionnement du protéasome est dérégulé et comment ce phénomène contribue à la destruction des motoneurones. Une compréhension plus poussée de ce mécanisme pathogénique de la SLA pourrait mener à la mise au point de nouveaux agents thérapeutiques qui aideront les gens souffrant de la maladie.

Edor Kabashi a décroché un baccalauréat ès sciences avec distinction en biologie en

2001 à l'Université McGill. Il prévoit continuer ses recherches dans le domaine des maladies neurodégénératives.

Un modèle pour les chercheurs

Marie Gingras

M^{me} Marie Gingras, étudiante au doctorat, a commencé à s'intéresser à la recherche sur la SLA après avoir visité le laboratoire de la chercheuse Heather Durham à l'Institut neurologique de Montréal de l'Université McGill. Marie Gingras cherchait alors à en apprendre davantage sur les neurones dans le cadre de ses recherches.

« Je m'intéresse aussi à la recherche sur la SLA en raison de la nature dévastatrice de cette maladie », d'expliquer Marie Gingras. Celle-ci travaille actuellement avec le Dr François Berthod, chercheur et professeur rattaché au département de chirurgie de la Faculté de médecine de l'Université Laval. Ils mènent ensemble un projet visant la mise au point d'un modèle de l'épine dorsale à l'aide du génie tissulaire. Ce modèle servira à la recherche sur la SLA.

« Notre laboratoire se spécialise dans le génie tissulaire », de préciser M^{me} Gingras. « Nous souhaitons étudier la SLA par le biais d'un modèle *in vitro*, en utilisant des cellules de souris qui surexpriment le gène humain mutant SOD1. Toutefois, avant de travailler sur ces cellules, nous avons mis au point un modèle *in vitro* reconstitué de l'épine dorsale en faisant appel à des cellules de souris normales. Nous arrivons ainsi à reproduire un milieu imitant de très près la réalité physiologique. » Nos chercheurs utilisent le collagène comme matériau biologique.

L'objectif du projet est donc la mise au point d'un modèle tridimensionnel d'épine dorsale reconstituée, qui permettra d'étudier les interactions qui prennent place entre les différents types de cellules et les motoneurones.

« On peut greffer dans notre modèle à trois dimensions des cellules de l'épine dorsale impliquées dans la SLA. Certains indices nous laissent maintenant croire que les cellules saines entourant les motoneurones exprimant le gène humain mutant SOD1 peuvent empêcher ces derniers de mourir et ainsi, peut-être, stopper le développement de la SLA. Cette théorie suppose donc que la dégénérescence des motoneurones observée dans la SLA résulte de dommages infligés aux cellules de

soutien par le gène mutant SOD1 », d'expliquer Marie Gingras. En utilisant le modèle mis au point par nos chercheurs, les scientifiques auront probablement la possibilité de discerner quels types de cellules – ou quelles combinaisons de cellules – causent la destruction des motoneurones dans la SLA.

Le modèle évoqué plus haut pourrait également se révéler utile dans l'étude d'autres maladies neurodégénératives. « Il suffirait de modifier le type de cellules greffées dans le tissu pour étudier d'autres maladies », d'expliquer Marie Gingras, qui collabore aussi avec Heather Durham de l'Institut neurologique de Montréal dans la mise en œuvre de ce projet.

M^{me} Gingras est l'une des auteurs d'un rapport de recherche intitulé *In vitro development of a tissue-engineered model of peripheral nerve regeneration to study neurite growth* [NDT : Élaboration *in vitro* d'un modèle de génie tissulaire de la régénération des nerfs périphériques dans l'étude de la croissance des neurites]. Ayant paru en 2003 dans le *Faseb Journal*, une revue américaine publiée à partir du Maryland, ce rapport décrit le processus grâce auquel M^{me} Gingras et ses collègues chercheurs ont mis au point le premier système de culture tridimensionnel utilisant le génie tissulaire pour étudier la régénération nerveuse.

Marie Gingras bénéficie d'une bourse décernée par les Fonds de la recherche en santé du Québec, le projet sur lequel elle travaille étant financé par une subvention de recherches de la Muscular Dystrophy Association (É.-U.). Marie Gingras a terminé un baccalauréat ès sciences en biochimie à l'Université de Montréal en 2000. Par la suite, M^{me} Gingras a décroché une maîtrise en biologie cellulaire et moléculaire à l'Université Laval, où elle poursuit actuellement son doctorat. Marie Gingras aimerait dans l'avenir continuer à travailler dans le domaine de la recherche sur la SLA.



Le rôle des cellules de Schwann dans la SLA

Tessa Gordon

Tessa Gordon étudie la façon dont les nerfs se régèrent suite à une lésion. Ses travaux de recherche fondamentale ont mené à d'importantes découvertes sur les mécanismes et les rythmes de progression associés à la SLA.

Tessa Gordon et son équipe de recherche de l'Université de l'Alberta à Edmonton étudient la perte de fonctions et la mort cellulaire que l'on observe dans la SLA, et tout particulièrement, la capacité des neurones atteints à produire des axones, les longs filaments qui prolongent la cellule nerveuse et qui acheminent l'influx nerveux au neurone voisin. C'est en effet ainsi que les neurones atteints compensent pour la déconnexion progressive survenant entre les nerfs moteurs et les muscles qu'ils desservent, et la paralysie qui s'ensuit.

Tessa Gordon s'est penchée sur les cellules de Schwann et la relation qui existe entre ces dernières et la SLA. Ces cellules sont d'un type non neuronal. Elles s'enroulent autour des fibres nerveuses dans le système nerveux périphérique pour former la gaine de myéline. La myéline constitue une couche isolante qui se forme autour des nerfs. Composée de protéines et de corps gras, son but est de permettre une transmission rapide et efficace de l'impulsion électrique le long des cellules nerveuses. Si la myéline est endommagée, les impulsions sont interrompues.

Les cellules de Schwann tirent leur nom du scientifique allemand Theodore Schwann (1810-1882), responsable de leur découverte.

Dans les modèles de la SLA étudiés, Tessa Gordon et une étudiante de troisième cycle, Janka Hegedus, ont découvert avec étonnement qu'un grand nombre de cellules de Schwann dans les muscles ne réagissaient pas normalement, comme elles le feraient chez l'adulte. Ces cellules, d'expliquer Tessa Gordon, sont essentielles au processus compensatoire normal de bourgeonnement des axones qui survient lorsque les nerfs moteurs se rebranchent aux cellules musculaires qui ont perdu leurs propres nerfs. Ce bourgeonnement, qui prend place en temps normal durant le vieillissement et suite à une lésion nerveuse, ne semble pas se produire normalement dans la SLA. Tessa Gordon explique comment le processus de vieillissement illustre le fonctionnement des cellules de Schwann à mesure qu'un sujet prend de l'âge. Les cellules de Schwann guide le phénomène de bourgeonnement pour assurer la reconnexion des cellules musculaires aux cellules nerveuses, et ainsi prévenir la perte musculaire. Chez un sujet atteint de la SLA, à mesure que les motoneurones disparaissent, les motoneurones restants ne peuvent assurer la connexion aux cellules des muscles, ce qui explique la faiblesse musculaire rapide qui s'installe chez les personnes atteintes de SLA.

Le fait que les cellules de Schwann ne réagissent pas normalement dans la SLA explique en partie la faiblesse musculaire et les autres symptômes de la maladie. Tessa Gordon cherche à savoir pourquoi ces cellules ont un comportement anormal. En effet, au lieu de guider le bourgeonnement des axones pour qu'ils se connectent au tissu musculaire qui n'est plus desservi sur le plan nerveux, les cellules de Schwann ne réagissent que faiblement dans la SLA. Pourquoi ? Il se peut que la communication ne se fasse plus normalement entre les cellules de Schwann, les nerfs moteurs et les fibres musculaires en raison de la présence de motoneurones atteints.

Scientifique rattachée au Alberta Heritage Foundation for Medical Research de l'Université de l'Alberta, Tessa Gordon reçoit également du financement du Conseil



de recherches médicales du Canada, du Programme canadien de recherche en neurotraumatologie, du Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires et de la Paralyzed Veterans of America Spinal Cord Research Foundation.

Tessa Gordon a obtenu une maîtrise ès sciences et un doctorat en physiologie de l'Université de Birmingham (au R.-U.).

Perte préférentielle des motoneurones dans la SLA

Janka Hegedus



Dans le cadre de sa thèse de doctorat, Janka Hegedus décrit la perte progressive des motoneurones et de leur raccordement aux fibres musculaires dans la SLA. Étudiante rattachée au laboratoire de Tessa Gordon, M^{me} Hegedus déclare être « spécialement intéressée à savoir pourquoi les motoneurones meurent d'une manière si inexorable dans la SLA ». Les motoneurones assurent normalement le prolongement des nerfs vers les muscles, ces nerfs se ramifiant pour alimenter de nombreuses cellules musculaires individuelles et permettre ainsi la contraction et le mouvement musculaires. Un processus appelé bourgeonnement axonal compense lorsqu'il y a perte du raccordement neuromusculaire normal. Lorsqu'une telle perte survient (par exemple, à la suite d'une lésion des nerfs), les motoneurones restants toujours raccordés aux muscles bourgeonnent pour former de nouvelles ramifications qui iront desservir les fibres musculaires désafférentées. Grâce à ce processus, les motoneurones survivants sont en mesure de desservir beaucoup plus de fibres musculaires qu'ils ne le feraient normalement.

Habituellement, au moment où le diagnostic est prononcé, une personne atteinte de la SLA a déjà perdu plus de la moitié des motoneurones présents dans l'épine dorsale. Janka Hegedus et ses collègues tentent de comprendre ce phénomène en étudiant la déconnexion neuromusculaire progressive qui survient chez le modèle murin de la SLA, avant et

après l'apparition des symptômes de la maladie.

Dans le modèle murin, la faiblesse musculaire devient apparente à un âge approximatif de 90 jours. Janka Hegedus a découvert que les raccords neuromusculaires sont perdus avant l'apparition des symptômes. Qui plus est, elle a observé que les motoneurones sont atteints dans un ordre déterminé. En effet, les cellules les plus grandes, qui normalement communiquent avec le plus grand nombre de fibres musculaires, perdent leurs raccords les premières, dès le 50^e jour précédant l'apparition des symptômes. M^{me} Hegedus a également constaté que les motoneurones plus petits, qui comptent moins de raccords neuromusculaires, conservent ceux-ci beaucoup plus longtemps.

En examinant le tissu musculaire des souris SLA pré-symptomatiques, Janka Hegedus n'a trouvé que peu de traces de nouveaux raccords neuromusculaires compensatoires. Chez le modèle murin de la SLA, les motoneurones restants ne bourgeonnent pas pour desservir plus de fibres musculaires qu'ils ne le feraient en temps normal. Cette découverte initiale d'importance a mené à d'autres découvertes touchant le bourgeonnement axonal et le rôle que jouent les cellules de Schwann dans la SLA.

Janka Hegedus a décroché un baccalauréat ès sciences à l'Université de l'Alberta en 2001 et a entrepris son doctorat avec Tessa Gordon la même année.

suite à la page 10...

Parmi les autres chercheurs de l'Université de l'Alberta qui se consacrent à la SLA, on compte les D^{rs} Sanjay Kalra et Ming Chan. Le financement de ce projet est fourni

par le Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires. Les travaux de M^{me} Hegedus sont également financés par le Conseil de recherches en sciences naturelles

et en génie et la Alberta Heritage Foundation for Medical Research.

Déchiffrer le mécanisme de mort cellulaire programmée dans les motoneurones

Jeff Henderson

Depuis que la SLA a été décrite pour la première fois par le neurologue français Jean-Martin Charcot en 1869, les chercheurs ont pu identifier un certain nombre de caractéristiques associées à la dégénérescence des motoneurones : anomalies du métabolisme du glutamate, niveau élevé de radicaux libres intracellulaires, dysfonction des protéines cytosquelettiques et accumulation de dépôts protéiniques anormaux dans les motoneurones affectés. On ne sait pas avec certitude si l'un ou l'autre de ces phénomènes est la cause de la destruction des motoneurones. Par contre, les résultats des recherches indiquent que les différentes formes de lésions cellulaires sont bien le résultat de la destruction des motoneurones dans le cerveau et la moelle épinière par le biais d'un processus commun dit mort cellulaire programmée (MCP). D'autre part, l'identification de deux gènes associés à la SLA, SOD1 et ASL2 (alsine), qui encodent les protéines en les dotant de différentes propriétés cellulaires, suggère que les lésions neurales observées dans la SLA sont différentes, et qu'elles peuvent être déclenchées par différents types de stimuli au niveau cellulaire.

Jeff Henderson, professeur adjoint à la faculté de pharmacie Leslie Dan et directeur du centre d'imagerie et d'histologie murine de l'Université de Toronto, étudie le processus de mort cellulaire programmée (MCP) dans les motoneurones des mammifères vivants. Dans son laboratoire, il se penche sur la manière dont les neurones du cerveau sont endommagés en cas de lésion grave ou de maladies dégénératives comme la SLA. « Notre objectif général consiste à manipuler les processus de MCP afin que la mort cellulaire, qui résulte normalement de telles agressions, ne se produise plus », d'expliquer Jeff Henderson.

Le professeur Henderson utilise un modèle murin (la souris) pour étudier les processus de lésion et de réparation des motoneurones du système nerveux central. Pourquoi cet animal ? Les avantages sont de deux ordres. Tout d'abord, la biologie des motoneurones responsables du mouvement chez l'homme et chez la souris est virtuellement identique. Ensuite, le profil génétique de la souris permet à Jeffrey Henderson et aux membres de son équipe d'effectuer des modifications spécifiques sur certains gènes individuels. Ils peuvent ainsi évaluer l'effet d'un gène donné sur la survie

des motoneurones suite à une lésion. Jeff Henderson utilise des procédures de modifications géniques (création d'organismes transgéniques, *knock-outs* – c'est-à-dire organismes dont certains gènes ont été inactivés – et souris Cre recombinantes) pour identifier le rôle que les protéines individuelles associées à la MCP jouent dans les mécanismes génétiques. Jeff Henderson et son équipe arrivent ainsi à reproduire ce qui se passe réellement dans les motoneurones mammaliens vivants, comme chez l'homme.

Pour compléter leurs recherches portant sur des modèles vivants, l'équipe de Jeffrey Henderson étudie également le processus de MCP sur des explants neuraux primaires, c'est-à-dire des sections de tissus nerveux vivants conservées hors de l'organisme. Le laboratoire du professeur Henderson travaille à mettre au point des méthodes novatrices de culture et de transfection à haut rendement applicables à ces explants neuraux afin d'examiner les processus de MCP plus en détail.

Pour faciliter la visualisation de l'intérieur du cerveau et de la moelle épinière des souris SLA afin d'étudier le processus de dégénérescence neurale à mesure qu'il se produit, le professeur Henderson a élaboré, en collaboration avec Mark Henkelman (également de l'Université de Toronto), de nouvelles procédures permettant de scanner de manière non invasive et à haute résolution le cerveau murin et d'effectuer des analyses morphologiques détaillées en 3-D. Il est ensuite possible de comparer les changements neuro-anatomiques survenant dans le cerveau et la moelle épinière de la souris avec ceux qui surviennent chez les personnes vivant avec la SLA. L'objectif poursuivi consiste à pouvoir mieux caractériser les changements structuraux survenant chez les organismes mutants et de soutenir le travail continu d'analyse neuro-anatomique que le laboratoire effectue chez les nouveaux organismes mutants SLA qui sont créés au Centre for Modeling Human Disease du Mount Sinai Hospital.

La combinaison unique de méthodes novatrices mises en œuvre par le professeur Henderson n'est reprise que par quelques autres centres de neurosciences en Amérique du Nord. Les travaux de Jeffrey Henderson bénéficient actuellement du soutien des IRSC et du Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires (PRMN).



Le but ultime de toutes ces études consiste à mettre au point des composés thérapeutiques qui protégeront les motoneurones de la mort cellulaire programmée. Étant donné que différents stimuli (tels le glutamate et les corps oxygénés réactifs) peuvent déclencher la MCP, on s'attend à ce que la mise au point de tels composés permettra d'inhiber la destruction des cellules neurales découlant d'un vaste éventail de stimuli, incluant la SLA.

Jeffrey Henderson a fait des études supérieures en biochimie et en biologie moléculaire à l'Université de l'état de Californie (à Fullerton). Il a ensuite décroché un doctorat en biochimie à l'Université de l'Illinois à Chicago.

