



Programme de recherche de la Société canadienne de la SLA

Rapport d'impact 2013-2014

**SOUTENIR LES PERSONNES
ATTEINTES DE LA SLA
ET INVESTIR DANS LA
RECHERCHE POUR QUE
LA SLA SOIT UNE
MALADIE TRAITABLE ET
NON TERMINALE**

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Message du directeur de la recherche | 4 |
| Programme de recherche de la Société canadienne de la SLA : un virage stratégique | 5 |
| Impact des bourses de recherche | 6 |
| Bourse d'équipe translationnelle Arthur J. Hudson | 6 |
| Subventions transitoires de la Société canadienne de la SLA | 7 |
| Bourses de découverte | 10 |
| Programme du jeune chercheur | 11 |
| Forum de la recherche de la Société canadienne de la SLA | 14 |
| Symposium international sur la SLA et la MMN | 15 |
| Conclusion | 15 |

Documents pertinents

| | |
|--|-----------|
| Programme de recherche de la Société canadienne de la SLA – Contexte | 16 |
| Annexe 1 : IMPACT par habitant de la recherche canadienne sur la SLA par rapport au G8 (2002-2012) | 17 |
| Annexe 2 : Les investissements en recherche de la Société canadienne de la SLA sont en corrélation avec un impact plus fort | 18 |
| Annexe 3 : IMPACT total de la recherche canadienne sur la SLA par rapport aux autres pays | 19 |
| Annexe 4 : Avancées majeures en recherche sur la SLA grâce à l'aide de la Société canadienne de la SLA | 20 |
| Coordonnées | 22 |

Message du Directeur à la recherche



Cette année a représenté un optimisme et un élan pour la recherche sur la SLA grâce à une transformation complète du Programme de recherche de SLA Canada, ainsi qu'une sensibilisation et une collecte de fonds sans précédent. Au cours des 12 derniers mois, le Programme de recherche a fait des progrès stupéfiants.

La *bourse d'équipe translationnelle Arthur J. Hudson* a été mise sur pied en septembre 2013 et les demandes de subventions sont en cours d'évaluation par le tout premier *Comité international d'évaluation par les pairs* de SLA Canada. La Subvention Hudson est non seulement l'investissement le plus important de l'histoire du programme, mais représente notre engagement profond à trouver de nouveaux traitements pour la SLA et à améliorer l'efficacité des infrastructures dédiées à la recherche. En outre, le développement d'un *Comité d'évaluation par les pairs* composé de sept experts internationaux sur la SLA, dont les domaines d'expertise couvrent les recherches clinique et fondamentale, représente une avancée certaine pour la Société canadienne de la SLA afin de financer les meilleures recherches qui feront avancer les connaissances dans ce domaine.

Selon moi, il n'y a pas meilleur terme pour décrire l'état de la recherche en 2014 que le mot « élan ». C'est votre générosité qui a aidé à maintenir cet élan lorsqu'il était menacé par manque de soutien gouvernemental.

Une des plus grandes percées dans la recherche sur la SLA est survenue vers la fin de 2011, lors de la découverte d'un défaut dans le gène C9ORF72 (souvent nommé C9). Auparavant très peu étudié, mais si important pour comprendre la maladie, ce gène causerait plus de cas familiaux de SLA que tout autre gène. Les chercheurs se sont donc penchés sur ses fonctions originelles et son rôle parmi les grands joueurs génétiques de la SLA comme ISOD1, TDP-43 et FUS. Si l'année 2012 a permis d'étudier C9 et 2013 d'avoir un aperçu de sa fonction, 2014 a permis d'interpréter ces découvertes de manière à cibler une nouvelle génération de traitements. Compte tenu de l'avancée rapide de la technologie, nous ne pouvons qu'imaginer quelles seront les découvertes fascinantes de 2015.

Dès le début de 2014, le Programme de Recherche de la Société canadienne de la SLA avait déjà adopté une stratégie pour développer de nouveaux traitements afin de ralentir la progression de la SLA. Grâce à votre soutien loyal, la générosité des Canadiens lors du Défi du seau d'eau glacée, et le partenariat avec la Fondation Neuro Canada, nous sommes désormais prêts à accroître nos investissements en recherche et accélérer nos démarches. Nos chercheurs ont des projets visionnaires qu'ils ne pouvaient concrétiser auparavant. Notre Programme de recherche est maintenant doté des infrastructures pour permettre à ces idées de passer du stade de concept à celui d'essais cliniques.

Programme de recherche de la Société canadienne de la SLA : un virage stratégique

L'automne dernier, la Société canadienne de la SLA a lancé un exercice crucial de planification stratégique de la recherche. Des chercheurs et des intervenants clés de partout au pays se sont rencontrés pour façonner l'avenir du programme de recherche de la Société canadienne de la SLA afin qu'il puisse avoir un impact maximal le plus rapidement possible pour les personnes atteintes de la SLA.

Le groupe a unanimement convenu que la Société canadienne de la SLA est bien placée pour orienter son programme de recherche vers la recherche translationnelle. Ainsi, la recherche est conçue pour faciliter le transfert des découvertes fondamentales en laboratoire vers les cliniques, ce qui permet ultimement d'accélérer le passage des stratégies thérapeutiques du laboratoire au chevet du patient.

Il en résulte un environnement de collaboration et de collégialité sans précédent permettant de maximiser l'impact des dons reçus pour le développement de nouveaux traitements contre la SLA.

Par conséquent, les intervenants ont convenu de mobiliser leurs efforts et de se concentrer sur le développement d'au moins une nouvelle stratégie thérapeutique par le biais d'un réseau national. Ils ont pour but de ralentir la progression de la SLA d'ici 2017 en se concentrant sur quatre initiatives principales du nouveau programme de bourses :

1. **Bourse d'équipe translationnelle** - Mise sur pied d'une nouvelle bourse d'équipe translationnelle qui mettrait à contribution une équipe de chercheurs provenant de différentes institutions, y compris au moins un clinicien de la SLA, afin d'accélérer le passage des découvertes du laboratoire à la clinique. Il s'agit du plus grand engagement financier de l'histoire de notre programme de recherche.
2. **Subventions transitoires** - Financement à court terme d'un an ou deux visant à maintenir l'élan de projets de recherche lorsqu'ils ne parviennent pas à obtenir leur financement intégral auprès du gouvernement. Elles sont conçues pour permettre aux chercheurs de se concentrer sur la SLA et empêcher que de précieuses études soient paralysées.
3. **Bourses de découverte** - Financement à court terme d'un an ou deux visant à financer de nouvelles idées qui aideront à comprendre ou à traiter la SLA. Ces bourses permettent aux chercheurs de recueillir des données initiales et de prouver leur hypothèse dans le but d'obtenir ultérieurement du financement. Sans les bourses de découverte, il est difficile de financer ces idées novatrices.
4. **Programme du jeune chercheur** - Poursuivre les programmes établis de la bourse de recherche clinique, de la bourse de recherche postdoctorale Tim E. Noël, et mettre sur pied d'une nouvelle bourse de transition de carrière visant à aider les postdoctorants d'expérience à obtenir des postes de professeurs adjoints et les aider à réussir dans leurs nouvelles fonctions.