Au cours des dix dernières années, le professeur Henderson et d'autres chercheurs ont progressé dans l'identification des familles protéiniques et des mécanismes impliqués dans la régulation de chacune des phases de la MCP. Le défi actuel consiste à identifier quels mécanismes jouent un rôle dominant à l'égard d'un type cellulaire donné – par exemple, les motoneurones – suite à une lésion particulière. « Nous avons mis au point des méthodes nous permettant de supprimer le ou les intervenants principaux dans chacun des mécanismes de MCP soupçonnés. Ce n'est plus qu'une question de temps avant qu'on en arrive à déterminer quels aspects de ces mécanismes jouent un rôle crucial dans le contrôle des formes de MCP des motoneurones qui surviennent dans le cadre de la SLA », de conclure Jeffrey Henderson.

Des anomalies suspectes

Jean-Pierre Julien, un chercheur canadien, étudie le rôle joué par les protéines anormales dans la SLA

Jean-Pierre Julien

Jean-Pierre Julien cherche à découvrir et à exposer le fonctionnement des mécanismes moléculaires et cellulaires qui contribuent à la perte des motoneurones dans la SLA. Ses recherches auront des répercussions importantes dans la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques, ainsi que dans la mise au point de traitements plus efficaces des maladies neurodégénératives.

« Provocant ». Voilà l'épithète utilisé pour décrire le plus récent projet de recherche de Jean-Pierre Julien, financé conjointement par la ALS Association (É.-U.) et la Société canadienne de la SLA. Rattaché à l'Université Laval de Québec, M. Julien est un chef de file dans la recherche sur la SLA. Il consacrera sa subvention de recherche à des travaux portant sur un mécanisme impliqué dans la SLA, jusqu'à tout récemment inconnu, tel qu'exprimé chez un nouveau modèle murin. Ses recherches portent le titre suivant : « Rôle joué par la sécrétion de mutants superoxyde dismutase médiés par la chromogranine dans la pathogénèse de la SLA ».

En 1993, des chercheurs découvraient le gène responsable de la forme héréditaire ou familiale de la SLA. Cette découverte était prometteuse puisqu'elle permettait aux chercheurs de mettre au point des modèles murins génétiquement modifiés reproduisant la forme familiale de la maladie. Ces modèles murins allaient rendre possible l'étude du mécanisme d'action utilisé par la protéine SOD1 mutante, produite par le gène défectueux. Mais après plus de dix ans de recherches sur la manière dont la protéine SOD1 infligerait des dommages dans les cellules nerveuses, force est de constater que le lien existant entre cette protéine et la SLA demeure inexplicé. Toutefois, Jean-Pierre Julien et son équipe viennent de déboucher un indice suggérant que les chercheurs font peut-être fausse piste depuis le début.

« Tout le monde présume que le problème se situe à l'intérieur de la cellule nerveuse », d'expliquer M. Julien. « Notre hypothèse est très différente : le problème se situerait à l'extérieur, et non à l'intérieur de la cellule. La protéine mutante SOD1 serait donc sécrétée à l'extérieur de la cellule, et c'est ce qui causerait les dommages. »

L'indice évoqué plus haut prend la forme de molécules protéiques appelées chromogranines. Produites par les cellules nerveuses, ces molécules servent habituellement à fabriquer et à emballer d'autres protéines. L'équipe de Jean-Pierre Julien a détecté la liaison des

chromogranines à la protéine SOD1 mutante dans l'épine dorsale des souris SLA et dans les cultures de cellules nerveuses en laboratoire. Surprise : les protéines liées ne se trouvaient pas au cœur de la cellule, mais bien dans des vésicules qui sécrètent des substances destinées au milieu extracellulaire.

« Cette découverte nous a laissés perplexes puisqu'on ne s'attendait pas à trouver cet appariement protéique dans une voie sécrétoire », d'expliquer Jean-Pierre Julien. « Nous avons donc poursuivi nos recherches et avons constaté que le mutant lié à la chromogranine peut bel et bien être détecté dans les cellules. Nous nous demandons maintenant quelles sont les conséquences de la sécrétion de cette molécule liée au mutant SOD1. »

La prochaine étape consiste à observer l'action des chromogranines chez les souris mutantes SOD1. « Dans les cultures, si nous augmentons la production de chromogranines, on obtient une sécrétion accrue de SOD1 », d'expliquer Jean-Pierre Julien. « Par contre, *in vivo* (chez l'animal vivant), nous ne savons pas si le même phénomène survient. Les cultures ne nous permettent pas d'aller plus loin. »

L'étude des modèles murins constitue l'un des domaines d'expertise de Jean-Pierre Julien. Au cours des dix dernières années, il a étudié la forme familiale de la SLA dans ces modèles et a récemment mis un point un nouveau modèle murin pour étudier la forme juvénile de la maladie.



Pour étudier le rôle des chromogranines dans le processus pathologique, l'équipe de Jean-Pierre Julien se servira de virus spéciaux modifiés génétiquement afin d'accroître la production de chromogranines dans les motoneurones spinaux des souris et de voir si leur état s'aggrave. Chez d'autres souris, on procédera à l'inverse – la production de chromogranines sera réduite – pour voir si la maladie s'en trouve ralentie.

Jean-Pierre Julien se dit optimiste quant à l'issue de ses recherches, même si leur objet n'est pas sans susciter l'étonnement chez certains. « Nous travaillons à partir d'un concept très différent mais les données sur lesquelles nous nous appuyons sont solides », conclut-il. « Il s'agit d'une nouvelle avenue de recherche. »

Détenteur d'un doctorat en biochimie et possédant une expertise particulière en neurobiologie, Jean-Pierre Julien fait partie du conseil d'administration de la Société canadienne de la SLA. Ses recherches sont financées par les IRSC, le Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires, la ALS Association, le Robert Packard Center for ALS Research (rattaché à Johns Hopkins) et par le Réseau de recherche en transgène du Québec.

Une Chaire de recherche du Canada de niveau 1 est décernée pour l'étude des mécanismes de neurodégénérescence à l'Université Laval

En tant que titulaire d'une Chaire de recherche du Canada sur les mécanismes de neurodégénérescence, Jean-Pierre Julien consacrera la plupart de son temps à l'étude des mécanismes impliqués dans la perte sélective des motoneurones. L'un des volets de ces recherches vise à établir une meilleure compréhension des effets délétères qui surviennent lorsque les neurofilaments s'accumulent dans les voies de transport intracellulaires. Jean-Pierre Julien se penchera également sur le rôle que jouent les processus inflammatoires dans la pathogénèse de la SLA.

Les chaires de recherche du Canada de niveau 1 peuvent être occupées pendant sept ans et sont renouvelables. Elles visent à soutenir le travail de chercheurs exceptionnels, reconnus par leurs pairs en tant que chefs de file dans leur domaine. Pour l'octroi de chaque Chaire de niveau 1, l'université reçoit une subvention annuelle de 200 000 \$ par année pendant sept ans.

Biomarqueurs et SLA

Sanjay Kalra, MD

On utilise la spectroscopie par résonance magnétique pour étudier la composition chimique du cerveau touché par la SLA. Les données cumulées par le biais de cette technique serviront à améliorer les connaissances sur la maladie. Dans l'avenir, elles pourraient permettre d'établir un diagnostic et d'évaluer les médicaments d'une manière plus efficace. La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) rend possible la mesure de différents composés chimiques dans le cerveau. L'imagerie et la spectroscopie par résonance magnétique utilisent les mêmes appareils.

Les techniques fondées sur la résonance magnétique (RM) ont le potentiel d'améliorer notre compréhension de la SLA et la manière dont les essais cliniques sont effectués. La résonance magnétique est une technologie utilisée pour examiner la structure du système nerveux central. Le Dr Sanjay Kalra, un neurologue rattaché à l'Université de l'Alberta, explore cette technologie d'avant-garde.

Les appareils de RM faisant appel à des champs magnétiques de haute intensité deviennent de nos jours d'usage courant. Leur importance dans la SLA tient au fait qu'il existe de nombreuses preuves démontrant que le fonctionnement altéré des neurotransmetteurs joue un rôle important dans la perte des motoneurones. Les neurotransmetteurs sont des substances chimiques qui permettent de communiquer les impulsions d'une cellule nerveuse à l'autre. La capacité de mesurer ces neurotransmetteurs à l'aide de la RM s'avère donc très utile pour accroître notre compréhension des phénomènes qui se produisent dans l'organisme d'une personne atteinte de SLA.

Au fur et à mesure que la technologie s'améliorera, nous aurons la possibilité de mesurer plus de composés, avec une plus grande exactitude. Les techniques de résonance magnétique sont non invasives et n'entraînent aucun effet secondaire ou risque de lésion. Il est donc possible d'effectuer des examens répétés d'une manière totalement sûre.

« J'utilise la technologie RM pour en apprendre davantage sur les causes possibles de la SLA et pour découvrir des biomarqueurs », d'expliquer Sanjay Kalra. Les biomarqueurs, également désignés par l'appellation « marqueurs de substitution », sont des indicateurs dérivés biologiquement qui reflètent l'étendue de la maladie, sans qu'il soit nécessaire d'examiner physiquement les tissus. Le Dr Sanjay Kalra étudie différents composés chimiques mesurés à l'aide de la technologie SRM afin de voir s'ils ne pourraient pas agir comme biomarqueurs dans le but de détecter et de surveiller la progression de la SLA.

« L'un des plus grands obstacles auxquels

les cliniciens et les chercheurs font face, c'est l'absence d'un test définitif pour détecter la SLA », de déclarer Sanjay Kalra. Voilà l'une des raisons pour lesquelles il n'est pas rare qu'un diagnostic de SLA ne soit prononcé que dans les 12 à 18 mois suivant l'apparition des symptômes. La maladie a alors eu le temps de causer des dommages importants au système nerveux. Un diagnostic plus précoce permettrait à une personne atteinte de SLA de commencer un traitement et de participer à des essais cliniques plus tôt. Sanjay Kalra établit un parallèle avec d'autres maladies, comme le diabète, où la disponibilité de tests adéquats a eu une incidence considérable sur la gestion du patient et la recherche de nouvelles thérapies.

L'absence de tests permettant d'évaluer de manière précise l'étendue de la maladie signifie que l'on doit se fier à des mesures indirectes, telles que la force musculaire, comme indicateurs de l'efficacité des nouveaux médicaments à l'essai. Ces essais sont longs et nécessitent la participation de nombreux patients.

« Ça crève le cœur de devoir révéler à un patient, après 12 mois d'essai, qu'un médicament n'a pas fonctionné. Pour une personne atteinte de SLA qui n'a que quelques années à vivre, cela représente une longue période de temps », d'expliquer le Dr Kalra. En effet, après une telle période, il est probable que la maladie aura progressé jusqu'au point où il sera impossible pour le patient de prendre part à un autre essai. Le Dr Kalra espère que les techniques qu'il étudie pourront accélérer les essais cliniques, dans un contexte où les médicaments seront étudiés plus vite, à l'aide d'un nombre moins élevé de patients. Ceci pourrait mener à la découverte d'un médicament efficace plus tôt. De plus, la technologie SRM pourrait aussi contribuer à l'affinement du traitement pour le patient individuel, comme le font les mesures du glucose pour le diabète.

C'est en grande partie au contact des personnes touchées par la maladie que le Dr Sanjay Kalra en est venu à faire de la SLA l'objet principal de ses recherches. « Nous voyons ces personnes régulièrement, ce qui nous donne l'occasion de bien les connaître. Ces gens m'ont appris beaucoup de choses sur l'existence », de révéler Sanjay Kalra.

Sanjay Kalra continue de se concentrer sur la SLA, et plus particulièrement, sur la mise au point de biomarqueurs en utilisant la SRM et d'autres techniques d'imagerie. Il s'intéresse également à d'autres secteurs de la recherche clinique sur la SLA tels que la déficience cognitive. Dans l'avenir, le Dr Kalra aimerait travailler avec des modèles animaux de la maladie, mais le fait d'avoir eu l'occasion de travailler directement

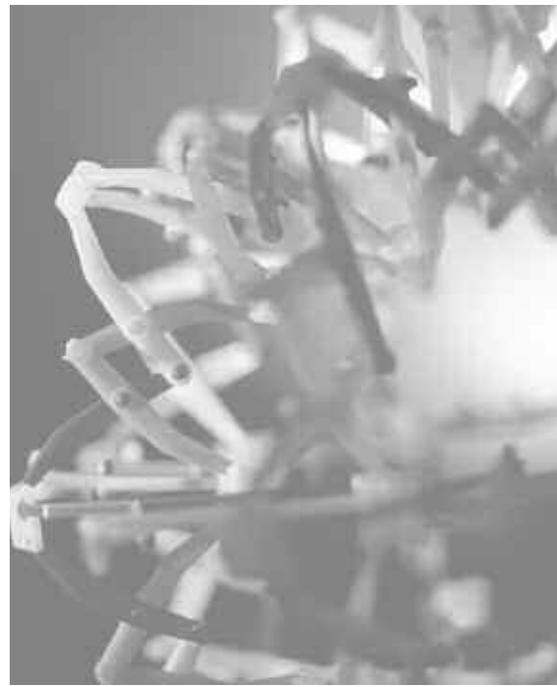


auprès des patients est un privilège qu'il apprécie.

Le Dr Sanjay Kalra a décroché un baccalauréat en sciences à l'Université de Toronto, où il a également effectué ses études de médecine. Il a ensuite suivi un programme de résidence en neurologie à l'Université McGill. Durant sa résidence, Sanjay Kalra a lancé un projet de recherche axé sur la SRM dans l'étude de l'effet des médicaments dans le traitement de la SLA. Une bourse de recherche à l'unité de SRM de l'Institut neurologique de Montréal (rattaché à l'Université McGill) s'est ensuivie. Le Dr Kalra a ensuite continué d'étudier la SLA à l'aide de la SRM et d'autres techniques de résonance magnétique évoluées.

Durant sa résidence, Sanjay Kalra ne s'attendait pas un jour à travailler dans le domaine de la SLA. « Une fois mon projet amorcé, je me suis mis à m'intéresser de plus en plus à la SLA, à mesure que mon projet progressait. Cette maladie me fascinait d'un point de vue biologique. En effet, il s'agit d'une affection apparemment très simple puisqu'on sait que les motoneurones en sont la principale cible. Mais la manière dont ces cellules dégénèrent est très complexe et n'est pas très bien comprise », de conclure le Dr Kalra.

Les travaux de recherche du Dr Sanjay Kalra sont financés par la fondation de l'hôpital de l'Université de l'Alberta et par la MSI Foundation de l'Alberta.



Rôle des cellules inflammatoires dans la SLA

Charles Krieger, MD (g)
Fabio Rossi, MD (d)



Ayant obtenu en 2004 un financement du Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires pour une période de trois ans, les D^{rs} Charles Krieger et Fabio Rossi se penchent depuis sur le rôle joué par les microglies dans la SLA. Cellules inflammatoires du système nerveux, ces microglies sont étudiées dans le modèle murin de la SLA. Les souris utilisées dans ces études possèdent le gène mutant humain superoxyde dismutase (mSOD) qui cause le développement d'une maladie semblable à la SLA.

« La première série d'expériences consistait à étudier la manière dont ces cellules inflammatoires atteignent le système nerveux de la souris. D'une manière générale, nos travaux portent sur la distribution des cellules de moelle osseuse avec marqueur protéique à fluorescence verte dans l'épine dorsale des souris mSOD réceptrices », d'expliquer le D^r Charles Krieger, neurologue rattaché à l'Université Simon Fraser et directeur intérimaire du Centre de SLA du Centre de réhabilitation GF Strong de Vancouver.

Nos deux chercheurs ont découvert que la transplantation de cellules de moelle osseuse avec marqueur protéique à fluorescence verte ne modifie pas le taux de progression de la maladie chez les souris mSOD. Ces souris ont développé une maladie semblable à la SLA au même rythme que les souris n'ayant pas reçu la greffe.

Les quantités moyennes de microglies et de cellules avec marqueur protéique à fluorescence verte (GFP+) dans l'épine dorsale des souris de contrôle ne sont pas significativement différentes des quantités mesurées chez les souris mSOD. Toutefois, le nombre de cellules avec marqueur et de microglies dans l'épine dorsale des souris mSOD augmente comparativement aux souris de contrôle du même âge au moment où les souris mSOD développent les symptômes de la maladie, qui poursuivent par la suite leur évolution jusqu'au stage final. Les cellules de moelle osseuse avec marqueur et les microglies se révèlent plus nombreuses dans les zones de l'épine dorsale des souris associées aux motoneurons, ce qui suggère que ces zones constituent la cible du processus de dégénérescence neuronale.

Même si on a pu constater un accroissement du nombre de cellules GFP+ dans l'épine dorsale des souris mSOD avec l'apparition des symptômes de la SLA, les quantités moyennes de microglies GFP+ (c.-à-d. les microglies dérivées de la moelle osseuse) représentaient moins de 20 % du nombre total de microglies et n'ont pas augmenté avec la progression de la maladie.

Ces travaux ont permis de démontrer que la présence de microglies dans les tissus spinaux des souris mSOD (et probablement, des personnes atteintes de la SLA) s'explique essentiellement par la multiplication des microglies locales, et non par le recrutement de cellules du système sanguin qui se transforment en bout de ligne en microglies. « Toutefois, il existe des preuves d'un recrutement cellulaire de faible ampleur à partir du système sanguin chez les souris mSOD », de conclure le D^r Krieger.

Les résultats de ces recherches ont été présentés sous la forme d'un résumé analytique à une rencontre de la Society for Neuroscience en novembre 2005. De plus, en collaboration avec des collègues, Charles Krieger a participé à une présentation destinée aux personnes vivant avec la SLA, aux membres de leur famille et aux aidants. Cette présentation, qui s'est tenue le 13 novembre 2005 à Surrey, en Colombie-Britannique, était organisée par la Société de la SLA de la Colombie-Britannique. Il existe un intérêt marqué à l'égard d'une utilisation potentielle de cellules dérivées de la moelle osseuse dans le traitement de la SLA. Le D^r Krieger a expliqué ce qui relève du possible à l'heure actuelle. Celui-ci affirme, en se fondant sur les résultats de ses recherches actuelles, que « les données cumulées jusqu'à présent ne nous permettent pas de croire que les cellules dérivées de la moelle osseuse puisse coloniser le système nerveux et se transformer en neurones ; toutefois, la question est d'une importance telle que nous poursuivrons nos expériences afin d'élucider cet aspect ».

Les travaux des D^{rs} Krieger et Rossi ont également bénéficié du financement du Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et des Instituts de recherche en santé du Canada.

Le D^r Charles Krieger a obtenu une maîtrise ès sciences de l'Université de

Montréal. Il a effectué ses études médicales à l'Université de Toronto et a décroché un doctorat de l'Université de London. Parmi les sujets de recherches qui l'occupent, on compte l'évaluation du rôle des protéines et des lipides kinases dans un modèle cellulaire d'excitotoxicité et la détermination du rôle des protéines kinases chez un modèle animal de la maladie du motoneurone. Les protéines kinases sont des enzymes qui modifient de nombreuses protéines dans l'organisme et qui ont une grande variété d'effets.

De plus, Charles Krieger est le chercheur principal dans le cadre d'une étude du Centre de réhabilitation GF Strong intitulée « Aspects génétiques de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et des autres maladies du motoneurone ». Cette étude portera sur l'analyse des mutations SOD1 chez les personnes et les familles atteintes de SLA et de maladies du motoneurone en Colombie-Britannique.

Le D^r Fabio Rossi – titulaire d'une Chaire de recherche du Canada de niveau 2 portant sur la médecine régénérative, boursier de la Michael Smith Foundation for Health Research et expert des cellules souches – est professeur adjoint à l'Université de la Colombie-Britannique. Il a effectué ses études de médecine à Gênes en Italie et a décroché un doctorat en Allemagne aux Laboratoires européens de biologie moléculaire. Il est réputé pour ses travaux portant sur les cellules souches adultes, qui ont notamment permis de démontrer que les cellules souches hématopoïétiques dans la circulation sanguine peuvent contribuer à la régénérescence des tissus périphériques tels que les os, les muscles, le cœur et le foie.

Étymologie du terme « sclérose latérale amyotrophique »

Amyotrophique est un terme formé à partir du grec.

Sclérose - durcissement *latérale* - côté de l'épine dorsale *a* - absence de *myo* - muscle *trophique* - nutrition

Nesca : une nouvelle protéine adaptatrice de signalisation intracellulaire



Susan Meakin

En sa qualité de directrice du laboratoire de signalisation neurale à l'Institut de recherche Robarts de London, en Ontario, Susan Meakin dirige des travaux de recherche visant à améliorer notre compréhension des processus complexes de croissance et de développement neuronaux. L'accent est mis sur l'identification de nouveaux mécanismes cellulaires qui soutiennent ces processus. Plus particulièrement, ses travaux de recherche, rendus possibles grâce à une subvention du Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires, visent à déterminer le ou les mécanismes facilitant l'action d'une molécule intracellulaire nouvellement identifiée par l'équipe de recherche : la protéine Nesca. Cette protéine est associée au processus de croissance neuronale.

« Nesca » est un acronyme signifiant « nouvelle molécule contenant un domaine SH3 à son extrémité carboxylique ». La protéine a été nommée par un groupe de recherche japonais qui a reconnu ses propriétés de signalisation intracellulaire, bien que son rôle restait alors indéterminé. Le terme « extrémité carboxylique » fait référence à l'extrémité d'une protéine. Susan Meakin et son équipe ont été les premiers à décrire le rôle joué par la protéine Nesca.

« On a pu observer que la protéine Nesca favorise la survie neuronale et le prolongement des axones, tout d'abord dans une lignée cellulaire modèle dite PC12, puis dans des cultures primaires de neurones corticaux et sensoriels. Nous espérons que ces données faciliteront les efforts de recherche futurs pour promouvoir la survie des neurones, leur repousse ou la reprise de leur fonctionnement suite à une lésion », d'expliquer Susan Meakin. « Les mécanismes qui causent la perte des neurones moteurs et la manière dont cette perte peut être retardée ou corrigée ne sont pas entièrement compris », d'ajouter M^{me} Meakin, faisant ressortir la pertinence de ses recherches par rapport à la SLA. « En fait, dans beaucoup de cas, on observe une dégénérescence ou une rétraction des axones avant que le processus de mort cellulaire ne s'enclenche dans le corps de la cellule. Par conséquent, les travaux de recherche visant à comprendre les mécanismes sous-jacents qui régularisent la survie neuronale et la croissance des axones sont absolument essentiels à la mise au point et aux essais de nouveaux modes d'intervention. »

Dans sa description initiale de la protéine Nesca – publiée dans le *Journal of Cell Biology* en mars 2004 – Susan Meakin décrit comment la protéine se déplace du cytosol vers le noyau en réponse à la stimulation des

facteurs de croissance. Le cytosol est le fluide contenu dans les cellules, au sein duquel se produisent la majorité des réactions biochimiques. Dans cet article, M^{me} Meakin explique comment la surexpression de la protéine Nesca peut grandement accroître l'ampleur de la croissance neuronale. « Notre demande de subvention comportait quatre objectifs, et nous avons fait des progrès considérables à l'égard de trois d'entre eux », précise-t-elle.

Susan Meakin et son équipe de recherche ont démontré que les trois différents domaines ou régions de la protéine Nesca – que l'on désigne par « RUN », « SH3 » et « fermeture éclair à leucines » (LZ) – sont essentiels à la croissance neuronale. Le domaine RUN joue un rôle fondamental dans le processus de redistribution du noyau, tandis que les domaines SH3 et LZ sont essentiels à la facilitation du prolongement des axones une fois que la protéine Nesca a atteint le noyau.

Le terme « fermeture éclair à leucines » évoque l'apparence de groupes moléculaires répétitifs dans la protéine qui permettent de prévoir que cette région riche en leucines adoptera une conformation particulière. Les fermetures éclairs à leucines participent habituellement à la médiation des interactions entre les protéines. Par conséquent, il est possible de prédire que cette région particulière de la protéine Nesca joue un rôle dans la capacité de cette dernière à interagir avec d'autres protéines dans la cellule. Ce modèle prédictif pourra ensuite être mis à l'essai pour déterminer à quelle(s) molécule(s) la fermeture éclair à leucines se liera.

« Nous avons récemment établi le fonctionnement des domaines SH3 et LZ par le biais d'études de mutation. Essentiellement, en l'absence du domaine SH3, les processus de transfert de la protéine Nesca au noyau et de croissance neuronale se trouvent retardés. Parallèlement, le remplacement de trois groupes leucine dans la région de la fermeture éclair désorganise la structure du domaine LZ, une région conservée dans certaines classes de protéines du noyau qui jouent un rôle de médiation dans les interactions entre les protéines », d'expliquer Susan Meakin. L'effet de cette mutation est spectaculaire en ce sens que le prolongement des axones s'en trouve complètement inhibé. Ces données révèlent que les domaines SH3, RUN et LZ interagissent avec les protéines intracellulaires et que chacun joue un rôle important dans la croissance neuronale.

De plus, Susan Meakin a récemment découvert que lorsque la protéine Nesca est transportée dans le noyau, elle y subit une

étape de phosphorylation. La phosphorylation est l'ajout d'un groupe phosphate à l'un des trois acides aminés récepteurs habituels (tyrosine, sérine et thréonine). Le groupe phosphate augmente la charge négative de la protéine, ce qui est suffisant pour assurer la régulation des changements dans l'activité d'une molécule, sa conformation et sa capacité d'interagir avec d'autres protéines. « On parle ici d'une modification protéinique très caractéristique que l'on observe dans les protéines du noyau. Elle permet de régulariser les processus qui s'y déroulent, dont notamment la transcription », d'expliquer Susan Meakin. « À partir de ces données, nous pouvons tirer l'hypothèse que la protéine Nesca agit soit comme activateur de transcription, soit comme co-activateur en se liant à un facteur de transcription et en régularisant l'activité de celui-ci. À l'heure actuelle, nous faisons des progrès dans l'identification des protéines auxquelles la protéine Nesca se lie. »

Au cours des dix dernières années, le laboratoire de Susan Meakin a identifié cinq nouvelles molécules participant à la signalisation des neurotrophines dans le système nerveux en croissance et chez l'adulte. L'objet des recherches poursuivies actuellement consiste à déterminer les différents rôles de ces molécules dans la régularisation de la croissance et de la repousse neuronale dans le système nerveux en croissance et lésé.

Les recherches du laboratoire de Susan Meakin sont subventionnées par la Société de recherche sur le cancer, les Instituts de recherche en santé du Canada, le Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires et par l'Institut national du cancer du Canada.

Susan Meakin a obtenu son doctorat du département de génétique moléculaire et médicale de l'Université de Toronto. Elle a effectué ses recherches postdoctorales à la Stanford University School of Medicine de Californie.

La calcineurine dans la signalisation musculaire

Robin Michel

Dans le numéro inaugural du bulletin *Neurone du Nord*, on retrouvait un article mettant en lumière le travail de recherche effectué par l'équipe de Robin Michel au Laboratoire de recherche neuromusculaire de l'Université Laurentienne situé à Sudbury, en Ontario. On y discutait notamment de la molécule de calcineurine, des caractéristiques qu'on lui a découvertes récemment, ainsi que du rôle clé qu'elle joue au cœur des voies de signalisation menant à la croissance musculaire. La calcineurine est une enzyme qui agit comme un senseur détectant les niveaux de calcium dans les cellules. Lorsque les nerfs entraînent les muscles qu'ils commandent et les font travailler d'une manière à stimuler leur croissance et à les rendre plus efficaces, il se produit des vagues ou oscillations des ions calcium dans les cellules musculaires qui agissent comme une sorte de code moléculaire. La calcineurine et les autres molécules participant au processus interviennent alors pour déchiffrer ce code et mettre en œuvre les mécanismes qui activeront les gènes requis pour la croissance.

Robin Michel compare les signaux responsables de la croissance musculaire à une « symphonie parfaite » où la calcineurine « fait office de premier violon, dont la musique s'harmonise à celle des autres instruments de l'orchestre ». En collaboration avec un collègue de longue date, le Dr Jasmin de la Faculté de médecine de l'Université d'Ottawa, il a récemment découvert une cible moléculaire importante de la calcineurine : l'utrophine, une protéine membranaire. Les chercheurs découvrent constamment à cette protéine de nouvelles caractéristiques qui en font un élément clé de la recherche d'un traitement contre la dystrophie musculaire.

La dystrophie musculaire survient chez les personnes affectées par une mutation du gène codant la dystrophine. La mutation empêche les cellules musculaires de produire cette protéine membranaire de grande taille appelée dystrophine (d'où le nom de la maladie). La dystrophine est une protéine qui se retrouve dans les membranes entourant les fibres musculaires individuelles. Une déficience dans la production de dystrophine est l'une des principales causes de la dystrophie musculaire. L'absence de dystrophine rend les membranes musculaires fragiles et plus susceptibles de se désintégrer en raison de l'usure découlant des contractions des muscles. La capacité des fibres musculaires à se protéger elles-mêmes contre l'usure et à se régénérer en vient à disparaître et la masse musculaire s'infiltré de tissus conjonctifs et adipeux. Mais si les personnes touchées par la dystrophie musculaire ne

produisent pas de dystrophine, leurs muscles contiennent la « protéine jumelle » de celle-ci : l'utrophine. L'utrophine accomplit une fonction différente dans la cellule et se retrouve à un autre emplacement. Si l'on pouvait inciter l'organisme à exprimer cette protéine en grande quantité et à l'emplacement membranaire adéquat, celle-ci pourrait compenser l'absence de sa jumelle, la dystrophine, sur le plan fonctionnel.

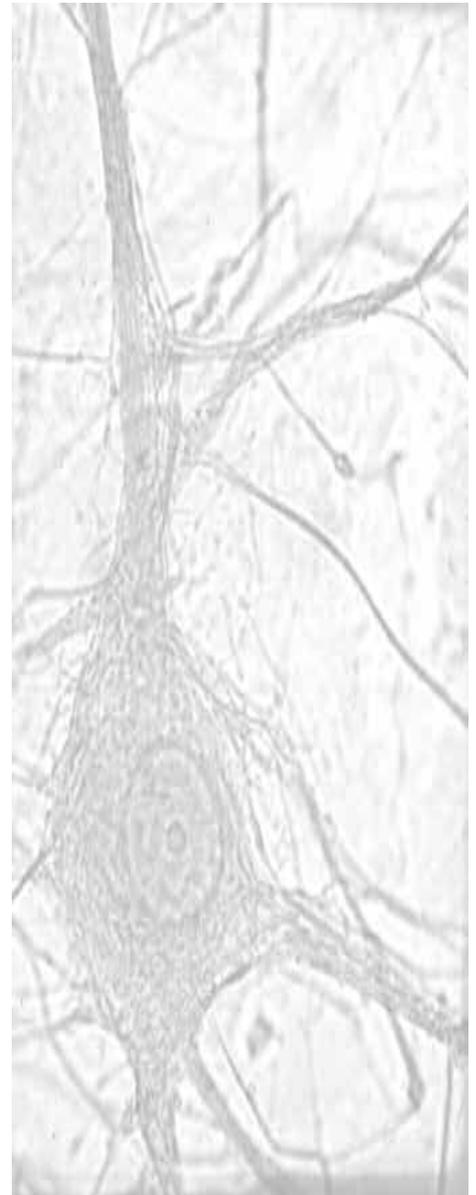
Nos deux chercheurs ont découvert que l'expression de l'utrophine par les cellules musculaires est contrôlée par la calcineurine. Plus important encore : on peut utiliser la calcineurine pour orchestrer le transfert utrophine-dystrophine. Nos chercheurs ont démontré qu'en croisant des souris dystrophiques (mdx) avec des souris transgéniques surexprimant une forme constamment active de la calcineurine (CnA*), il est possible de protéger les fibres musculaires contre le développement des signes classiques de la maladie chez les souris résultant de ce croisement. Une meilleure compréhension des mécanismes faisant appel à ces médiateurs de la croissance musculaire et à d'autres médiateurs pourrait donner naissance à de nouvelles stratégies menant à la mise au point de traitements efficaces pour contrer la faiblesse et la dégénérescence musculaires associées à des affections comme la SLA et la dystrophie musculaire.

La physiologie neuromusculaire telle qu'abordée sur les plans cellulaire et moléculaire constitue le domaine d'expertise de Robin Michel. Celui-ci a décroché un baccalauréat, puis une maîtrise ès sciences à l'Université McGill. Il a ensuite obtenu un doctorat de l'Université de Montréal.

À l'automne dernier, le laboratoire de Robin Michel déménageait et notre chercheur acceptait un poste de professeur titulaire à l'Université Concordia de Montréal.

Parmi ses sources de financement, on retrouve le Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires et le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada.

On a récemment décerné une Chaire de recherche du Canada de niveau I à Robin Michel portant sur la physiologie neuromusculaire cellulaire et moléculaire.



Réadaptation et qualité de vie

L'objectif de la réadaptation consiste à améliorer l'autonomie et la qualité de vie. La neuro-réadaptation s'appuie quant à elle sur une équipe interdisciplinaire pour la fourniture de soins intégrés et agencés.