Vous trouverez aux pages 5 à 11 la liste des boursiers de 2013-2014, les détails de leurs projets et l'impact potentiel de leur travail sur l'avenir de la recherche sur la SLA. Tout ceci est rendu possible grâce à vos dons.

Impact des bourses de recherche

Bourse d'équipe translationnelle Arthur J. Hudson



L'esprit de la bourse d'équipe translationnelle Arthur J. Hudson est de rassembler les chercheurs en recherche fondamentale et clinique de partout au pays dans le but d'accélérer le développement de traitement en 1) identifiant et mettant à l'essai un traitement potentiel (au stade préclinique ou au début des études cliniques, selon le statut actuel du projet); ou 2) en répondant aux besoins critiques de diagnostic précoce et de biosurveillance de la progression clinique dans le domaine de la recherche clinique. La Société canadienne de la SLA sollicite les demandes en provenance d'équipes de chercheurs indépendants provenant d'institutions indépendantes qui ont recours à une approche translationnelle et dont le projet de recherche est jugé réalisable grâce à des données préliminaires prometteuses.

Une subvention pouvant atteindre 1 000 000 \$ sur un maximum de trois ans est disponible à partir de 2015 si le comité international d'évaluation par les pairs juge la demande excellente d'un point de vue scientifique, réalisable et conforme au mandat du programme.

Les personnes intéressées avaient jusqu'au 1^{er} octobre pour soumettre une demande de bourse d'équipe translationnelle Arthur J. Hudson. Le comité international d'évaluation par les pairs se réunira à Toronto le 14 novembre pour classer les demandes. L'équipe lauréate de la bourse d'équipe translationnelle Arthur J. Hudson sera annoncée le 1^{er} janvier 2015.

Subventions transitoires de la Société canadienne de la SLA

Deux fois par année, les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) tiennent un concours visant à octroyer des bourses pluriannuelles du gouvernement fédéral à des projets de recherche en santé. Seulement 18 % des demandeurs obtiennent du financement. De plus, ceux qui demandent une bourse pour un projet sur la SLA doivent compétitionner avec d'autres catégories de recherche en santé, ce qui rend la chose plus difficile. Le manque de financement paralyse ainsi plusieurs projets et des chercheurs sont forcés de mettre l'accent sur d'autres maladies s'ils veulent obtenir le soutien requis par leur laboratoire. Les subventions transitoires de la Société canadienne de la SLA sont conçues pour maintenir sur les rails la meilleure recherche sur la SLA évaluée par les pairs. Des subventions d'un an (100 000 \$) sont offertes pour maintenir des projets clés sur la SLA et pour faciliter la cueillette de données, ce qui permet de soumettre une demande plus solide auprès des IRSC l'année suivante. Cette stratégie remporte un franc succès.

Les lauréats des subventions transitoires de la Société canadienne de la SLA ont été annoncés le 7 juillet 2014.



D^r Neil Cashman

Université de la Colombie-Britannique

« Mécanismes pathobiologiques de la superoxyde dismutase du Cu/Zn de type sauvage mal repliée : une voie commune dans la sclérose latérale amyotrophique »

Synopsis : Les travaux du D^r Neil Cashman portent principalement sur la première protéine mutante découverte en lien avec la SLA (en 1993), soit la superoxyde dismutase 1 (SOD1) et son principal mécanisme toxique qu'on estime être le résultat d'un changement dans la forme normale de la SOD1. Toutes les protéines ont une forme en trois dimensions normale qui leur permet de fonctionner correctement (ce qu'on appelle le repli). Lorsque la SOD1 est mal repliée, soit en raison d'une mutation (dans les cas de SLA familiale) ou de dommages, elle devient toxique pour les motoneurones et les autres cellules impliquées dans la SLA.

Depuis plusieurs années, les données recueillies montrent qu'on observe des amas de SOD1 mal repliée non seulement chez les patients atteints de SLA familiale en raison d'une mutation, mais aussi dans les cas de SLA sporadique où la SOD1 est normale (ce qu'on appelle la SOD1 de type sauvage, par opposition à la SOD1 mutante). C'est cette découverte qui a mené l'équipe du D^r Cashman à poser l'hypothèse selon laquelle la SOD1 mal repliée pourrait être commune à tous les types de SLA et servir de cible thérapeutique pour toutes les personnes atteintes de la maladie (ou du moins pour un plus grand nombre de personnes que ce que l'on pensait à l'origine). De plus, les travaux du D^r Cashman ont démontré que la SOD1 mal repliée peut se répandre et propager la maladie en interagissant avec la SOD1 normalement repliée pour subséquemment causer son mauvais repli, entraînant ainsi un effet de cascade (ce qu'on appelle propriété de type prion).

Grâce à cette subvention, le D^r Cashman sera en mesure d'évaluer la capacité du système de dégradation du neurone, appelé protéasome (qui est essentiellement la poubelle de la cellule), de fonctionner normalement en présence de SOD1 mal repliée et de voir si les problèmes associés aux amas de SOD1 mal repliée et à leur toxicité peuvent être corrigés en augmentant la fonction du protéasome. Finalement, le D^r Cashman tentera de savoir si la SOD1 de type sauvage est toxique pour les motoneurones lorsque qu'elle se replie anormalement après être entrée en contact avec la SOD1 artificiellement mal repliée, amorçant ainsi la propagation de type prion décrite ci-haut.