« De toutes les maladies que j'ai pu observer, je peux honnêtement vous dire que la SLA est la plus dévastatrice », d'affirmer la D^{re} Colleen O'Connell, physiatre rattachée au Centre de réadaptation Stan Cassidy (situé à Fredericton, au Nouveau-Brunswick) qui se spécialise dans la neuro-réadaptation. Un physiatre est un médecin se spécialisant dans la médecine physique et la réadaptation.

Seulement deux mois après avoir commencé sa pratique de spécialiste, Colleen O'Connell recevait un coup de téléphone d'un neurologue dont l'une des patientes venait de se faire annoncer un diagnostic de SLA. « Cette patiente, qui se trouvait toujours dans le bureau du spécialiste, était tout simplement affolée. Vous comprenez, elle n'avait que 42 ans, et avec son conjoint, elle élevait une petite fille âgée de seulement deux ans au moment du diagnostic. »

Colleen O'Connell décrit comment son apprentissage s'est fait en même temps que cette patiente : « J'ai dû travailler avec elle afin qu'elle puisse continuer de jouer son rôle de mère – continuer à coiffer sa fille, à lui lire des histoires et à participer aux sorties familiales. »

Cette expérience a inculqué chez Colleen O'Connell la détermination de faire tout son possible afin d'améliorer l'existence des personnes vivant avec la SLA. Heureusement, elle travaille dans un domaine qui lui donne la possibilité de le faire. En effet, elle peut compter sur la collaboration d'ingénieurs et de thérapeutes afin de mettre au point des méthodes rendant possible la surveillance à distance de l'activité musculaire des patients, comme dans le mouvement des bras et la fonction respiratoire. Les personnes vivant avec la SLA peuvent ainsi rester dans leur milieu sans devoir se rendre au Centre.

Pour les personnes atteintes de SLA qui vivent en région rurale, un long voyage au centre médical peut s'avérer épuisant. Le type de technologie présentement en cours de développement et d'essai à l'Institut des techniques biomédicales de l'Université du Nouveau-Brunswick pourrait être étendu afin de venir en aide à des patients atteints d'autres affections rendant les déplacements difficiles. L'une de ces technologies, qui prend la forme d'un dispositif constitué de fines bandes d'adhésif contenant de la fibre optique, rend possible la surveillance d'un ensemble de paramètres, tels que la portée des mouvements et la force musculaire. Ce dispositif a été élaboré par une entreprise

appelée Measurand, grâce à un partenariat unique mis en place entre l'Université du Nouveau-Brunswick et le Centre Stan Cassidy. On espère pouvoir procéder bientôt à des essais cliniques à petite échelle afin de pouvoir évaluer son efficacité.

« Je suis en mesure de surveiller le fonctionnement du bras d'une personne qui se trouve à trois heures de route », d'expliquer Colleen O'Connell. Des essais cliniques portant sur des cas individuels ont présentement cours à l'aide du logiciel qui a été mis au point pour ce système.

« Nous croyons que ces techniques ont la capacité d'influer positivement sur la qualité de vie. Par exemple, un conjoint ou un patient pourra éviter de manquer une journée de travail, de s'absenter des activités familiales ou de se priver de loisirs juste pour se rendre à la clinique. De plus, les patients et les membres de leur famille se sentiront réconfortés de savoir que nous pouvons aisément assurer la surveillance de l'état du patient, même s'il est à la maison. Ceci revêt une importance particulière pour les patients en région rurale, pour qui un voyage d'une journée peut se révéler une entreprise ardue. Enfin, ces techniques permettront à plus de patients de prendre part aux essais de médicaments puisque les questions d'accès sont facilitées », d'expliquer Colleen O'Connell.

Le Centre Stan Cassidy offre des services internes et externes aux patients. Il s'agit du seul centre de neuro-réadaptation tertiaire au Nouveau-Brunswick. On y met en œuvre des programmes d'approche à large échelle

Colleen O'Connell, MD



qui couvrent l'ensemble de la province.

« Les gens qui sont atteints de SLA souhaitent pouvoir vivre une vie relativement normale », d'expliquer Colleen O'Connell.

« Les techniques doivent donc être non invasives et assurer un niveau de confort adéquat pour le patient. »

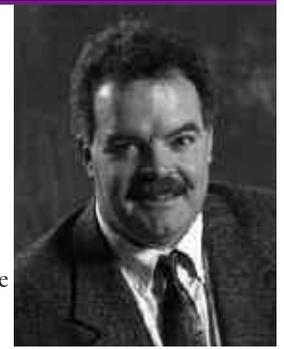
Colleen O'Connell a terminé ses études de médecine à l'Université Memorial de Terre-Neuve en 1995. Elle a ensuite effectué sa résidence à l'Université Dalhousie en 2000, avec spécialisation en médecine physique et en réadaptation.

L'amélioration de la santé à l'échelle de la planète est un autre domaine pour lequel Colleen O'Connell se passionne. Elle a en effet travaillé à des projets internationaux de réadaptation en Afrique, en Asie et dans les Caraïbes. Colleen O'Connell est également la fondatrice de Équipe Canada Healing Hands, un organisme sans but lucratif voué à la coordination de soins de réadaptation, de programmes éducatifs et de services de formation dans les régions du monde où de tels besoins se font sentir. Au cours des trois dernières années, Équipe Canada Healing Hands a ainsi collaboré avec la Healing Hands for Haiti Foundation International pour l'envoi d'équipes de bénévoles canadiens en Haïti.



Technologie d'assistance et SLA

Glen Hughes



Ingénieur professionnel formé en électrotechnique, Glen Hughes a constaté que les besoins des gens vivant avec la SLA sont plus complexes que ceux de tout autre groupe avec lequel il a eu l'occasion de travailler.

Glen Hughes, ingénieur de projet rattaché à l'Institut des techniques biomédicales de l'Université du Nouveau-Brunswick à Fredericton, au Nouveau-Brunswick, travaille à l'élaboration de différentes technologies d'assistance pour venir en aide aux personnes vivant avec la SLA.

À l'heure actuelle, Glen Hughes collabore avec la D^{re} Colleen O'Connell du Centre de réadaptation Stan Cassidy à la mise au point d'une proposition visant un ensemble d'outils qui permettraient d'effectuer un meilleur suivi de la progression de la SLA chez les patients. On espère que de tels outils pourront être utilisés afin d'évaluer les effets de différents médicaments faisant l'objet d'essais cliniques et de mieux surveiller la diminution de la force musculaire chez les gens qui vivent avec la SLA.

Il existe un besoin pour des méthodes nouvelles afin d'assurer le suivi de la maladie – comme la vidéoconférence et la surveillance à domicile – étant donné que les personnes vivant avec la SLA résident parfois loin des centres de réadaptation spécialisés. Il faut savoir que les faibles écarts enregistrés dans les résultats des personnes prenant part aux essais cliniques sont significatifs, mais qu'ils se sont révélés difficiles à comparer jusqu'à présent. De plus, l'information doit être recueillie rapidement, la SLA étant caractérisée par une perte fonctionnelle survenant à un rythme dévastateur.

M. Hughes se fait l'apôtre d'approches différentes pour la prise en charge des personnes souffrant d'un handicap. Par exemple, il a participé à l'évaluation d'outils de vidéoconférence axés sur Internet pour venir en aide aux gens vivant avec la SLA.

« Nos recherches sur l'utilisation potentielle de technologies de communication vidéo axées sur Internet s'est révélée très intéressante pour les gens atteints d'un handicap de langage. Durant les essais d'une portée limitée, les patients atteints de SLA ont indiqué être en mesure de communiquer avec leurs interlocuteurs aussi bien que si ces derniers se trouvaient en face d'eux. »

Glen Hughes explique qu'à mesure que les technologies évoluent, les questions d'accès touchant les personnes atteintes d'un handicap ne sont pas toujours prises en ligne de compte. Le fait de confirmer que l'utilisation d'équipement de communication vidéo interactif axé sur Internet ne représentera pas un obstacle supplémentaire, mais bien un outil

potentiellement utile aux personnes vivant avec la SLA, revêt donc une réelle importance et pourrait se traduire par une qualité de vie améliorée pour les patients.

Récemment, on a demandé à Glen Hughes de mettre au point une sonnette d'alarme adaptée qu'une personne vivant avec la SLA pourrait porter au poignet. Il s'agirait en fait d'un émetteur miniature relié à un récepteur porté par le dispensateur de soins. Ainsi, lorsque la personne aura besoin de quelque chose, elle pourra le signaler au dispensateur de soins par le biais de la sonnette d'alarme.

« Cette solution est avantageuse pour toutes les parties concernées. Pour la personne vivant avec la SLA, l'émetteur confère une indépendance accrue, tandis que le dispensateur de soins peut se déplacer sans devoir continuellement vérifier auprès du patient s'il a besoin de quelque chose », d'expliquer Glen Hughes.

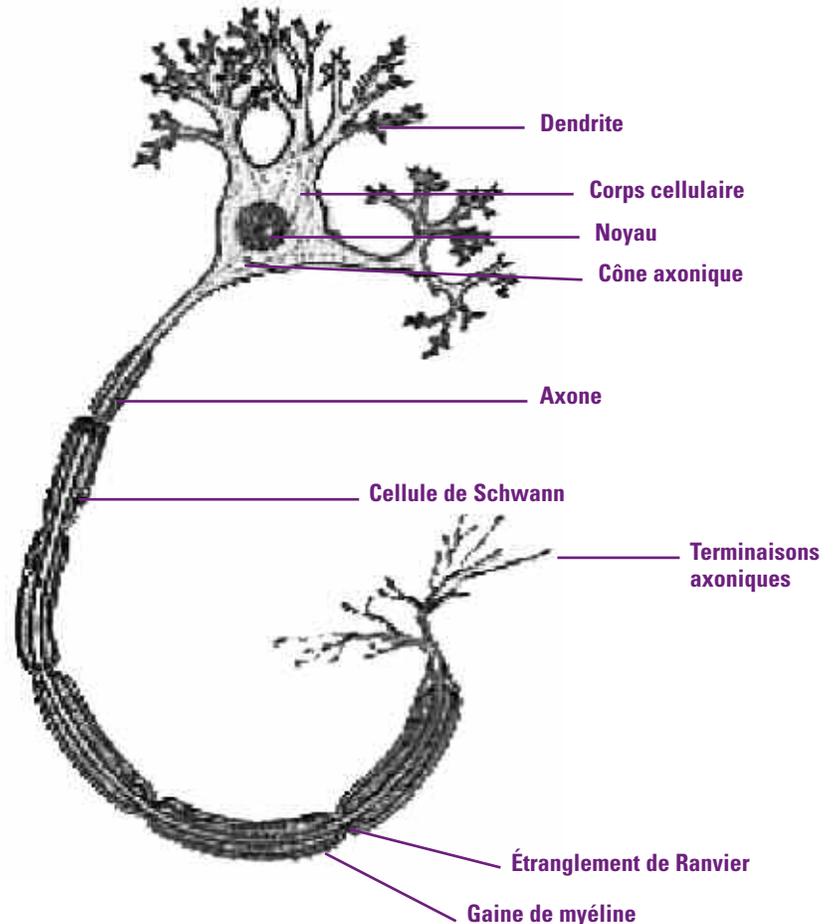
« À l'Institut, nous élaborons des solutions adaptatives à l'intention des personnes vivant avec la SLA », d'expliquer M. Hughes. « Par exemple, nous avons mis au point un prototype permettant à une personne vivant avec la SLA d'utiliser un

téléphone cellulaire à l'aide de commandes adaptées. »

Ce prototype d'accès fonctionne de la manière suivante : une commande unique allume ou éteint l'appareil, une autre commande étant utilisée pour accéder aux appels entrants et pour composer un numéro à l'aide de la reconnaissance vocale. La personne peut donc activer une commande adaptée et simplement prononcer le nom de la personne à joindre. Glen Hughes explique que les projets de ce type sont importants puisqu'ils confèrent une indépendance accrue aux personnes vivant avec la SLA.

Le financement du prototype de téléphone cellulaire adapté provient du Centre de réadaptation Stan Cassidy.

Diagramme d'un motoneurone



Utilisation des vecteurs adénoviraux dans la thérapie génique musculaire

Robin Parks et son équipe de l'Institut de recherche en santé d'Ottawa travaillent à mettre au point des vecteurs géniques efficaces et utiles. Ces vecteurs, qui transportent des gènes jusqu'au cœur des cellules, pourraient être utilisés afin de traiter les affections neuromusculaires. La thérapie génique repose sur l'utilisation d'ADN thérapeutique que l'on administre dans

les cellules et tissus d'une personne atteinte d'une maladie héréditaire. Cet ADN thérapeutique prend généralement la forme d'une copie normale du gène défectueux causant la maladie. À l'heure actuelle, les virus modifiés constituent la méthode la plus efficace pour acheminer l'ADN aux cellules.

Robin Parks, un scientifique chevronné rattaché à l'Institut de recherche en santé d'Ottawa, étudie les modes d'utilisation d'une nouvelle classe d'adénovirus – c.-à-d. des virus à ADN employés en thérapie génique. Ces adénovirus, dits hdAd (helper-dependent Ad vectors), se sont révélés prometteurs dans le cadre des études précliniques. Au cours de la dernière année, Robin Parks et son équipe ont concentré leurs efforts à deux champs d'étude : d'abord à la caractérisation des réponses immunitaires aux adénovirus, puis à l'amélioration de l'infection des cellules musculaires par les adénovirus dans un contexte de thérapie génique ciblant les muscles.

« Les systèmes vectoriels existants se sont révélés inadéquats pour atteindre une expression intense et à long terme des gènes introduits, soit en raison d'un taux d'infection trop bas, soit en raison de réponses immunitaires trop fortes dirigées contre le vecteur et menant à l'élimination des cellules infectées », explique Robin Parks.

Les premières phases de la réponse cellulaire à une infection par adénovirus sont amorcées par l'adhésion du virus à la cellule. Le phénomène atteint son point culminant avec l'activation de la réponse immunitaire. Il faut savoir que les réponses immunitaires déclenchées par les vecteurs viraux limitent l'efficacité de ces derniers. Ainsi, l'administration de vecteurs à adénovirus traditionnels à des souris se traduit par une forte réponse inflammatoire qui persiste plusieurs jours après l'administration. Par contre, bien que l'introduction d'un vecteur hdAd produise bien une phase d'inflammation initiale dans les quelques heures suivant l'administration, cette réponse ne dure pas longtemps. Ce constat suggère que les vecteurs hdAd ont une meilleure capacité à se dissimuler pour échapper au système immunitaire de l'hôte, une caractéristique qui leur permet de perdurer et d'exprimer des protéines thérapeutiques pendant une plus longue période.

Dans le cadre d'une autre série d'expériences, Robin Parks a démontré que

le vecteur hdAd pouvait facilement être modifié pour augmenter le taux d'infection des cellules musculaires simplement en « trafiquant » l'une des protéines utilisées par le virus pour adhérer aux cellules. Le taux d'infection des cellules matures dans les cultures tissulaires s'est ainsi révélé jusqu'à 20 fois plus élevé comparativement à l'infection par un virus intact. Toutefois, ces résultats prometteurs n'ont pu être reproduits dans les études animales, où l'accroissement du taux d'infection se limitait à deux fois. Ces résultats démontrent que le vecteur hdAd modifié peut bel et bien entraîner un taux d'infection accru des muscles matures, mais que d'autres barrières peuvent également contrecarrer l'infection – indépendamment du nombre de récepteurs viraux à la surface des cellules musculaires.

Dans l'étude évoquée plus haut, l'infection aux virus modifiés dans les cultures tissulaires isolées a été plus efficace que l'infection à virus dans les muscles intacts. Robin Parks explique : « La gaine qui entoure chaque fibre musculaire – la lame basale – ne laisse facilement passer que des molécules d'une certaine taille. Le virus à l'étude dépasse cette taille, ce qui veut dire qu'il ne pénètre pas facilement la lame basale pour aller se coller aux cellules musculaires. » Autrement dit, la lame basale agit comme une gaine protectrice qui entoure chaque fibre musculaire.

Robin Parks et son équipe ont démontré que le vecteur adénoviral semble s'accumuler entre les fibres musculaires, dans des poches créées par le processus d'injection. Ce phénomène peut être observé peu après l'injection du virus dans le tissu musculaire de la souris. Bien que le virus finisse par se disperser le long des fibres musculaires voisines, en général il ne se répand pas très loin du site d'injection. Une faible dispersion dans les muscles explique peut-être en partie pourquoi l'adénovirus n'infecte pas le muscle adéquatement. Robin Parks étudie actuellement d'autres méthodes qui rendraient possible une meilleure dispersion du virus dans les tissus.

« Les méthodes que nous mettons au point pour améliorer l'infection des muscles par le vecteur hdAd peuvent également être appliquées à l'infection des motoneurons, c'est-à-dire le type cellulaire en cause dans les maladies neuromusculaires », d'expliquer Robin Parks. Toutefois, il ajoute un bémol : les études de thérapie génique

Robin Parks



actuellement en cours n'en sont pour l'essentiel qu'à un stage initial ou préclinique. Il s'écoulera encore quelques années avant que de telles approches n'atteignent l'étape des essais cliniques.

Robin Parks a décroché une maîtrise ès sciences et un doctorat au département de biologie moléculaire et de génétique de l'Université de Guelph. En 1996, il a commencé des études postdoctorales auprès de Frank L. Graham de l'Université McMaster. C'est à l'Université McMaster que Robin Parks a travaillé à la mise au point de nouveaux vecteurs adénoviraux pouvant être utilisés dans des applications relevant de la thérapie génique.

Les travaux de Robin Parks sont financés par le Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires, les Instituts de recherche en santé du Canada, la Jesse Davidson Foundation for Gene and Cell Therapy et une Bourse du premier ministre pour l'excellence en recherche.

Rattaché à l'Hôpital d'Ottawa dont il est l'établissement de recherche, l'Institut de recherche en santé d'Ottawa est une composante majeure de la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université d'Ottawa.

Les trois principaux obstacles qui s'opposent au succès de la thérapie génique avec vecteur adénoviral sont le faible taux de pénétration dans le muscle, l'incapacité du virus à infecter toutes les cellules musculaires et les réponses immunitaires de l'hôte. Les recherches actuelles visent la découverte de nouvelles manières pour améliorer l'efficacité de l'infection en modifiant le virus ou les méthodes d'administration du vecteur. Par thérapie génique, on entend tout traitement d'une maladie faisant appel à l'information génétique comme agent thérapeutique.

Les rôles joués par l'acide ribonucléique et la périphérine

Janice Robertson

Les recherches de Janice Robertson portent sur la compréhension des mécanismes pathologiques qui causent la SLA. Le groupe de recherche de Janice Robertson a récemment été constitué au Centre de recherche sur les maladies neurodégénératives de l'Université de Toronto. Son laboratoire se concentre uniquement sur la SLA. On y utilise une approche multidisciplinaire pour analyser les mécanismes moléculaires en jeu dans la maladie. Pour ce faire, on a recours à des analyses biochimiques de protéines, à des techniques biomoléculaires, à des cultures neuronales primaires, à des souris transgéniques et à l'analyse de tissus humains affectés par la SLA.

Le rôle joué par l'acide ribonucléique (ou ARN) dans la SLA est l'un des aspects étudiés par Janice Robertson. L'ARN est un acide nucléique à brin simple qui contient le sucre ribose. « Moins de 5 % des cas de SLA sont causés par des mutations touchant un gène unique. Dans le reste des cas, la cause reste inexpiquée. L'ADN engendre l'ARN, qui est ensuite traité pour former les protéines. Il semble qu'une molécule d'ADN puisse générer plusieurs ARN qui, en retour, produiront de nombreuses protéines », d'expliquer Janice Robertson. L'ARN est l'un des deux types d'acide nucléique que l'on retrouve dans toutes les cellules, l'autre étant l'ADN. La plupart des gènes contiennent l'information requise pour la production de molécules fonctionnelles dites protéines. Le processus d'expression des gènes en protéines est complexe et fait l'objet d'un contrôle cellulaire étroit. Ce processus comprend deux étapes principales : la transcription et la traduction. Combinées, ces deux étapes constituent l'expression génique.

Les données les plus récentes permettent d'estimer qu'il n'existe que 25 000 gènes chez l'humain, tandis que le protéome atteindrait plus de 250 000 protéines. Ces chiffres révèlent l'importance du traitement de l'ARN dans l'expansion du protéome. « Puisqu'il n'existe pas suffisamment de mutations géniques pour expliquer tous les cas de SLA, il apparaît de plus en plus probable que des erreurs survenant dans le traitement de l'ARN puissent mener à la création de protéines anormales, ce qui entraînerait une pathologie. Et c'est ce que j'ai découvert concernant la périphérine », d'expliquer Janice Robertson. La périphérine est une protéine clé jouant un rôle dans la formation d'amas qui encrassent les motoneurons. On a donc avancé l'hypothèse que des formes mutantes toxiques de la périphérine pourraient avoir une incidence négative sur les cellules.

« On a démontré que la périphérine est une protéine dont l'expression est accrue suite à une lésion », de poursuivre Janice Robertson. Le lien existant entre la périphérine et la mort cellulaire a été mis au jour par le chercheur Jean-Pierre Julien, qui a découvert que lorsque cette protéine est surexprimée chez la souris transgénique, celle-ci développe une maladie du motoneurone qui reproduit certains aspects de la SLA.

En démontrant que des anomalies surviennent dans l'épissage alternatif de la périphérine dans la SLA, Janice Robertson faisait une autre découverte importante. Les isoformes qui résultent de l'épissage alternatif sont des formes différentes adoptées par l'ARN messager (l'ARN messager, ou ARNm, est une copie de l'information codée dans les gènes et contenue dans la molécule d'ADN ; son rôle est de transférer l'information de l'ADN aux organes de traduction). Ces formes différentes peuvent donc être produites par le même gène. Comme le révèlent les recherches de M^{me} Robertson, lorsque le gène de la périphérine de souris subit un épissage alternatif (un processus qui permet à un gène de produire une variété de protéines), on obtient au moins trois isoformes, dits Per 58, Per 61 et Per 56. Les isoformes sont des protéines dérivant du même gène mais qui ont des propriétés physiques (et quelquefois même, biologiques) distinctes. Ainsi, les recherches montrent que chacun de ces isoformes possède des caractéristiques d'assemblage différentes, et que l'isoforme Per 61 est neurotoxique lorsqu'il s'exprime dans les motoneurons en cultures primaires. Une culture primaire consiste à prélever des motoneurons directement à partir de l'embryon de souris et de les cultiver dans une boîte de Petri.

Dans les études, on a démontré que l'isoforme Per 61 est présent dans les motoneurons des souris transgéniques possédant le gène mutant SOD1, mais pas dans les souris transgéniques de contrôle, ce qui prouve que dans la SLA causée par une mutation du gène SOD1, on retrouve l'expression d'une variante d'épissage neurotoxique de la périphérine. Les résultats de ces recherches, publiés dans le numéro du 17 mars 2003 du *Journal of Cell Biology*, suggèrent que l'expression de différentes formes de périphérine résultant de l'épissage alternatif pourrait contribuer au phénomène de neurodégénérescence observé dans la SLA.

Ces résultats découlent d'une collaboration entre les chercheurs Walter Mushynski, Heather Durham, Michael Strong et Jean-Pierre Julien, entre autres.



Reproduit avec la permission de Torstar Syndication Service.

Toutefois, Janice Robertson a pu également démontrer que dans certains cas, la présence de périphérine à elle seule ne constitue pas une cause suffisante pour expliquer la mort cellulaire.

« Nous avons démontré que lorsqu'un neurone malade est placé dans un environnement inflammatoire, il meurt. Ceci illustre le lien important qui existe entre le processus inflammatoire et la mort neuronale. La mort neuronale, conjointement avec l'inflammation, sont deux caractéristiques pathologiques clés que l'on retrouve dans la SLA », d'expliquer Janice Robertson.

Janice Robertson tente de savoir comment et quand la réponse inflammatoire se déclenche. « Je pense que deux phases surviennent dans la SLA : un événement déclencheur suivi de l'action de facteur(s) de propagation. Dans la SLA, la pathologie tend à débiter localement, puis à se propager. Je pense que l'inflammation constitue le facteur de propagation », explique-t-elle.

Les cellules inflammatoires activées dans la SLA sont appelées microglies. Ces cellules sont dirigées vers les zones de dégénérescence neuronale. La manière dont elles sont dirigées vers ces zones n'est pas entièrement élucidée mais on soupçonne fortement que des signaux provenant des motoneurons en détresse sont en cause. Dans l'hypothèse de Janice Robertson, ce phénomène pourrait être l'élément déclencheur. Il faut savoir que les microglies agissent d'une manière positive et négative, les travaux du laboratoire de M^{me} Robertson suggérant que les motoneurons touchés par la SLA sont particulièrement vulnérables aux substances chimiques libérées par l'activation des microglies, ces substances causant même leur destruction. De plus, une fois que les microglies sont activées dans la SLA, elles semblent demeurer dans un état actif, ce qui entraîne des effets délétères sur les neurones avoisinants et pourrait, par conséquent, propager la maladie, du moins selon l'hypothèse de Janice Robertson.

« On pourrait comparer ce processus de mort cellulaire en série à un raz-de-marée dévastateur, mis en branle par un événement déclencheur unique et qui se propage par le

suite à la page 20...

Robertson, suite

biais de l'activation des microglies », d'expliquer Janice Robertson. Celle-ci souhaite explorer les mécanismes qui amorcent la réponse cellulaire inflammatoire et trouver une manière de stopper les conséquences négatives de cette réponse.

Après avoir décroché un doctorat de l'Université de Londres, Janice Robertson a été formée par le professeur Nigel Leigh de l'Institute of Psychiatry de Londres, au Royaume-Uni. Elle a ensuite obtenu une bourse d'étude (Wellcome Trust International Prize Travelling Fellowship) pour étudier auprès de Jean-Pierre Julien et de Heather Durham à l'Université McGill. Ses recherches sont actuellement financées par des subventions accordées par la U.K. Motor Neurone Disease Association, The ALS Association et le Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires.

Janice Robertson décroche une Chaire de recherche du Canada de niveau 2

En tant que titulaire d'une Chaire de recherche du Canada portant sur les mécanismes moléculaires en jeu dans la sclérose latérale amyotrophique, Janice Robertson oriente ses recherches sur les mécanismes causant la destruction des motoneurons dans le cerveau, le tronc cérébral et l'épine dorsale. Ses travaux de biologie cellulaire incluent l'étude de la SLA chez les souris et l'utilisation de technologies d'imagerie modernes pour observer les cellules vivantes sans les détruire. Janice Robertson analyse également les tissus pathologiques affectés par la SLA humaine pour valider ses résultats et tirer des conclusions qui lui permettent de progresser dans ses recherches. En tentant de dépister les causes de la SLA, Janice Robertson espère trouver un moyen de traiter la maladie et même, de guérir les personnes qui en sont atteintes.

Approche génétique dans l'étude de la SLA

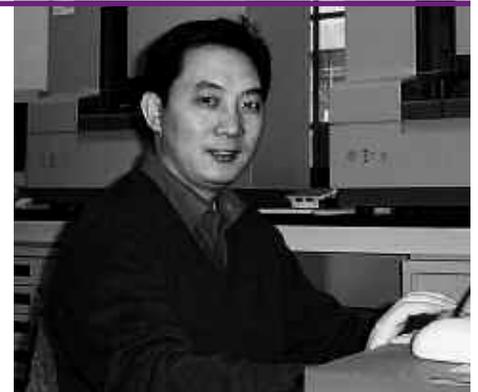
Chercheur spécialisé dans la SLA, le Dr Shangxi Xiao collabore avec Janice Robertson. L'établissement des facteurs causant la création d'isoformes par épissage alternatif dans la SLA constitue l'objet ultime de ses recherches.

Le Dr Xiao a commencé à s'intéresser à la SLA en étudiant le rôle d'importance que jouent les facteurs génétiques dans la maladie. Son intérêt a également été motivé par l'évolution dévastatrice de la maladie chez les patients. « La SLA est une affection destructrice qui se traduit en bout de ligne par la paralysie du corps. À la souffrance du patient affecté par la maladie, il faut ajouter celle que vivent les membres de la famille et les aidants », d'expliquer Shangxi Xiao, qui évoque la détresse éprouvée par la société en général à l'égard d'une maladie qui ne peut être guérie ou traitée d'une manière efficace.

Shangxi Xiao, MD

Le Dr Xiao tente de mettre le doigt sur la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux qui déclenchent la SLA. Cela pourrait mener à l'élaboration de méthodes d'intervention améliorées et de nouveaux tests de dépistage et, dans l'avenir, à la mise au point de thérapies plus efficaces. Le Dr Xiao insiste également sur l'importance de disposer de modèles animaux plus nombreux afin que les mécanismes moléculaires en jeu dans la SLA puissent être explorés.

Shangxi Xiao a terminé ses études médicales à l'Université médicale d'Anhui (en Chine) en 1990 et a décroché un doctorat en 2001 à l'Université des sciences et de la technologie de Shanghai. « Mes recherches portent sur les maladies génétiques humaines », explique-t-il. Lorsqu'il se trouvait en Chine, le Dr Xiao a



participé à la découverte du gène sialophosphoprotéine dentinaire, un gène responsable d'une affection appelée dentinogénèse imparfaite qui cause la carie des dents. Les résultats de ses travaux ont été publiés dans le numéro de février 2001 de la revue *Nature Genetics*.

SLA et immunothérapie

Shirley Liu s'intéresse elle aussi aux mécanismes de la maladie. « La SLA a attiré mon attention parce qu'il s'agit d'une maladie incurable, pour laquelle il n'y a aucun traitement efficace. » Grâce à ses connaissances du métabolisme du glutamate et du stress oxydatif, elle se dit optimiste quant à sa capacité de contribuer non seulement à la mise au point d'un traitement ou d'une cure définitive pour la SLA, mais également pour les autres maladies du motoneurone.

Shirley Liu participe à un nouveau projet de recherche au sein du laboratoire de Janice Robertson qui pourrait mener à la mise au point d'un traitement pour la SLA.

Ce projet fait appel à des souris transgéniques pour étudier les agrégats de protéines mal repliées produites par le gène SOD1 mutant, qui est responsable de la forme héréditaire de la SLA.

Shirley Liu s'intéresse à une approche d'immunisation active pour traiter la maladie. Les souris (et autres animaux) transgéniques sont des organismes dont le génome a été modifié délibérément par l'introduction d'un gène étranger. Ce gène étranger est assemblé grâce une méthode faisant appel à de l'ADN recombinant. Par ADN recombinant, on entend une forme d'ADN créée de manière artificielle. En plus du gène structural à introduire, cet ADN

Shirley Liu



comporte habituellement d'autres séquences qui lui permettent de s'incorporer à l'ADN de l'hôte et d'être exprimé correctement par les cellules de ce dernier.

En utilisant des souris comportant des mutations génétiques (souris transgéniques), les chercheurs sont en mesure de simuler et d'étudier les conditions qui peuvent se

Lin, suite

produire dans l'évolution de la SLA. Ainsi, on sait que le gène mutant SOD1 au sein de la cellule a tendance à faire en sorte que les protéines se replient mal et forment des agrégats d'une manière que l'on croit généralement apte à causer de la toxicité. Les chercheurs du laboratoire de Janice Robertson, en collaboration avec Avijit Chakrabarty (également de l'Université de Toronto) ont maintenant la preuve que le gène SOD1 causant le défaut de repliement des protéines se retrouve non seulement à l'intérieur des cellules des souris transgéniques portant le gène mutant, mais également à l'extérieur.

Shirley Liu explique : « Il s'agit d'une découverte fascinante, qui suggère que le gène mutant SOD1 agit à l'extérieur de la cellule et pourrait être l'élément déclencheur de la réponse inflammatoire. »

Shirley Liu et ses collègues prévoient effectuer des essais pour vérifier si l'immunothérapie (c.-à-d. des traitements conçus pour rétablir ou stimuler la capacité du système immunitaire à combattre la maladie et l'infection) permettrait à l'organisme de se débarrasser des agrégats SOD1, ce qui conférerait au traitement un avantage thérapeutique. Le projet, qui a débuté en juin 2004, prévoit la vaccination de souris transgéniques à l'aide d'agrégats SOD1 afin d'induire l'élimination de l'élément pathogène par le biais des lymphocytes B. Autrement dit, le but du projet est de vérifier si la vaccination des souris transgéniques SOD1 permettrait d'éliminer les protéines mal repliées, et ce faisant, conférer un avantage thérapeutique.

Shirley Liu est également engagée dans un autre projet de recherche sur la SLA, où

elle examine le rôle d'une cytokine pro-inflammatoire (le facteur alpha de nécrose tumorale, ou TNF- α) dans la mort neuronale médiée par la périphérie. Les cytokines sont des substances chimiques qui participent aux processus de croissance et de régulation, et qui peuvent être utilisées par le système immunitaire dans la communication entre les cellules.

Shirley Liu a décroché un baccalauréat en pharmacie du Collège médical de Taipei à Taiwan. Elle a terminé des études de doctorat portant sur la sclérose en plaques à McGill en 2003. Elle fait partie de l'équipe de recherche sur la SLA de Janice Robertson depuis juin 2004.