D^{re} Jasna Kriz

Université Laval

« Échanges entre la glie et les neurones dans la pathogenèse précoce de la sclérose latérale amyotrophique »

Synopsis : En ce moment, on croit que la SLA est déclenchée dans les motoneurones et que les microglies, cellules de réponse immunitaire et inflammatoire dans le cerveau et la moelle épinière, contribuent à la progression du processus de la maladie. Toutefois, on sait peu de choses sur la maladie avant qu'elle soit symptomatique et sur la communication entre les microglies et les neurones pendant cette période. Les travaux préliminaires effectués par le laboratoire de la D^{re} Kriz ont montré que les microglies semblent avoir un effet anti-inflammatoire accru avant l'apparition de la maladie chez le modèle murin de la SLA en sécrétant un facteur appelé IL-10.

Au cours de ce projet, la D^{re} Kriz examinera si le IL-10 affecte la pathogenèse précoce de la SLA et la communication microglie/neurone et déterminera si la modification des niveaux de IL-10 pourrait être une stratégie thérapeutique pour la SLA. On a observé précédemment qu'on pouvait en fait augmenter la transition des microglies vers leur état négatif de progression de la maladie et déclencher la maladie en bloquant le IL-10. Il est possible qu'on puisse retarder l'activation microgliale et le déclenchement de la maladie en facilitant l'action du IL-10, en plus de porter un nouvel éclairage quant à la contribution des cellules gliales sur le cours de la maladie.

Chercher à comprendre les mécanismes en place dans les cellules non neuronales comme dans la présente étude appuiera le travail axé sur les voies des neurones qui sont affectées chez les personnes atteintes de la SLA. L'éventuelle découverte de cibles thérapeutiques à diverses étapes du processus de la maladie augmentera le potentiel de découvrir non seulement un nouveau traitement permettant de ralentir la progression de la SLA, mais aussi une combinaison de traitements qui serait davantage efficace.



D^r Steven Plotkin

Université de la Colombie-Britannique

« Informatique et théorie pour prédire les structures et les mécanismes du mauvais repliement des protéines dans les maladies dégénératives »

Synopsis : Le D^r Steven Plotkin est physicien biomoléculaire théorique. Il s'intéresse à l'utilisation de simulations computationnelles pour déterminer comment les protéines se replient incorrectement. Des travaux antérieurs ont permis de valider ces techniques pour démontrer qu'il est possible de déterminer à 94 % la longévité d'un individu porteur de la mutation SOD1 en analysant le mauvais repli de la protéine mutante.

Au cours du présent projet, l'équipe du D^r Plotkin se concentrera sur deux objectifs principaux. Premièrement, elle utilisera ses techniques computationnelles pour tenter d'analyser la façon dont se produit le mauvais repli de la SOD1 dans les cas de mutation ou de protéines endommagées et comment la SOD1 mal repliée influence le mauvais repli de la SOD1 normale (propriété de type prion) et mène à la propagation de la toxicité. Deuxièmement, le D^r Plotkin procèdera à une évaluation élégante des cibles sur la SOD1 mal repliée qui pourraient être utilisées pour une intervention thérapeutique. Des travaux antérieurs ont cerné des sites pouvant être ciblés sur la SOD1 mal repliée par des anticorps produits par notre propre système immunitaire. Les vaccins fonctionnent en stimulant la production d'anticorps de cette façon.

Bien qu'il y ait eu des avancées dans les laboratoires à propos de ce concept thérapeutique pour la SLA, de nombreuses nuances dans le mauvais repli de la SOD1 seront examinées à l'aide des méthodes du D^r Plotkin pour tenter d'accroître la spécificité et la sensibilité des anticorps ou des médicaments ciblant la SOD1 mal repliée, dans le but d'augmenter leur efficacité.

Ce projet et celui du D^r Cashman se complètent mutuellement. Ultiment, les résultats obtenus par ce projet devraient permettre d'avoir une meilleure idée de la faisabilité d'un traitement de la SLA à l'aide de traitements ciblés anti-SOD1 au cours des prochaines années.



D^r Michael Strong
Université Western Ontario

« Caractérisation de la RGNEF – une nouvelle protéine se liant à l'ARN et formant des agrégats pathologiques dans la SLA »

Synopsis : Le D^r Michael Strong concentre depuis longtemps sa recherche clinique sur les composantes cognitives (non motrices) de la SLA, tout particulièrement sa relation avec la démence fronto-temporale (DFT), et sa recherche fondamentale sur les composantes structurelles et de transport/communication des neurones qu'on appelle neurofilaments. Les neurofilaments sont en quelque sorte le câblage interne d'un neurone.

Il y a quelques années, le laboratoire du D^r Strong a découvert, alors qu'il étudiait les neurofilaments, une substance unique nommée RGNEF (facteur d'échange Rho guanine-nucléotide) qui peut se lier à l'ARNm d'un important neurofilament nommé NEFL (neurofilament à faible poids moléculaire) et le déstabiliser. L'ARNm est une substance qui comprend l'information génétique codée depuis l'ADN/les gènes et qui peut se déplacer autour du neurone et fabriquer des protéines (qui exercent toutes les fonctions des neurones). Par exemple, un gène SOD1 mutant crée l'ARNm mutant SOD1, qui fabrique ensuite une protéine mutante SOD1. L'ARNm est une étape intermédiaire du processus. En déstabilisant l'ARNm du NEFL, un changement intervient dans la teneur en protéine du NEFL, ce qui a déjà été observé dans les modèles de la SLA. De plus, des mutations du gène de la RGNEF ont été découvertes dans des cas de SLA familiale et des amas anormaux de RGNEF ont été découverts dans les neurones de la SLA.

Au cours de ce projet, le laboratoire du D^r Strong vise à mieux caractériser la RGNEF en observant les protéines qui interagissent avec elle pour notamment déterminer si elle influe sur l'ARNm d'autres protéines semblables aux neurofilaments. De même, il examinera dans quelle mesure la RGNEF peut infliger les pathologies de la SLA et de la DFT dans le but de comprendre s'il s'agit d'une cible thérapeutique efficace pour la SLA.

La RGNEF est une autre pièce importante du casse-tête de la SLA qui manquait il y a quelques années. Alors que des rapprochements sont faits entre ces pièces, nous apprendrons comment les diverses protéines aux fonctions distinctes peuvent donner des résultats semblables. On espère que ces voies communes seront la clé vers des traitements permettant de ralentir considérablement la progression de la maladie.

Bourses de découverte

Bourses de découverte Bernice Ramsay

L'annonce des deux lauréats des bourses de découverte Bernice Ramsay a été faite le 23 décembre 2013. Chaque bourse fournit des fonds pour une année (100 000 \$ par lauréat) pour établir le fondement des données d'une idée novatrice en recherche sur la SLA.