Aspects génétiques de la SLA

En 2002, le laboratoire du Dr Guy Rouleau identifiait une région du chromosome 18 soupçonnée de contenir un gène responsable de la SLA. Depuis, cette région a été analysée d'une manière exhaustive afin de déterminer exactement quel gène serait impliqué.

Le travail de recherche du Dr Guy Rouleau porte sur la caractérisation des gènes anormaux qui mènent à la dysfonction du système nerveux. Guy Rouleau est directeur du Centre pour l'étude des maladies du cerveau, qui est rattaché au Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Les travaux effectués dans son laboratoire ont récemment permis de découvrir qu'une perturbation du gène codant la périphérine par mutation chez les humains explique l'apparition de la SLA chez une certaine proportion de patients. Cette perturbation entraîne la déstabilisation des structures intracellulaires qui assurent la cohésion de la cellule.

Ces recherches mettaient en évidence pour la première fois le rôle de la mutation de la périphérine humaine dans la SLA, la même constatation ayant déjà été effectuée chez le modèle murin de la maladie. La périphérine se retrouve dans les neurones du système nerveux central et dans les neurones sensoriels du système nerveux périphérique. Cela en fait un marqueur neuronal spécifique utile dans la recherche.

Un groupe de recherche coopérative a donc été mis sur pied pour l'identification du gène perturbateur et d'autres gènes qui pourraient jouer un rôle dans la SLA. Ce groupe de recherche se compose du Dr Rouleau ainsi que de chercheurs américains et européens travaillant sur la SLA. Voici la liste des principaux chercheurs qui en font partie : Robert Brown de l'Université Harvard ; Teepu Siddique de

l'Université Northwestern ; Eric Lander du Massachusetts Institute of Technology ; Jackie de Belleruche de l'Imperial College de Londres, au Royaume-Uni ; Pieter de Jong du Children's Hospital d'Oakland, en Californie et Christopher Shaw de l'Institute of Psychiatry de Londres, au R.-U.

Le Dr Rouleau a mis en place dans son laboratoire une base de données bien fournies contenant l'information génétique (ADN) de Canadiens français atteints de la SLA. Le prélèvement d'échantillons se poursuit dans des cliniques de Montréal et de Québec. On espère qu'en examinant la diversité génétique limitée de cette population, il sera possible d'identifier d'autres gènes qui prédisposent à la maladie. Grâce à la collaboration des Drs William Camuet et Vincent Meininger de France, des centaines d'échantillons additionnels liés à des cas de SLA familiale et sporadique ont pu être recueillis. Ces efforts permettront à d'autres études génétiques de progresser rapidement et aideront à la validation des résultats en ce qui touche la population canadienne française.

En sa qualité de neurologue, le Dr Rouleau voit des patients atteints de SLA et connaît bien les aspects cliniques de la maladie. En 1990, il a pris part à la conférence de l'Escorial (Espagne), où l'on a défini pour la première fois les critères diagnostiques applicables à la SLA. Le Dr Rouleau fait partie du consortium d'experts en génétique de la ALS Association, qui regroupe des scientifiques nord-américains et européens qui s'échangent ressources et stratégies dans la découverte des gènes impliqués dans la SLA.

Le laboratoire du Dr Rouleau a été le premier à mettre en évidence le fait que la toxicité du gène SOD1 ne résulte pas

directement de la présence de protéines mutantes dans les neurones, mais que cette toxicité implique également l'expression génique dans d'autres cellules. Guy Rouleau a participé au mappage et au clonage des gènes SOD1 et asline, responsables de la SLA de type 1 et 2, respectivement. La SLA de type 2, connue également sous l'appellation « SLA juvénile », atteint généralement les enfants de 12 ans et mène progressivement à la destruction des nerfs qui alimentent les muscles.

Les travaux effectués au laboratoire de Guy Rouleau ont mené à l'identification des premières mutations géniques de la chaîne lourde des neurofilaments, ainsi que d'un décalage du cadre de lecture du gène de la périphérine.

Guy Rouleau a obtenu son doctorat en médecine de l'Université d'Ottawa en 1980. Cinq ans plus tard, il décrochait un certificat de spécialisation en neurologie, puis un autre doctorat de l'Université Harvard en 1989. Il travaille sur la génétique de la SLA depuis qu'il s'est attaqué à un projet de recherche des aspects génétiques de la maladie en collaboration avec le Dr Robert Brown en 1986, à Harvard.

Ses travaux de recherche sont financés par la ALS Association et la Muscular Dystrophy Association (É.-U.).

Le Centre pour l'étude des maladies du cerveau est une unité de recherche intégrée. Sous la direction du Dr Guy Rouleau, quatre chercheurs cliniques y étudient les aspects génétiques de différentes maladies neurologiques. Le Centre est doté



Guy Rouleau, MD

suite à la page 22...

d'équipement de recherche de pointe rendant possibles le traitement d'un volume élevé d'échantillons d'ADN, l'analyse des cultures cellulaires et le génotypage (l'établissement du profil génétique particulier d'un individu).

Le Dr Guy Rouleau se voit décerner une Chaire de recherche de niveau 1 pour ses travaux de génétique portant sur le système nerveux

Les recherches du D^r Rouleau, qui visent la compréhension des causes à la source des affections du système nerveux, mèneront à l'élaboration de nouveaux traitements. En tant que directeur principal de l'Institut des neurosciences, de la santé mentale et des toxicomanies – un centre de recherche nouvellement créé et rattaché au Centre hospitalier de l'Université de Montréal – le D^r Rouleau collabore avec des chercheurs spécialisés dans différents domaines afin d'élaborer de nouveaux médicaments et de nouvelles thérapeutiques pour les maladies affectant le cerveau et le système nerveux. Ses projets de recherche font appel à la génétique et à la génomique afin de recenser les gènes responsables d'affections simples et complexes, à l'aide de techniques comme l'expression génique et la nano-imagerie pour l'identification des protéines fonctionnelles touchées par les gènes défectueux. Parallèlement, le D^r Rouleau mène une analyse épidémiologique afin d'étudier comment l'environnement influence symptômes et gravité des affections du système nerveux.

Généalogie et génomique comparative dans la recherche sur la SLA

François Gros-Louis

« Au départ, je me suis intéressé à la recherche sur la SLA en raison des aspects génétiques. Lorsqu'un chercheur a la possibilité de travailler à une cause si importante, il se doit de le faire », d'expliquer François Gros-Louis, qui poursuit un doctorat en génétique humaine à l'Université McGill.

M. Gros-Louis passe au crible des gènes candidats dans le cadre d'une étude sur les causes génétiques de la SLA auprès d'une cohorte composée essentiellement de personnes d'ascendance française ou canadienne-française. Les aspects génétiques touchant la SLA intéressent notre chercheur étant donné que les mutations du gène SOD1 n'expliquent que de 2 à 3 % des cas. M. Gros-Louis est donc à la recherche d'autres gènes qui pourraient être responsables de la maladie ou qui pourraient influencer sur son apparition et sa progression.

« J'aimerais participer à l'élaboration d'un nouveau modèle animal », d'expliquer M. Gros-Louis. En effet, les modèles murins actuels vivent trop longtemps pour que l'on puisse constater immédiatement les effets des gènes SLA mutants qu'on y implante. M. Gros-Louis aimerait donc travailler sur des modèles animaux où la maladie apparaîtrait plus vite, comme par exemple chez le poisson zèbre. Ceci pourrait apporter des réponses à des questions qui sont difficiles à résoudre à l'aide des modèles animaux actuels. « L'extrapolation des données recueillies en examinant de petits organismes pour aider à comprendre la biologie humaine est un processus que l'on nomme génomique comparative », d'expliquer M. Gros-Louis.

La génomique comparative fait appel à la comparaison et à l'analyse des génomes de différentes espèces (le génome étant le matériel génétique contenu dans les chromosomes d'un organisme). Le but de cette comparaison est de mieux comprendre comment les espèces ont évolué, mais également d'établir le rôle joué par les

gènes. Jusqu'à présent, les chercheurs ont beaucoup appris sur les fonctions accomplies par les gènes humains par le biais de l'analyse génétique d'autres organismes, tels la souris. Le processus de comparaison des caractéristiques génomiques repose sur l'utilisation de programmes informatiques qui peuvent aligner des génomes multiples et chercher les zones de similitude entre les espèces.

M. Gros-Louis travaille également à un deuxième projet de recherche portant sur le gène ALS2. On suppose que ce gène nouvellement découvert pourrait être la cause des cas de SLA familiale juvénile, où la maladie apparaît à l'enfance. M. Gros-Louis cherche à percer le modèle d'expression de ce gène chez la souris adulte afin de mieux comprendre son fonctionnement normal. Le gène ALS2 a été découvert en 2001 par un groupe de chercheurs japonais, avec l'aide du D^r Guy Rouleau et de ses collègues. M. Gros-Louis précise qu'actuellement, la recherche au Canada portant sur ce gène se fait en collaboration avec une équipe de chercheurs de Vancouver.



En 1998, M. Gros-Louis décrochait un diplôme de premier cycle en biologie médicale à l'Université du Québec à Trois-Rivières, pour ensuite obtenir une maîtrise ès sciences en cytogénétique à l'Université Laval. Dans le cadre de ses études de doctorat à l'Université McGill, M. Gros-Louis travaille avec Guy Rouleau. Il a récemment obtenu un certificat en bio-informatique décerné par l'Université de la Colombie-Britannique. M. Gros-Louis est actuellement à la recherche d'une bourse de recherche post-doctorale et souhaite continuer à se concentrer sur la SLA.

On ne connaît pas encore bien les causes de la SLA. Il n'existe toujours pas de traitement définitif contre cette maladie et on ne peut la guérir. Cependant, les chercheurs travaillent activement à mettre au point des médicaments pour ralentir l'évolution de la maladie et cherchent à en trouver les causes possibles (il y en a probablement plusieurs) :

- Toxines environnementales
- Prédispositions génétiques
- Virus ou agents infectieux
- Changements immunologiques
- Vieillesse
- Modifications au niveau cellulaire

Une autre facette de l'énigme : les facteurs environnementaux

Chris Shaw



Étant donné les similitudes que l'on observe dans les tableaux cliniques de plusieurs affections neurologiques évolutives, des chercheurs pensent que l'étude du complexe de démence parkinsonienne-SLA révélera de l'information importante sur ces affections, ce qui inclut la SLA.

Sur la côte ouest, à l'Université de la Colombie-Britannique, Christopher Shaw étudie le complexe de démence parkinsonienne-SLA (CDP-SLA), une maladie du motoneurone que l'on retrouve principalement dans l'île de Guam. Ses travaux font appel à des souris nourries à la farine de noix de cycade, une plante ancienne que l'on retrouve à l'état indigène dans cette île. En effet, la consommation de farine de cycade est liée au développement du CDP-SLA – les souris à qui on l'administre développant une maladie motrice très semblable à la SLA. Elles présentent également des symptômes s'apparentant à la maladie de Parkinson et à la maladie d'Alzheimer.

À partir de la décennie 1950, jusqu'à la fin des années 1960, l'incidence de la SLA dans l'île de Guam dépassait jusqu'à 400 fois les valeurs enregistrées au Canada et aux États-Unis. Ces chiffres ont incité un grand nombre de chercheurs à étudier cette anomalie. Par la suite, l'incidence s'est mise à reculer, et la majorité des chercheurs ont préféré se consacrer à d'autres champs d'étude. Toutefois, Christopher Shaw a été intrigué par cette anomalie dans le nombre de cas de CDP-SLA. « La présence de groupes de cas qui ressortent dans une population donnée peut fournir des indices importants sur les facteurs causant une maladie. Le CDP-SLA représente l'affection atteignant l'un des deux seuls groupes de population d'importance où il y a une forte densité de cas de SLA. L'étude des facteurs en cause pourrait donc être déterminante », d'expliquer Christopher Shaw. Celui-ci croit que ses travaux sur le CDP-SLA pourraient résoudre de nombreuses questions touchant la SLA, notamment en ce qui touche le rôle hypothétique de facteurs environnementaux dans la maladie. M. Shaw pense également que ses travaux aideront à mieux comprendre d'autres maladies du motoneurone.

« Lorsque j'ai entendu parler pour la première de la corrélation entre la consommation de noix de cycade et le développement d'une maladie semblable à la SLA chez l'humain, je me suis tout d'abord demandé si cela méritait vraiment qu'on s'y attarde. On avait déjà démontré la toxicité de cette plante. Je me suis alors dit qu'il suffirait de faire une expérience où le quart de la diète des souris serait composée de cycade purifié », d'expliquer Christopher Shaw. Les souris ont ensuite été soumises à une batterie de tests comportementaux qui n'ont pas tardé à révéler l'apparition de déficits moteurs. La destruction des cellules dans l'épine dorsale des souris se révélait semblable à ce que l'on observe chez les

humains atteints de la maladie. Dans la maladie guamienne, les symptômes de SLA se manifestent habituellement avant les symptômes parkinsoniens et alzheimeriens. Le même phénomène se produisait dans les souris nourries de cycade.

Dans chacune des expériences faisant appel à la farine de cycade, des mesures soigneuses ont été prises pour chaque sujet d'expérience, à des niveaux multiples. La progression de l'affection des motoneurones a été évaluée sous quatre aspects :

- comportement général observé chez les souris (fonctions olfactive, motrice et cognitive) ;
- examens post-mortem suivis de mesures par résonance magnétique des volumes spinaux ;
- examens histologiques classiques des cellules neurales individuelles ;
- mesures biochimiques des molécules liées à la SLA.

Dans le modèle murin de Christopher Shaw, un certain nombre de questions cruciales peuvent être étudiées plus rapidement que dans les travaux portant sur les tissus humains. L'équipe du laboratoire tente actuellement de déterminer si la mutation du gène SOD1 liée à certaines formes familiales de la SLA entraîne le même mécanisme de mort cellulaire que chez les souris nourries au cycade.

« Maintenant que nous disposons d'un modèle environnemental, nous pouvons passer au crible les interactions qui se produisent avec les facteurs génétiques. Les résultats de nos observations viendront enrichir les expériences touchant les interactions génético-environnementales », de préciser Christopher Shaw.

L'une des études clés qui se déroulent dans le laboratoire de M. Shaw porte sur les délais d'apparition des symptômes dans la mort neuronale induite par la consommation de cycade. Cette étude est essentielle à une meilleure compréhension de ce qui se passe chez l'humain. « Lorsque les malades consultent un neurologue, les dommages sont déjà faits », d'expliquer M. Shaw. « L'un de nos objectifs consiste donc à étudier ce qui se produit avant que les symptômes comportementaux ne se manifestent. Dans les phases précoces de la maladie, il pourrait être possible d'intervenir afin d'empêcher la mort cellulaire. » Les modèles murins du CDP-SLA permettent justement d'étudier séquentiellement l'évolution du processus pathologique.

L'examen séquentiel des différents stages du développement pathologique comporte

l'avantage supplémentaire de permettre l'essai de médicaments variés contre la SLA pour voir s'ils arrivent à prévenir ou à ralentir la mort cellulaire en cascade. Christopher Shaw explique que l'avantage de ce type d'études faisant appel à des souris nourries au cycade, c'est que les chercheurs disposent de plus de temps pour observer les différents stages du processus pathologique, « contrairement à ce que permettent les études sur les souris SOD1 transgéniques, qui meurent beaucoup plus rapidement ».

De plus, le modèle cycadien se prête avantageusement aux études portant sur les différences liées au sexe que l'on observe dans la SLA. Dans la maladie humaine, les hommes sont plus souvent atteints. On peut observer le même phénomène chez les souris nourries au cycade, où les femelles sont moins affectées sur les plans comportemental et neuronal que les mâles.

Les plans de recherche futurs de Christopher Shaw incluent l'identification de la molécule cycadienne causant la maladie et la compréhension de son mécanisme d'action. Le plus grand défi que notre chercheur entrevoit consistera à tenter d'appliquer les observations faites chez le modèle murin à la maladie humaine. Autre défi de taille : le dépistage des personnes à risque avant qu'elles ne développent la maladie et la manière d'identifier celles qui pourraient déjà être atteintes à des stages présymptomatiques.

« On peut de nos jours prévenir la polyo grâce à une meilleure hygiène et à la vaccination », d'expliquer Christopher Shaw. « Voilà un exemple de la manière dont on peut s'attaquer à une maladie avant qu'elle ne puisse causer des dommages. » Un autre défi pour la recherche touche d'hypothétiques événements qui surviendraient à un stade précoce dans le développement fœtal et qui augmenteraient la sensibilité d'une personne aux toxines plus tard dans l'existence. Si l'hypothèse d'une anomalie du développement fœtal se concrétisait, les chercheurs seraient mieux en mesure de comprendre comment une simple toxine peut se révéler mortelle à l'égard d'une variété de neurones dans le cadre d'une maladie complexe comme le CDP-SLA. La disponibilité d'un modèle complet de la maladie et la connaissance précise des délais d'apparition des symptômes sont les premières étapes qui permettront d'étudier cette hypothèse.

Après avoir passé un baccalauréat ès

suite à la page 24...

sciences en biologie à l'Université de Californie à Irvine, Christopher Shaw a obtenu une maîtrise ès sciences en physiologie à l'Université hébraïque de Jérusalem, où il a également décroché un doctorat en neurobiologie en 1979. En 1988, il terminait ses études post-doctorales, la même année où il était admis à la faculté de médecine de l'Université de la Colombie-Britannique, département d'ophtalmologie. Christopher Shaw participe également au programme d'études supérieures en neuroscience et fait partie du Département de médecine expérimentale de l'Université de la Colombie-Britannique.

« C'est indirectement que je me suis

lancé dans la recherche sur la SLA », explique notre chercheur. « Le Dr Charles Krieger étudiait alors les événements d'échelle moléculaire survenant dans un modèle murin particulier de la SLA. Nous avons effectué ensemble quelques études, puis je me suis pris d'intérêt pour la recherche sur la SLA. Cet intérêt n'a pas faibli et se poursuit jusqu'à ce jour. »

Les travaux de Christopher Shaw sont financés pour l'essentiel par le Département de la défense de l'armée américaine. D'autres subventions proviennent du Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et de la Scottish Rite Charitable Foundation of Canada.

Si des facteurs environnementaux jouent un rôle causal dans la maladie et que le ou les molécules en question peuvent se retrouver hors de l'organisme humain, nous pouvons alors présumer que d'autres substances, en plus du cycade, sont capables de déclencher la SLA.

« Nous avons identifié une toxine potentielle et les délais d'apparition des effets toxiques. Il nous reste à découvrir la manière de bloquer et de stopper l'évolution de la maladie », d'expliquer Christopher Shaw.

Farine de cycade purifiée et CDP-SLA

Jason Wilson a récemment terminé ses études de doctorat à l'Université de la Colombie-Britannique, où il a consacré beaucoup de son temps à la recherche portant sur le complexe de démente parkinsonienne-SLA. C'est dans le cadre de ses études de premier cycle que M. Wilson a commencé à collaborer avec Christopher Shaw et à participer aux travaux qui se déroulent dans son laboratoire.

Le complexe de démente parkinsonienne-SLA (CDP-SLA), qui a tout d'abord été décrit dans l'île de Guam, est une affection neurologique évolutive qui présente soit des caractéristiques de la SLA avec démente alzheimerienne et signes parkinsoniens, soit une combinaison de symptômes. On présume que l'exposition aux toxines de la noix de cycade par le biais de l'alimentation est le facteur principal menant au processus de neurodégénérescence qui se développe dans la maladie. Pour confirmer cette hypothèse, Jason Wilson a effectué des expériences comportementales et histologiques chez des souris nourries à la farine de cycade purifiée (c'est-à-dire une farine tirée de l'amidon que l'on a extrait des noix). Ces souris ont développé une perte progressive de leurs capacités motrices et cognitives, ainsi qu'une pathologie du système nerveux central s'apparentant au CDP-SLA humain.

Jason Wilson et le Dr Krieger de l'École de cinésiologie de l'Université Simon Fraser ont travaillé récemment à décrire certaines similitudes et différences qui existent entre le CDP-SLA et la SLA de type SOD1 développés par les modèles murins respectifs de ces maladies. Pour ce faire, ils ont effectué des analyses des volumes spinaux des souris par résonance magnétique. Ces données pourraient servir à décrire les différences potentielles qui existent entre les formes familiale et sporadique de la SLA, en plus d'aider les chercheurs à établir le mécanisme régissant la perte de capacités comportementales observable dans la SLA. M. Wilson explique que dans ce type de recherches, les projets collaboratifs voient le

jour en comparant un modèle de recherche à un autre, puis en établissant une comparaison avec ce qui se passe chez l'humain. Jason Wilson fait remarquer que dans l'avenir, la détection précoce de la maladie deviendra une préoccupation importante.

Jason Wilson a toujours rêvé de devenir médecin. Pour le moment, il effectue des travaux de recherche auprès de Christopher Shaw dans le cadre de sa bourse post-doctorale, mais il prévoit commencer ses études médicales l'an prochain.

Jason Wilson se fonde sur ses travaux de recherche lorsqu'il affirme qu'il est essentiel d'appliquer les connaissances scientifiques

Jason Wilson

nouvellement acquises aux personnes vivant avec la SLA.

« Une fois que je serai médecin, je serai en mesure d'utiliser mon expérience en recherches cliniques pour le bénéfice de mes patients », explique-t-il, soulignant au passage que l'idée de nourrir des souris avec de la farine de cycade purifiée est attribuable à Christopher Shaw.



Jason Wilson récipiendaire du prix Cerveau en tête

En récompense d'un article intitulé « Mesure quantitative de la neurodégénérescence chez un modèle CDP-SLA par le biais de la microscopie à résonance magnétique », Jason Wilson, boursier de doctorat rattaché à l'Université de la Colombie-Britannique, s'est récemment vu remettre le prix Cerveau en tête décerné par l'Institut des neurosciences, de la santé mentale et des toxicomanies (IRSC).

Cet article, publié en 2004 par Elsevier (une maison d'édition multimédia spécialisée dans la presse scientifique), décrit une étude qui démontre la manière dont la microscopie par résonance magnétique peut être utilisée dans la recherche portant sur les modèles murins de maladies neurodégénératives évolutives. La microscopie par résonance magnétique repose sur le même principe que la résonance magnétique ordinaire ; toutefois, l'équipement est modifié pour permettre l'analyse de systèmes biologiques de plus petites tailles. L'utilisation de champs magnétiques plus intenses, combinés à des gradients plus élevés, permettent d'obtenir des images tissulaires de souris et de rats avec une résolution spatiale optimum.

La description des effets des toxines cycadiennes sur les souris constitue un autre

aspect digne de mention de cet article. Ces données pourraient en effet mener à des recherches ultérieures portant sur la neurodégénérescence. Les analyses de volumes effectuées grâce à la microscopie par RM indiquent en effet que les changements de la morphologie cérébrale et spinale observés en début de maladie correspondent à l'apparition des modifications comportementales.

Jason Wilson explique que le perfectionnement des techniques décrites dans son article « permet d'effectuer des examens in vivo répétés chez les modèles animaux de maladies neurologiques évolutives, et potentiellement, des examens chez l'humain, afin de détecter des signes ou des caractéristiques précliniques observables chez l'animal dans les structures correspondantes du système nerveux central ».

L'objectif des prix Cerveau en tête est de souligner les travaux de recherche exceptionnels des étudiants de deuxième et troisième cycles, des résidents et des boursiers de recherches post-doctorales dans les différents domaines couverts par l'Institut des neurosciences, de la santé mentale et des toxicomanies (un institut faisant partie des IRSC).

Dysfonction frontotemporale liée à la SLA

Le laboratoire et le groupe de recherche clinique du Dr Michael Strong étudient la dysfonction du lobe frontal liée à la SLA depuis le début des années 1990. Michael Strong est chef du service de neurologie et co-directeur du Département de sciences neurologiques cliniques à l'Université Western Ontario. Il occupe également le poste de chercheur à l'Institut de recherche Robarts.

On sait de plus en plus qu'une dysfonction frontotemporale peut se développer dans le cadre de la SLA et que cette dysfonction se manifeste de façons multiples : changements comportementaux, altérations de la fonction cognitive et même, démence frontotemporale manifeste. Le Dr Strong utilise la spectroscopie par résonance magnétique (RM) afin d'étudier les changements dans la perte neuronale qui surviennent au début de la maladie dans la circonvolution antérieure du corps calleux (une région du cerveau participant aux fonctions émotionnelle et attentionnelle, et indépendante de celle gouvernant la fonction motrice). Les résultats de ces recherches ont fait l'objet d'une étude publiée en 1999. Cette étude démontre que la perte de neurones dans cette région du cerveau constitue un marqueur précoce de la dysfonction cognitive dans la SLA. Si l'imagerie par RM permet d'identifier une lésion cérébrale, la spectroscopie par RM révèle le métabolisme du cerveau – il s'agit donc d'un marqueur plus sensible à l'égard d'une perturbation de la fonction neuronale. Dans ses recherches actuelles, le Dr Strong et ses collègues utilisent une méthode d'imagerie plus largement accessible, la tomographie par ordinateur avec étude des flux sanguins cérébraux, afin de déterminer si les changements qui surviennent dans l'irrigation sanguine cérébrale pourraient être employés comme marqueur de substitution afin de détecter les manifestations précoces de la dysfonction cognitive chez les patients atteints de la SLA et d'une affection apparentée, la sclérose latérale primitive (SLP).

Suite à ces études faisant appel à la spectroscopie par RM, le Dr Strong et son équipe ont entrepris des recherches neuropathologiques afin d'étudier la pathologie de la circonvolution antérieure du corps calleux du cerveau et de déterminer si le syndrome de dysfonction cognitive survenant dans la SLA ressemble sur le plan neuropathologique à ce qu'on observe dans les démences frontotemporales apparentées (dans exemple, dans les maladies de Pick et de Parkinson). Bien que ces recherches suggèrent que les patients SLA atteints d'une dysfonction cognitive souffrent bien d'une dégénérescence des lobes frontotemporaux

(le corrélat neuropathologique de la démence frontotemporale), elles ne permettent pas d'identifier la cause de ce processus. Pour répondre à cette question, le Dr Strong et son laboratoire ont entrepris d'autres études neuropathologiques. Dans un article publié dans la revue *Neurology* à la fin de 2003, ils dévoilaient que des altérations du métabolisme des protéines tau ont été mises en évidence chez les patients SLA atteints de dysfonction cognitive. Ces altérations se traduisent essentiellement par des changements révélés par des études immunohistochimiques, sous la forme de dépôts d'agrégats de protéines tau immunoréactives (amas de protéines anormales) dans les neurones, les astrocytes (cellules de soutien du système nerveux) et la matrice environnante. Michael Strong et ses collègues ont récemment étudié les tissus de personnes dont l'âge se répartissait sur neuf décennies. Ils y ont mesuré la quantité de protéines tau déposées dans les régions du cerveau impliquées dans la SLA (les protéines tau se lient aux microtubules neuronaux – des structures protéiques au sein de la cellule – et en régularisent la stabilité et l'assemblage). Cette étude, publiée en 2005 dans *Developmental Brain Research*, démontre que le dépôt de protéines tau dans cette région du cerveau n'est pas un phénomène associé au vieillissement normal et que la présence de tels agrégats de protéines chez les personnes atteintes de SLA est un signe pathologique. Dans le cadre d'études encore plus récentes, les anomalies que comportent ces protéines tau ont été caractérisées. Il a été possible d'établir une corrélation entre un changement unique survenant dans le processus de phosphorylation de la protéine tau et la dysfonction cognitive observée dans la SLA. (La phosphorylation est ajout d'un groupe phosphate à une molécule ou protéine.)

Même si ces observations ont pu susciter de la controverse, il n'en demeure pas moins que l'altération du métabolisme des protéines tau dans la SLA établit un tout nouveau substrat biologique dans la pathologie de la maladie. Dans le passé, le Dr Strong et son groupe de recherche ont étudié l'importance du phénomène de dépôt de protéines neurofilamenteuses (brins microscopiques qui se retrouvent dans le cytoplasme des neurones) dans la SLA. L'établissement d'une corrélation entre la dysfonction cognitive de la SLA et des altérations du métabolisme des protéines tau constitue donc une étape importante dans notre compréhension des aspects biologiques qui surviennent dans la maladie. Il reste maintenant d'autres questions très importantes à élucider. Dans quelle mesure de telles altérations du métabolisme des



Un don du ciel. – Le Dr Michael Strong et M. Chris Halls regardent à l'œuvre une étudiante au doctorat, M^{me} Teresa Sanelli, dont les travaux de recherche contribueront à trouver un traitement pour la SLA. M. Halls était présent à l'occasion de la remise d'un don de 3,5 millions de dollars au London Health Sciences Centre for ALS Research, ce don provenant de la succession de son frère, Michael Halls. Photo reproduite avec la permission de London Free Press.

protéines tau sont-elles uniques aux patients SLA souffrant de dysfonction cognitive ? De telles altérations se retrouvent-elles aussi dans d'autres formes de dysfonction frontotemporale associées à la SLA ? Aussi, les changements dans l'état de phosphorylation, tels que définis par Michael Strong et ses collègues, sont-ils la cause primaire du processus ? Ces questions définissent le champ d'activité de l'équipe du Dr Strong.

Les installations de recherche du Dr Strong sont situées à l'Institut de recherche Robarts de London, en Ontario. Son laboratoire compte huit employés : des associés en recherche, des étudiants de 2^e et 3^e cycle, ainsi que des techniciens. Le laboratoire dispose d'un équipement complet permettant la culture cellulaire, l'analyse protéique, de même que les études histologiques et moléculaires.

Dans le cadre de ses recherches futures, le Dr Strong prévoit continuer à se concentrer non seulement sur les caractéristiques cliniques et biologiques de la dysfonction cognitive dans la SLA, mais également sur les mécanismes assurant la régulation de la stabilité de l'ARN neurofilamenteux au sein des motoneurones en dégénérescence. Cet aspect s'est révélé d'une importance capitale dans la compréhension de la biologie du processus de dégénérescence motoneuronale de la maladie. Le Dr Strong consacre beaucoup d'efforts à cet aspect. Il a en effet découvert de nouvelles protéines liantes qui assurent la régulation de la stabilité de l'ARN neurofilamenteux, ce processus s'exprimant

suite à la page 26...

d'une manière différente dans la maladie. Le Dr Strong s'intéresse également à la réponse inflammatoire observée dans la SLA. Il croit que cette réponse, orchestrée par le biais des cellules microgliales, joue un rôle critique dans la progression de la maladie. Les résultats de ses expériences suggèrent une corrélation entre la portée de la réponse inflammatoire et la présence d'altérations dans la stabilité de l'ARN neurofilamenteux.

Diplômé de l'Université Queen's et de l'Université Western Ontario, le Dr Strong a travaillé trois ans comme chercheur aux National Institutes of Health de Bethesda, dans le Maryland, se consacrant à la biologie de la SLA. En 1990, il retournait à London pour prendre la direction de la clinique et continuer ses recherches. Le Dr Strong affirme qu'avoir eu l'occasion de participer aux soins prodigués aux personnes vivant avec la SLA a été une expérience importante pour lui. Il espère un jour arriver à élucider les processus pathologiques qui causent la maladie.

« Le milieu de la recherche sur la SLA est un petit monde au Canada. Les chercheurs se connaissent bien », d'expliquer Michael Strong. « L'un des avantages d'un tel milieu, c'est l'esprit de collaboration qui y règne, ce qui permet l'échange des résultats et la discussion de l'orientation future des recherches. Par exemple, un projet collaboratif est en place entre les chercheurs Jean-Pierre Julien et Serge Rivest, ce projet visant la modification de la réponse immunologique dans la SLA. Nous avons également collaboré avec Heather Durham dans le cadre d'études spécifiques ayant trait à la nature des agrégats associés à la neurodégénérescence motoneuronale dans la SLA et au rôle joué par le stress oxydatif, un processus se traduisant par l'accumulation de radicaux libres responsables de dommages cellulaires. Nous avons également collaboré avec Janice Robertson relativement à la périphérine et aux facteurs régularisant son expression. » Le Dr Strong a également travaillé avec Guy Rouleau dans l'étude des aspects génétiques de la dysfonction cognitive de la SLA.

Sur le plan clinique, le Dr Strong a pris part à une étude sur le rôle des tubes de gavage dans la SLA. Six centres canadiens de la SLA y ont participé au total, sous la direction du Dr Strong. Il a aussi collaboré récemment à une étude de phase IV sur le Riluzole.

Les recherches du Dr Strong sont financées par la ALS Association, la Société canadienne de la SLA, Dystrophie musculaire Canada, The Scottish Rite Charitable Foundation et les Instituts de recherche en santé du Canada (subvention aux EVF d'IRSC ; Serge Rivard étant le chercheur principal).

Des agrégats protéiques sous haute surveillance

M^{me} Teresa Sanelli travaille actuellement à

ses études de doctorat en pathologie sous la supervision du Dr Michael Strong, à l'Université Western Ontario. Elle possède ce qu'il faut pour devenir une chercheuse d'importance dans le domaine de la SLA.

M^{me} Sanelli s'est d'abord intéressée à la SLA par le biais de travaux de recherche en neurotoxicologie. Ces travaux l'ont amené à en apprendre davantage sur différentes affections neurodégénératives où l'environnement jouerait peut-être un rôle.