D^r Neil Cashman

Université de la Colombie-Britannique

« Mécanismes de la transmission et de la propagation extracellulaire de la SOD1 mal repliée : conséquences pour la pathobiologie de la SLA »

Synopsis : Les travaux du D^r Cashman portent principalement sur le mauvais repli de la superoxyde dismutase 1 (SOD1) et sur sa capacité à interagir avec la SOD1 normalement repliée pour subséquemment causer son mauvais repli et propager les effets de la maladie. Au cours de ce projet, le laboratoire du D^r Cashman évaluera si la SLA peut se propager d'une cellule à l'autre en libérant la SOD1 mal repliée dans des compartiments spécialisés nommés exosomes pour tenter d'expliquer la propagation de la maladie dans le corps.



D^r Richard Robitaille

Université de Montréal

« Restauration in vivo des fonctions gliales à la jonction neuromusculaire dans la SLA : une approche globale »

Synopsis : Les motoneurons sont liés aux muscles à un endroit nommé jonction neuromusculaire (JNM). Il est crucial de garder cette liaison en santé pour que le cerveau puisse signaler les mouvements aux muscles. En plus du mauvais fonctionnement à l'intérieur des motoneurons dans les cas de SLA, d'autres cellules du cerveau et de la moelle épinière (nommées cellules gliales), qui jouent normalement un rôle de soutien, peuvent rendre la région avoisinante toxique et accélérer la dégénérescence des neurones. La fonction de ces cellules gliales de la JNM est très spécialisée pour maintenir l'intégrité de la liaison. Au cours de cette étude, le D^r Robitaille examinera les façons de restaurer la fonction de soutien des cellules gliales de la JNM dans l'espoir de découvrir une nouvelle voie thérapeutique contre la SLA.

Programme du jeune chercheur

Bourse de recherche clinique Bernice Ramsay



D^{re} Amanda Fiander
Université de Calgary

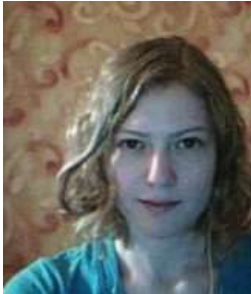
Supervision : D^r Sameer Chhibber & D^r Lawrence Korngut

Le 10 mars 2014, la Société canadienne de la SLA a décerné la bourse de recherche clinique Bernice Ramsay à la D^{re} Fiander. Cette bourse vise à offrir une formation en soins et en recherche spécifiques à la SLA à de jeunes neurologues, dans l'espoir qu'ils orientent leur carrière vers la SLA.

En particulier, il est d'une grande importance que de nouveaux neurologues formés dans le domaine de la SLA puissent à l'avenir fournir des soins et faire de la recherche dans une région sous-desservie du Canada. Parmi les anciens lauréats de la bourse de recherche clinique, mentionnons la D^{re} Kerri Schellenberg, qui est devenue la première neurologue formée dans le domaine de la SLA à desservir la région de Winnipeg et le D^r Amer Ghavanini, qui occupe actuellement un poste à Mississauga, en Ontario, et qui prêtera main-forte à la clinique de la SLA Sunnybrook.

La D^{re} Amanda Fiander, neurologue, pratique actuellement à l'Île-du-Prince-Édouard. Pendant un an, elle recevra une formation en soins des patients atteints de la SLA et en recherche axée sur les essais cliniques auprès du D^r Sameer Chhibber et du D^r Lawrence Korngut, membre du Comité consultatif scientifique et médical de la Société canadienne de la SLA. La D^{re} Fiander a exprimé le souhait de retourner à l'Île-du-Prince-Édouard ou à Terre-Neuve pour mettre sur pied une clinique multidisciplinaire de soins pour la SLA et espère participer à des essais cliniques futurs. Elle compte devenir une chef de file du domaine neuromusculaire dans les provinces de l'Atlantique, où ce type d'expertise est peu présent. Le D^r Korngut affirme qu'« une fois l'année complétée, la D^{re} Fiander sera en mesure d'opérer de façon indépendante à titre de chercheure principale d'un site pour un essai multicentrique randomisé et contrôlé d'un agent thérapeutique pour la SLA ».

Bourse doctorale de la Société canadienne de la SLA



Alexandra Lissouba Tatarinoff

Université de Montréal

Supervision : D' Pierre Drapeau

« Comparaison des motifs d'expression génétique des différents modèles génétiques de la sclérose latérale amyotrophique »

Annoncée le 17 avril 2014, cette bourse offre 105 000 \$, répartis sur trois ans, pour rémunérer un étudiant au doctorat prometteur dont les travaux porteront sur la SLA. La bourse doctorale de la Société canadienne de la SLA vise non seulement à financer un projet de recherche sur la SLA de grande qualité évalué par les pairs, mais aussi à encourager une jeune personne brillante à s'orienter vers une carrière dans le domaine de la SLA.

Synopsis : Au cours de cette étude, deux modèles génétiques de la SLA, pour lesquels l'effet sur les mêmes voies a été démontré (les pièces du casse-tête qui s'emboîtent!), seront utilisés chez les poissons-zèbres. Ces deux gènes, TARDBP (TDP-43) et FUS, sont impliqués dans la maturation de l'ARN. Ils altèrent diverses voies nécessaires à la fonction saine des motoneurones. Alexandra observera les voies importantes qui sont mutuellement altérées et évaluera comment ces changements pourraient affecter la santé des motoneurones et la fonction motrice des poissons-zèbres. En découvrant de telles voies communes à la mutation des TARDBP (TDP-43) et FUS, elle pourra les modifier de la même façon chez les poissons-zèbres sains pour voir si une maladie similaire à la SLA fait son apparition. Si tel est le cas, cette voie serait une précieuse cible pour le développement d'un traitement visant à ralentir de façon appréciable la progression de la maladie.

C'est exactement le type d'étude qui démontre comment la découverte de plusieurs causes génétiques de la SLA, ainsi que le développement subséquent de modèles animaux fiables à partir de ces mutations peuvent être combinés pour faire des études qui auraient été impossibles quelques années auparavant. Elle représente bien pourquoi il s'agit d'une époque fascinante pour la recherche sur la SLA.

Bourse de recherche postdoctorale Tim E. Noël



D^{re} Claire Leblond

Institut neurologique de Montréal, Université McGill

Supervision : D^r Guy Rouleau

« Test pour les mutations somatiques dans la sclérose latérale amyotrophique sporadique »

Annoncée le 14 mai 2014, la bourse de recherche postdoctorale Tim E. Noël offre 165 000 \$, répartis sur trois ans, pour rémunérer un postdoctorant prometteur dont les travaux porteront sur la SLA. Tout comme la bourse doctorale, cette bourse vise non seulement à financer un projet de recherche sur la SLA de grande qualité évalué par les pairs, mais aussi à encourager une jeune personne brillante à s'orienter vers une carrière dans le domaine de la SLA.

Synopsis : On sait que de 5 à 10 % des cas de SLA sont causés par une modification (nommée mutation) génétique héréditaire transmise au sein d'une famille de génération en génération. Il s'agit de mutations germinales qui sont présentes dans le sperme ou l'ovule au moment de la conception et sont ensuite transmises (ou non) à tous les tissus du descendant. Cependant, les changements génétiques peuvent aussi survenir de façon spontanée de plusieurs manières après la conception. Il s'agit alors de mutations somatiques. Les mutations somatiques sont communes et peuvent survenir tout au long de la vie et dans n'importe quelle partie du corps.

À travers ses travaux la D^{re} Leblond examinera si des cas de SLA sporadique peuvent être causés par des mutations somatiques qui sont présentes dans des gènes clés de la SLA (C9ORF72, SOD1, FUS, TARDBP/TDP-43) dans un organe important de la SLA (la moelle épinière). Pour ce faire, elle sera la première à avoir recours à des techniques de pointe pour analyser une vaste collection de tissus issus de la moelle épinière d'individus ayant souffert de SLA sporadique pour tenter de trouver les mutations somatiques qui causent la maladie. De plus, la D^{re} Leblond sondera les régions de la moelle épinière qui correspondent aux neurones provenant des régions documentées comme étant des sites où les symptômes sont apparus dans chacun des cas (par exemple, si les symptômes sont apparus dans la main droite, la région de la moelle épinière correspondant à celle-ci sera examinée pour y chercher une mutation). La confirmation de cette hypothèse serait significative et indiquerait que la SLA sporadique pourrait être causée par une modification génétique dans un gène et un tissu spécifiquement vulnérables à la SLA, suivie d'une propagation de la maladie.

Il s'agit d'une étude d'importance qui devrait répondre à une question clé quant à l'origine potentielle de la SLA sporadique et qui sera significative que le résultat soit positif ou négatif. Enfin, il s'agit d'un exemple démontrant le chemin parcouru en recherche sur la SLA au cours des dernières années. Pendant des décennies, nous n'avions pas les connaissances ou les outils pour nous attaquer à des projets s'attardant directement aux causes de la SLA sporadique. En 2014, nous pouvons non seulement nous servir de nos connaissances avancées en matière de maladies héréditaires dans l'espoir de découvrir des traitements qui seront adaptés aux patients atteints de SLA sporadique, mais aussi combiner ces connaissances aux avancées technologiques pour enfin aller de l'avant avec des types d'expériences que nous ne pouvions que souhaiter pouvoir accomplir un jour.

Forum de la recherche de la Société canadienne de la SLA



La Société canadienne de la SLA est l'hôte du Forum annuel de la recherche de la Société canadienne de la SLA. Le 10^e Forum annuel de la recherche de la Société canadienne de la SLA a eu lieu du 3 au 5 mai 2014. Il s'agit d'un événement qui réunit toute la communauté canadienne de recherche sur la SLA afin de partager des idées et former de nouveaux liens de collaboration. De plus, le forum incite chacun des chercheurs à inviter un chercheur junior pour que la prochaine génération de scientifiques de la SLA puisse interagir avec ses pairs et ses mentors au sein d'un groupe relativement intime. La Société canadienne de la SLA finance les coûts de déplacement et de logement du chercheur invité et du chercheur junior qui l'accompagne.

Voici les faits saillants de 2014 :

- Afin de célébrer le 10^e anniversaire du forum, tous les conférenciers (sauf un invité) étaient canadiens. Cela démontrait que dix ans après la mise sur pied d'un solide programme de recherche, le Canada pouvait être l'hôte d'un échange scientifique de calibre mondial sans avoir recours à des conférenciers en provenance d'autres pays. Puisque le format a été bien accueilli, nous considérons conserver l'aspect entièrement canadien de l'événement dans les années à venir.
- Une présentation principale du D^r Andrew Eisen. Le D^r Eisen a aussi reçu le tout premier Prix d'excellence de la Société canadienne de la SLA pour l'ensemble de sa recherche.
- Dévoilement de la bourse d'équipe translationnelle Arthur J. Hudson, nommée ainsi en l'honneur de notre cofondateur, également chercheur et clinicien de la SLA dévoué. Le D^r Hudson a aussi reçu à titre posthume le Prix d'excellence de la Société canadienne de la SLA pour l'ensemble de sa recherche. Sa femme, Mme Jean Hudson, et sa fille, D^{re} Anna Hudson, étaient sur place pour recevoir le prix.
- Une autre présentation principale a illustré un exemple d'équipe de recherche translationnelle au Canada. Les docteurs Pierre Drapeau, Alex Parker, Richard Robitaille et Lawrence Korngut ont réalisé une présentation conjointe sur la façon dont ils ont découvert un traitement potentiel de la SLA chez les vers *C. elegans* et les poissons zèbres, validé son efficacité chez la souris, puis l'ont traduit par un essai chez l'humain au moyen d'un essai clinique de petite taille.
- Pour la première fois, des personnes provenant de l'extérieur de la communauté de chercheurs ont été invitées à assister à la séance d'ouverture et aux présentations principales.

Symposium international sur la SLA et la MMN



Le Symposium international sur la SLA et la MMN a eu lieu à Milan, en Italie, du 6 au 8 décembre 2013. La Société canadienne de la SLA a octroyé des subventions de voyage (1 000 \$ chacune) à 12 chercheurs afin qu'ils présentent une affiche ou un exposé oral lors de l'événement. De cette façon, la Société canadienne de la SLA aide à améliorer la visibilité des chercheurs canadiens sur la scène internationale.

Leur présence au Symposium a non seulement sensibilisé davantage la communauté internationale à la recherche canadienne sur la SLA, mais aussi renforcé la collaboration avec la communauté mondiale de la SLA.

Canadian collaboration with the global ALS community.

Conclusion

En 2013-2014, nous avons à nouveau financé ensemble le personnel et la recherche qui nous aideront à comprendre la SLA et à en faire une maladie traitable. Notre compréhension est rendue au point où le nombre de pistes majeures à explorer supplante les ressources disponibles.