« Ce qui m'a vraiment attirée vers la recherche sur la SLA, c'est le fait d'avoir rencontré le Dr Strong et son équipe, et de voir l'approche multidisciplinaire mise en œuvre pour diagnostiquer et soigner les personnes atteintes. En effet, Michael Strong et son équipe participent à la fois à la recherche fondamentale et à la recherche clinique, avec toutefois un objectif commun,

« La ville de London dispose d'installations cliniques et de recherche vouées à la SLA comptant parmi les plus importantes au pays. Ce que nous apprennent nos patients alimente nos recherches en laboratoire. Nous effectuons bon nombre d'essais de médicaments, mais nous suivons également des patients atteints par la maladie et nous observons les différences subtiles qui surviennent dans la progression de la maladie. Ainsi, certains patients développent une forme de démence qui se manifeste d'abord par des changements dans leur facilité d'élocution. Nous essayons de mettre au point de meilleurs outils afin de détecter précocement ces symptômes, notre objectif étant d'établir un diagnostic avant qu'une perte des motoneurones ne survienne », d'expliquer Michael Strong.

soit la compréhension des mécanismes de la maladie dans le but de trouver un traitement », de préciser Teresa Sanelli. Son intérêt pour la recherche sur la SLA est également motivé par le caractère incurable de la maladie et la préservation habituelle des capacités cognitives. « Je souhaitais voir comment je pourrais aider ces personnes qui restent pleinement conscientes de leur désintégration physique », d'expliquer Teresa Sanelli.

Dans ses recherches, Teresa Sanelli utilise des cultures primaires de motoneurones provenant de modèles murins transgéniques de la SLA. Ces cultures expriment une pathologie apparentée à la SLA (présence d'agrégats protéiques). M^{me} Sanelli examine ces agrégats, qui sont constitués de protéines du cytosquelette neuronal et de protéines structurales, et que l'on désigne par l'appellation « neurofilaments ». En raison de la pathologie ou de modifications génétiques, ces corps protéiques voient leur conformation modifiée au sein des motoneurones et ils s'agglutinent ensemble. M^{me} Sanelli se penche également sur le rôle joué par ces agrégats dans la progression de la maladie. Parmi les chercheurs, les opinions diffèrent à savoir si les agrégats protéiques sont simplement une conséquence de la SLA ou si, au contraire, ils participent activement à la progression de la maladie en causant des dommages cellulaires. Pour sa part, M^{me} Sanelli croit que ces agrégats protéiques jouent un rôle délétère.

Teresa Sanelli aimerait élucider certains des processus complexes et d'aspects multiples qui mènent à la mort neuronale dans la SLA. L'étude de ces processus « pourrait nous fournir des indications sur la manière de traiter plus efficacement la maladie – l'administration combinée de médicaments à des étapes stratégiques de la maladie en sera la clé », explique-t-elle.

Après ses études de doctorat, M^{me} Sanelli souhaite effectuer des études post-doctorales portant sur la dégénérescence et le développement des neurones. « J'aimerais voir comment les problèmes survenant au stade du développement peuvent mener à la dégénérescence », explique-t-elle. Cet aspect l'intéresse étant donné que, même s'il existe une forme familiale de la maladie, la majorité des cas de SLA sont sporadiques. Par conséquent, la cause de la maladie reste encore à découvrir. « Je m'intéresse également à l'aspect clinique de la SLA et j'aimerais un jour pratiquer la médecine », conclut-elle.

En 2000, Teresa Sanelli décrochait un baccalauréat ès sciences en toxicologie à l'Université de Toronto.

L'American Academy of Neurology soulignait récemment l'apport remarquable du Dr Michael Strong à la recherche sur la SLA dans le monde en lui décernant le prix Sheila Essey Award for ALS Research. Le Dr Strong recevait ce prix de 25 000 \$ dans le cadre d'une cérémonie qui s'est tenue en avril dernier à Miami, en Floride.

« Il s'agit d'un immense honneur non seulement pour moi, mais également pour tous les membres de mon équipe de recherche qui travaillent à comprendre cette terrible maladie qu'est la SLA. Ce prix honore également le milieu de la recherche sur la SLA du sud-ouest de l'Ontario, qui soutient nos efforts depuis un bon moment », a déclaré Michael Strong. Celui-ci occupe une chaire fondée au bénéfice de la recherche sur la SLA, la Arthur J. Hudson Chair. M. Michael Hall, récemment décédé de la maladie, a rendu possible la création de cette chaire.

Et si une infection virale était en cause?

De nouvelles études suggèrent l'existence d'un rétrovirus derrière la SLA

John Turnbull, MD



Les travaux de recherche du Dr John Turnbull se concentrent sur les maladies du motoneurone et les questions d'éducation. Il dirige un laboratoire où l'on travaille activement à l'étude des modèles de la SLA par l'intermédiaire d'animaux transgéniques et de méthodes biomoléculaires. Le Dr Turnbull participe également aux essais de recherche clinique sur la SLA.

Depuis la découverte du virus responsable de la poliomyélite, les chercheurs se demandent si un virus ne serait pas également responsable de la SLA, et au cours des dernières années, leur attention s'est portée sur une catégorie de virus – les rétrovirus – en tant que suspects potentiels. Les rétrovirus sont des virus dont le matériel génétique est composé d'ARN. L'ARN du virus se transforme en ADN, qui vient ensuite s'insérer dans l'ADN de la cellule infectée. Les rétrovirus peuvent causer de nombreuses maladies, dont le SIDA et certains cancers.

Parfois, la SLA se manifeste conjointement à une maladie rétrovirale connue. Par exemple, on sait qu'un rétrovirus cause une maladie du motoneurone chez la souris. Certaines personnes infectées par des rétrovirus, dont le VIH, ont développé des symptômes apparentés à la SLA qui ont complètement disparu avec l'administration d'une thérapie antirétrovirale.

En 2003, le Dr John Turnbull, clinicien et chercheur rattaché à l'hôpital universitaire de l'Université McMaster à Hamilton, commençait donc à administrer à M^{me} Elizabeth Grandbois (une patiente atteinte de SLA) la thérapie anti-VIH conventionnelle, dite « HAART » (traitement antirétroviral hautement actif), même si M^{me} Grandbois n'était pas porteuse du VIH. Son raisonnement était que le traitement pourrait malgré tout avoir une incidence sur la progression de la SLA – et à plus forte raison, si c'est un rétrovirus qui cause la maladie.

Lorsque les symptômes de M^{me} Grandbois ont commencé à s'atténuer, le Dr Turnbull a mis en branle une étude clinique à petite échelle afin d'étudier l'effet du traitement antirétroviral sur d'autres patients souffrant de la SLA. Toutefois, les résultats qu'il escomptait ne se sont pas concrétisés, et il a mis fin à l'étude.

« Je n'ai observé aucune amélioration substantielle chez les autres patients, contrairement à ce qui s'est produit chez M^{me} Grandbois », d'expliquer le Dr Turnbull. « Je soupçonne que la thérapie HAART a bel et bien un effet réel et bénéfique, mais pas d'une ampleur suffisante pour justifier son utilisation empirique pour le moment. »

Malgré tout, l'hypothèse d'une activité

rétrovirale dans la SLA gagne du terrain. Dans une étude financée par l'organisme Project A.L.S. intitulée « Détection d'activité de transcriptase inverse dans le sérum de patients SLA et de parents par le sang non touchés par la maladie », des chercheurs anglais ont pu observer que beaucoup de patients SLA portent un marqueur d'activité rétrovirale détectable dans le sang. Les résultats de ces travaux ont été publiés dans le numéro du 8 février 2005 de la revue médicale *Neurology*.

Ces travaux de recherche révèlent la présence de l'activité de transcription inverse dans le sang de 47 % des patients SLA, ce qui confirme les résultats obtenus d'une étude antérieure. La transcriptase inverse est une enzyme associée aux rétrovirus. Le fait qu'elle soit active sous-entend la présence d'un rétrovirus. Autre point intéressant : l'activité de transcription inverse a été détectée dans une proportion égale chez les parents directs des patients, mais pas chez leurs conjoints. Ces résultats suggèrent qu'un rétrovirus transmis héréditairement

joue un rôle dans la SLA.

Le Dr Turnbull exprime toutefois quelques réserves et explique que ces résultats sont difficiles à interpréter. « Il se peut que l'accroissement de l'activité de transcription inverse reflète dans les faits une activité virale nouvelle, ou encore la réactivation de fragments de rétrovirus que l'on retrouve dans les cellules de tous les êtres humains, et qui sont transmis d'une génération à l'autre. Si c'est le cas, on peut poser l'hypothèse que cette réactivation survient en raison de la SLA – et non l'inverse. »

Pour le moment, le Dr Turnbull ne recommande pas la thérapie antirétrovirale pour les patients atteints de la SLA. « En attendant les résultats de travaux ultérieurs afin d'élucider les questions qui restent en suspens, je pense qu'il est encore trop tôt pour poursuivre les essais cliniques portant sur les thérapies rétrovirales dans le traitement de la SLA. »

Ces recherches ultérieures ont déjà

suite à la page 28...

NEUROLOGY 2005 ; 64 : 454-458 2005 AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY

Détection d'activité de transcriptase inverse dans le sérum de patients SLA et de parents par le sang non touchés par la maladie

A.J. Steele, PhD ; A. Al-Chalabi, PhD, FRCP ; K. Ferrante, BA ; M.E. Cudkovicz, MD, MSc ; R.H. Brown, Jr., MD, DPhil et J.A. Garson, MD, PhD

Méthodologie :

Une épreuve de transcription inverse avec amplification de produit (test PERT) à haute sensibilité a été utilisée pour tester des échantillons de sérum codés provenant de 30 patients américains atteints de SLA sporadique, de 14 de leurs parents par le sang, de 16 de leurs conjoints, ainsi que de 28 sujets de contrôle (sans lien de parenté ou de vie commune).

Résultats :

L'activité de transcription inverse (TI) sérique a été détectée dans une plus forte proportion chez les patients SLA (47 %) que chez les sujets de contrôle non apparentés (18 % ; $p = 0,008$). La prévalence de l'activité de TI dans le sérum des sujets de contrôle conjoints (13 %) s'est révélée semblable à celle des autres sujets de contrôle non apparentés. Contre toute attente, la prévalence de l'activité de TI dans le sérum des parents par le sang des patients SLA (43 %) s'approche de celle observée chez les patients eux-mêmes.

Conclusion :

Ces résultats confirment une prévalence significativement plus élevée de l'activité de TI sérique chez les patients atteints de SLA que chez les sujets de contrôle non apparentés. Le fait qu'une prévalence semblable puisse être observée chez les parents par le sang suggère que l'activité de TI est peut-être attribuable à un rétrovirus endogène transmis de façon héréditaire.

Reproduit avec permission

débuté. Dans un énoncé de l'organisme Project A.L.S., on peut lire que « la prochaine phase de ces travaux du plus haut intérêt, qui sont financés par Project A.L.S., a récemment commencé. Nous espérons que les progrès que nous accomplirons à cet égard mèneront au développement de tests diagnostiques améliorés et de nouvelles stratégies thérapeutiques, ainsi qu'à une meilleure compréhension des causes fondamentales de cette maladie neurologique évolutive et mortelle en bout de ligne qu'est la SLA ».

Véhicules d'administration viraux pour l'interférence ARN

À l'heure actuelle, le Dr Turnbull et son équipe travaillent à des méthodes pour mettre en place des véhicules d'administration viraux dans une optique de traitement par interférence ARN. Ces méthodes sont actuellement à l'essai chez les souris transgéniques et dans les cultures cellulaires.

John Turnbull a bon espoir que l'interférence ARN jouera un rôle dans la lutte contre la SLA familiale, et plus tard, contre la SLA sporadique. Le Dr Turnbull fait remarquer qu'il existe plus de 100 mutations possibles du gène SOD1 – le gène responsable de la forme familiale de la SLA.

Ce projet a débuté il y a environ un an. John Turnbull travaille en collaboration avec Kenneth Rosenthal de la division de vaccination virale du Centre de thérapies géniques de l'Université McMaster, ainsi qu'avec le Dr Jack Gaudie – le directeur du Centre.

Bien que les méthodes à l'étude soient encore nouvelles, « elles s'annoncent vraiment prometteuses », affirme le Dr Turnbull.

Il existe encore certaines difficultés à résoudre avant que l'interférence ARN puisse être utilisée. L'efficacité des systèmes d'administration demeure l'une des préoccupations principales des chercheurs. Par exemple, comment devra-t-on s'y prendre pour que le véhicule d'interférence ARN pénètre dans les motoneurons ? Et même si l'interférence ARN peut se traduire par des résultats positifs dans les cultures cellulaires, il sera beaucoup plus difficile de transposer ces résultats chez les souris transgéniques. « Ce qui nous amène à la question sur toutes les lèvres », de préciser John Turnbull : « Ces résultats pourront-ils être extrapolés à l'être humain ? »

Il faut aussi préciser que les porteurs du gène SOD1 mutant qui bénéficieront de l'interférence ARN pourraient nécessiter un traitement à vie. Des vecteurs pourraient être utilisés dans le traitement. Toutefois, l'utilisation de vecteurs rétroviraux

comporte un risque substantiel sous la forme d'effets secondaires dangereux, comme la leucémie.

« Ce type de thérapie présente de nombreux aspects éthiques à considérer. Le choix sera difficile pour les personnes qui en sont encore à un stade présymptomatique. Ces personnes devront peser le pour et le contre très soigneusement », de conclure John Turnbull.

John Turnbull a décroché un baccalauréat ès sciences avec distinction en physique théorique et en chimie de l'Université York. Il a ensuite fait une maîtrise en génie minier et métallurgique à l'Université Laval, pour ensuite obtenir un doctorat en pharmacologie et en toxicologie de l'Université de Montréal. Ses études médicales ont eu pour cadre l'Université Western Ontario. Récipiendaire de deux bourses de recherche, l'une en médecine interne à l'Université McMaster, l'autre en neurologie à l'Université Western Ontario, le Dr Turnbull a effectué deux ans de stage postdoctoral à l'Université de la Californie (à Irvine) au Centre d'étude neurobiologique de l'apprentissage et de la mémoire. John Turnbull occupe le poste de professeur (chaire Douglas) à l'Université McMaster, où il est également à la tête du département de neurologie.

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE LA SOCIÉTÉ CANADIENNE DE LA SLA (2005-2006)

Président

Sean McConkey Burlington, Ontario

Vice-président

Ben Wendland Langley, Colombie-Britannique

Trésorier

Michael Mayne Richmond Hill, Ontario

Membres généraux

Dr^{re} Monique D'Amour Montréal, Québec

Michael Gardner West Vancouver, Colombie-Britannique

Jean-Pierre Julien Québec, Québec

Jylan Khalil Thornhill, Ontario

Deborah Lavender Oakville, Ontario

Cathy Martin Edmonton, Alberta

Doretta Thompson Everett, Ontario

Richard Thompson Ottawa, Ontario

Nigel Van Loan Manotick, Ontario

Administrateurs des sociétés provinciales

Marcel Bertrand Winnipeg, Manitoba

Grace Burns Pickering, Ontario

Kathleen Denman Charlottetown, Île-du-Prince-Édouard

Lise Deschesnes Saint-Laurent, Québec

Menno Froese Abbotsford, Colombie-Britannique

Gloria Miller Regina, Saskatchewan

Cheryl Power Corner Brook, Terre-neuve

Briann Smith Dartmouth, Nouvelle-Écosse

Tim Stauff Calgary, Alberta

Lori Weir Saint John, Nouveau-Brunswick

Membres émérites

Dr Arthur Hudson London, Ontario

Alan Marcus, PhD Niagara-on-the-Lake, Ontario

Keith Norton Toronto, Ontario

Keith Van Beek Park Ridge, New Jersey, É.-U.

Événements **SLA** au profit de la recherche

Les activités suivantes contribuent de manière importante au financement de la recherche sur la SLA.

Betty's Run for ALS

(soutient également la Société de la SLA de l'Alberta)

Classique de golf Jim Hughes

Parallèlement, les bénévoles des dix sociétés provinciales de la SLA du Canada organisent des activités, à grand déploiement et à petite échelle, tout au long de l'année, mais surtout en juin, qui est le mois contre la SLA.

En outre, certains donateurs planifient un don prenant la forme d'un legs testamentaire, d'une succession, d'une politique d'assurance-vie ou de titres. Ces dons, qui peuvent être faits à la mémoire d'une personne ou en reconnaissance d'un geste, viennent également soutenir la recherche sur la SLA.

ELIZABETH'S



(soutient également la Société ontarienne de la SLA)

CONCERT OF
H O P E