L'effort global de recherche et la transformation du programme de recherche de la Société canadienne de la SLA ont mis la table pour ce qui promet d'être une année 2015 captivante. Les chercheurs sont enthousiastes comme jamais auparavant.

Le moment est opportun pour faire un don pour la recherche sur la SLA. Avec l'octroi prochain de plusieurs bourses d'équipes translationnelles, la Société canadienne de la SLA et les généreux donateurs canadiens sont en voie de faire une différence dans l'effort mondial visant à trouver des traitements qui ralentiront la progression de la SLA.

Programme de recherche de la Société canadienne de la SLA - Contexte

En 2000, la Société canadienne de la SLA a formé son premier partenariat visant à optimiser ses fonds de recherche. Ce partenariat appelé Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires (PRMN) met en commun des contributions financières égales de la Société canadienne de la SLA, de Dystrophie musculaire Canada (DMC) et des Instituts de recherche en santé du Canada (gouvernement fédéral) afin de financer la meilleure recherche évaluée par les pairs jugée pertinente pour la Société canadienne de la SLA ou Dystrophie musculaire Canada. Essentiellement, ce partenariat a triplé les fonds mis à la disposition des chercheurs dans le domaine de la SLA.

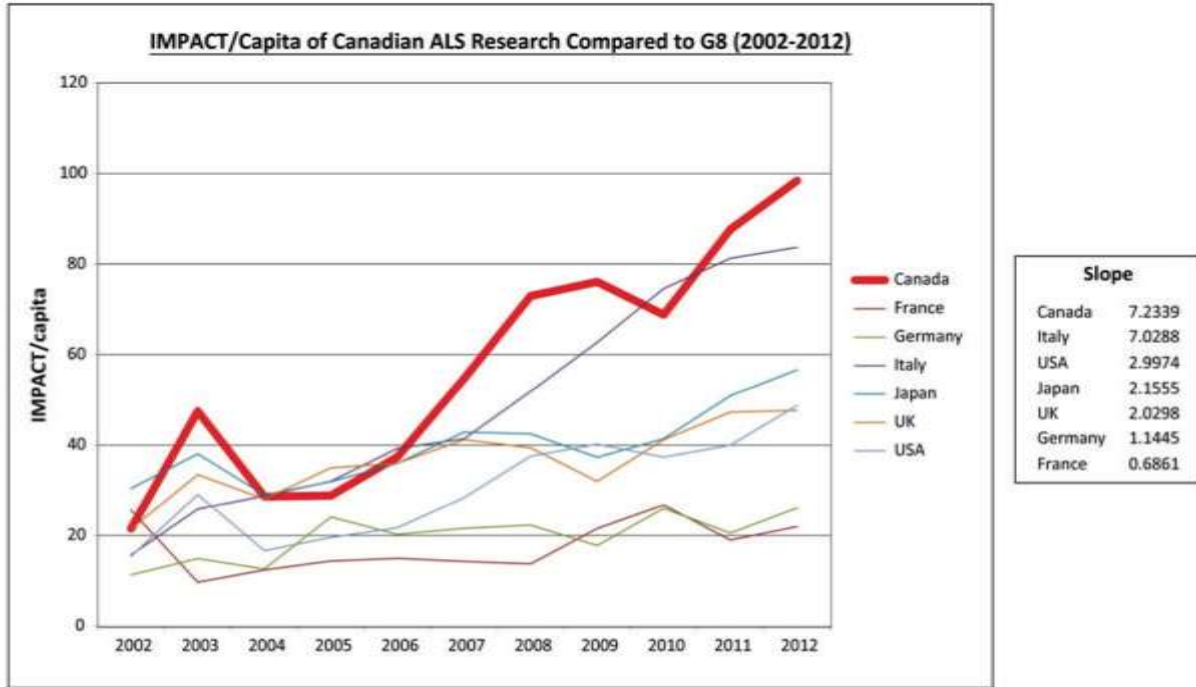
Au cours des années 1990, seulement 6 ou 7 chercheurs concentraient leurs travaux sur la SLA. Le financement de la recherche par la Société canadienne de la SLA à travers le PRMN a attiré des individus spécialisés dans d'autres domaines à mettre leurs connaissances à profit pour la SLA, ce qui a eu pour effet d'augmenter le nombre de demandes en lien avec la SLA soumises à d'autres organismes de financement, d'agrandir la communauté et d'étendre sa portée. L'accroissement général du nombre de projets sur la SLA financés par de nombreuses voies a nourri les percées dans le domaine et permis de bâtir la communauté de recherche étendue que nous avons aujourd'hui. Le PRMN a incontestablement été le catalyseur à la base de tout ce qui a suivi.

En mettant en commun des fonds pour augmenter notre capacité à financer la recherche sur la SLA au Canada, l'impact a été retentissant. Cet impact comprend :

1. L'arrivée dans le domaine de chercheurs pourvus d'expertises variées et la création d'une communauté de recherche à partir des quelques chercheurs qui mettaient l'accent sur la SLA avant l'an 2000. En 2014, près de 60 chercheurs et cliniciens principaux concentrent leur recherche sur la SLA au Canada.
2. Au cours de la dernière décennie, l'augmentation du financement de la recherche et des succès obtenus a entraîné une rétroaction positive au sujet des revenus du programme de recherche.
3. L'augmentation des revenus a permis de financer un programme de recherche diversifié qui comprend des bourses, des bourses de stagiaires de recherche, des bourses de découverte et des subventions transitoires (rétroaction positive sur la croissance de la communauté).
4. La mise sur pied d'un réseau permettant d'aller vers la recherche translationnelle en 2014. Cela comprend le soutien pour mettre sur pied le Réseau canadien de la recherche sur la SLA (CALS), le Canadian Neuromuscular Disease Registry (CNDR) et le Forum annuel de recherche de la Société canadienne de la SLA, qui augmentent la collaboration et optimisent l'impact.
5. Le Canada est un chef de file dans la recherche sur la SLA. La communauté canadienne de recherche sur la SLA est mondialement reconnue et occupe une place prépondérante dans l'effort mondial visant à comprendre la maladie et à découvrir de nouveaux traitements (Annexes 1 à 3).
6. Les chercheurs canadiens dans le domaine de la SLA ont dirigé ou fait partie de nombreuses équipes ayant fait des percées majeures à travers le monde depuis 2000 (Annexe 4).

Annexe 1

En comparant l'impact canadien dans le domaine de la recherche sur la SLA à celui des autres pays du G8, on constate que le Canada a affiché la plus forte croissance dans l'impact/habitant entre 2002 et 2012, en plus d'être en tête des pays du G8 en matière d'impact par habitant pendant cinq des six années entre 2007 et 2012.

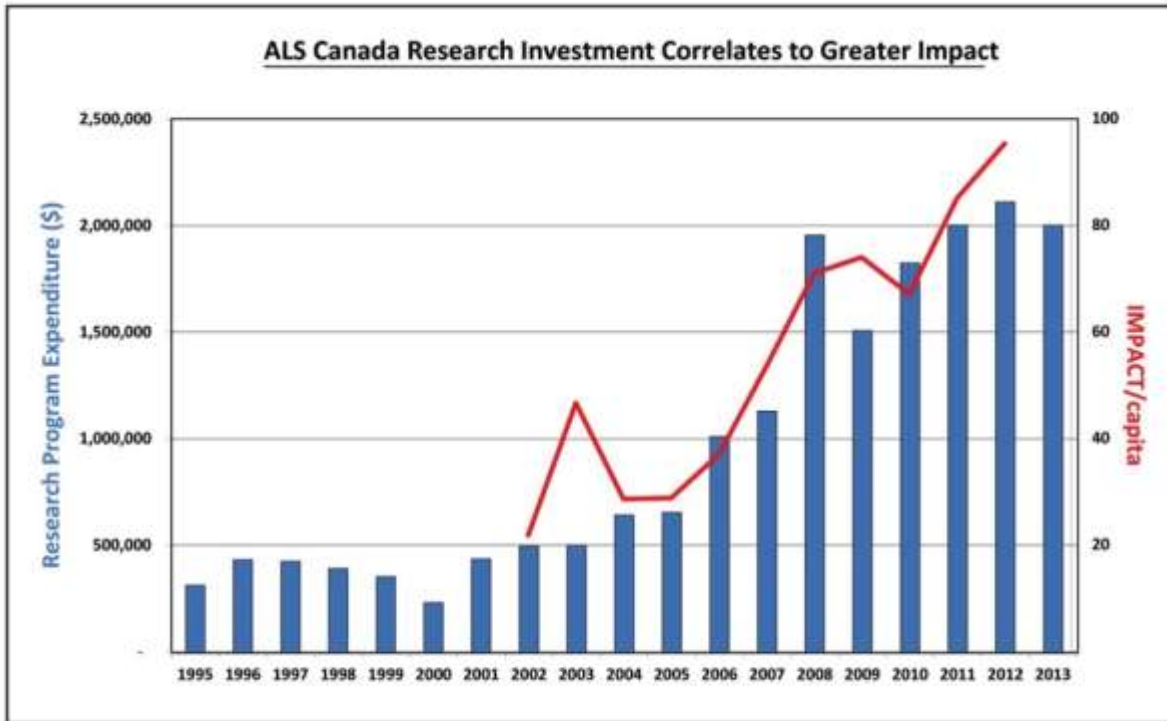


IMPACT = nombre de publications X facteur moyen de l'impact des revues publiées (qualité de la revue)

| English | French |
|---|---|
| IMPACT/Capita of Canadian ALS Research Compared to G8 (2002-2012) | IMPACT par habitant de la recherche canadienne sur la SLA par rapport au G8 (2002-2012) |
| IMPACT/Capita | IMPACT/habitant |
| Canada | Canada |
| France | France |
| Germany | Allemagne |
| Italy | Italie |
| Japan | Japon |
| UK | Royaume-Uni |
| USA | États-Unis |
| Slope | Pente |

Annexe 2

L'impact de la recherche sur la SLA est en corrélation avec la valeur des investissements et a grandement augmenté à la suite de la mise sur pied du Partenariat de recherche sur les maladies neuromusculaires (PRMN). Les études résultant du PRMN ont commencé à être publiées quelques années après le début du financement.



| English | French |
|---|--|
| ALS Canada Research Investment Correlates to Greater Impact | Les investissements en recherche de la Société canadienne de la SLA sont en corrélation avec un impact plus fort |
| Research Program Expenditure (\$) | Dépenses du programme de recherche (\$) |
| IMPACT/Capita | IMPACT/habitant |

Annexe 3

Le Canada est non seulement devenu l'un des pays les plus performants en termes d'IMPACT par habitant, mais il a aussi eu un impact retentissant dans l'effort mondial de recherche sur la SLA indépendamment de sa population.

IMPACT total de la recherche canadienne sur la SLA par rapport aux autres pays

| Rank | 2002 | | 2012 | |
|------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | Country | Total IMPACT | Country | Total IMPACT |
| 1 | USA | 487.718 | USA | 1543.702 |
| 2 | Japan | 247.262 | Italy | 514.596 |
| 3 | France | 168.729 | Japan | 460.152 |
| 4 | UK | 135.877 | Canada | 340.188 |
| 5 | Netherlands | 129.015 | UK | 302.016 |
| 6 | Italy | 96.688 | Germany | 211.981 |
| 7 | Germany | 92.094 | Australia | 181.222 |
| 8 | Columbia | 76.534 | Netherlands | 158.471 |
| 9 | Canada | 74.46 | Sweden | 154.715 |
| 10 | Belgium | 35.549 | China | 148.339 |
| 11 | Sweden | 28.665 | France | 144.867 |
| 12 | Spain | 24.321 | Columbia | 82.487 |
| 13 | Switzerland | 24.205 | Israel | 69.463 |
| 14 | Ireland | 23.695 | Spain | 64.223 |
| 15 | Portugal | 17.43 | Ireland | 55.99 |
| 16 | Australia | 16.093 | Belgium | 54.691 |
| 17 | Israel | 15.486 | Portugal | 54.26 |
| 18 | Denmark | 14.574 | Switzerland | 48.074 |
| 19 | China | 8.444 | South Korea | 43.596 |
| 20 | Poland | 8.186 | Denmark | 36.712 |
| 21 | South Korea | 4.771 | India | 30.185 |
| 22 | India | 3.471 | Poland | 11.569 |
| 23 | Norway | 0 | Norway | 10.779 |

| English | French |
|--------------|--------------|
| Rank | Rang |
| Country | Pays |
| Total IMPACT | IMPACT total |
| USA | États-Unis |
| Japan | Japon |
| France | France |
| UK | Royaume-Uni |
| Netherlands | Pays-Bas |
| Italy | Italie |
| Germany | Allemagne |
| Columbia | Colombie |
| Canada | Canada |
| Belgium | Belgique |
| Sweden | Suisse |
| Spain | Espagne |
| Switzerland | Suisse |
| Ireland | Irlande |
| Portugal | Portugal |
| Australia | Australie |
| Israel | Israël |
| Denmark | Danemark |
| China | Chine |
| Poland | Pologne |
| South Korea | Corée du Sud |
| India | Inde |
| Norway | Norvège |

Annexe 4

Avancées majeures en recherche sur la SLA grâce à l'aide de la Société canadienne de la SLA depuis le PRMN

Voici un premier aperçu des faits marquants en recherche sur la SLA au Canada et du financement de ces découvertes par la Société canadienne de la SLA. Une analyse plus détaillée est en cours.

- 2004** **Le laboratoire d'Heather Durham démontre la fonction affaiblie des protéasomes dans un modèle murin de la SLA**
- ce projet a été financé par une bourse PRMN de la Société canadienne de la SLA en 2002
- 2007** **Une équipe canadienne formée entre autres de Janice Robertson, de Christine Vande Velde, de Neil Cashman et d'Avi Chakrabarty découvre qu'il est possible de créer des anticorps contre la SOD1 mal repliée**
- ce projet a été financé par une bourse PRMN de la Société canadienne de la SLA remise à Avi Chakrabarty en 2004
 - l'étudiant principal ayant travaillé au projet (M. Rishi Rakhit) a reçu une bourse doctorale de la Société canadienne de la SLA en 2006
- 2008** **Guy Rouleau dirige une équipe qui découvre le TARDBP (TDP-43) comme deuxième cause génétique majeure de la SLA. Neil Cashman et Ian Mackenzie font partie d'une autre équipe qui découvre la mutation**
- le postdoctorant principal ayant travaillé au projet (D' Edor Kabashi) a reçu la bourse Tim E. Noël en 2006
- 2008** **François Gros-Louis et Guy Rouleau développent le premier modèle de la SLA (ALS2) chez le poisson zébré**
- François Gros-Louis a reçu la bourse Tim E. Noël en 2006
- 2008** **Le Réseau canadien de la recherche sur la SLA (CALS) est mis sur pied; il démontre la capacité du Canada à participer aux essais cliniques d'envergure multinationaux**
- la Société canadienne de la SLA a financé la mise sur pied du CALS
- 2009** **Guy Rouleau fait partie de l'équipe qui découvre le FUS comme troisième principale cause génétique de la SLA**
- la Société canadienne de la SLA a financé le laboratoire de Guy Rouleau à l'aide d'une bourse PRMN en 2007
- 2010** **Une équipe de chercheurs dirigée par Pierre Drapeau met au point le premier modèle de poisson-zèbre de la TDP-43**
- la Société canadienne de la SLA finance Edor Kabashi, chercheur principal de ces études, au moyen d'une bourse Tim E. Noël en 2006
 - la Société canadienne de la SLA fournit une subvention transitoire au laboratoire de Pierre Drapeau en 2010 pour son travail
- 2011** **Le Canadian Neuromuscular Disease Registry (dirigé par Lawrence Korngut) permet à la communauté canadienne de la recherche sur la SLA de devenir l'un des groupes les plus forts et complets au monde**
- la Société canadienne de la SLA a agi à titre d'investisseur principal pour la mise sur pied et le maintien du volet SLA du CNDR avec un investissement totalisant près de 400 000 \$

- 2011** Lorne Zinman, Ekaterina Rogaeva et Ian Mackenzie font partie des équipes qui découvrent la mutation C9ORF72 en tant que mutation la plus importante de la SLA (et de la DFT)
- Guy Rouleau (financé au moyen d'une bourse PRMN de la Société canadienne de la SLA) a participé aux travaux préliminaires ayant mené à cette découverte
- 2011** Le laboratoire de Neil Cashman démontre que la SOD1 mal repliée peut propager le mauvais repliement en se comportant comme un prion
- les travaux de Rishi Rakhit, lauréat de la bourse doctorale de la Société canadienne de la SLA, sont à la base de ce projet
- 2012** Les cliniques canadiennes jouent un rôle de premier plan dans le plus grand essai clinique multinational de phase III du dextramipexole et dans un autre essai clinique de phase III du ceftriaxone
- la Société canadienne de la SLA soutient financièrement la mise sur pied et le maintien du réseau CALS qui représente le Canada pendant ces essais cliniques
- 2013** Les cliniques canadiennes jouent un rôle de premier plan dans l'essai clinique multinational de phase II du tirasemtiv et de l'ozanezumab
- la Société canadienne de la SLA soutient financièrement la mise sur pied et le maintien du réseau CALS qui représente le Canada pendant ces essais cliniques
- 2013** Le laboratoire de Michael Strong découvre la mutation ARHGEF28 dans la SLA
- la Société canadienne de la SLA a fourni une subvention transitoire en 2009 pour permettre cette percée
- 2013** La Société canadienne de la SLA aide à financer le premier modèle de poisson zèbre C9ORF72 (Canada/France)
- cela a entre autres été rendu possible grâce à une bourse de découverte Bernice Ramsay (2011) et à des subventions transitoires (2010 et 2012) à Pierre Drapeau
 - Edor Kabashi, aujourd'hui professeur adjoint, a reçu la bourse Tim E. Noël en 2006
- 2013** Le laboratoire d'Alex Parker met au point le premier modèle de ver (*C. elegans*) C9ORF72
- Alex Parker est passé de la recherche sur la maladie de Huntington à la recherche sur la SLA grâce à une bourse de découverte Bernice Ramsay en 2008
 - il a aussi reçu une subvention transitoire en 2012 qui a permis de poursuivre ses travaux ayant mené à ceci
- 2014** Kerri Schellenberg devient la première neurologue formée en SLA à travailler à la clinique de la SLA de Winnipeg
- Kerri Schellenberg a reçu la bourse de recherche clinique Betty Norman en 2008 afin de recevoir une formation en soins et en recherche spécifiques à la SLA
- 2014** Amer Ghavanini commence à traiter des patients atteints de la SLA à la clinique de la SLA Sunnybrook, mettant ainsi à profit son expertise afin de répondre à la forte demande
- Amer Ghavanini a reçu la bourse de recherche clinique Bernice Ramsay en 2011 afin de recevoir une formation en soins et en recherche spécifiques à la SLA

Coordonnées

Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Daniela Rodrigo

Agent de développement
Société canadienne de la SLA

T 905.248.2052 x 218

C dr@als.ca

