

Résumés de recherche 2008

Société canadienne
de la sclérose en plaques

Société
canadienne
de la sclérose
en plaques

SP

RECHERCHE BIOMÉDICALE

Guillermina Almazan, Ph.D., et Walter Mushynski, Ph.D.

Université McGill

(Du 1^{er} avril 2006 au 31 mars 2009)

Rôle des voies de signalisation MAPK p38 (protéine kinase activée par des agents mitogènes) dans la myélinisation.

La gaine de myéline des fibres nerveuses est fabriquée par des cellules spécialisées, soit les oligodendrocytes (dans le système nerveux central – cerveau et moelle épinière) et les cellules de Schwann (dans le système nerveux périphérique). Lorsque le moment est venu de produire de la myéline, un système de signalisation alerte ces cellules et voit à ce qu’elles recouvrent complètement la fibre nerveuse. Les signaux chimiques sont transmis par la protéine kinase activée par des agents mitogènes (MAPK). Un mitogène est une substance qui stimule une réaction hors cellule. Les Drs Guillermina Almazan et Walter Mushynski ainsi que leurs collaborateurs se sont servi de cultures de cellules de Schwann et de neurones des ganglions de la racine postérieure pour démontrer que la p38, membre de la famille MAPK, est essentielle à la myélinisation. L’inhibition de la MAPK p38 interfère avec les premiers stades de ce processus, empêchant l’alignement approprié des cellules de Schwann le long de l’axone (fibre nerveuse). Elle peut aussi bloquer la myélinisation assurée par les oligodendrocytes dans le SNC. Les chercheurs espèrent identifier les types particuliers de p38 qui pourraient stimuler la myélinisation dans la sclérose en plaques.

Jack Antel, M.D.

Université McGill

(Du 1^{er} avril 2007 au 31 mars 2009)

Lésions des oligodendrocytes humains par des cellules immunitaires

L’évolution de la SP est caractérisée par une détérioration de la gaine de myéline des fibres nerveuses (axones). Or, l’efficacité de la propagation de l’influx nerveux dans le système nerveux central (SNC) dépend de l’intégrité de cette gaine. Les fibres nerveuses elles-mêmes sont également sujettes à des lésions, même au tout début du processus pathologique. Dans la SP, ces lésions résultent de la pénétration de cellules immunitaires dans le SNC. Les travaux du Dr Antel visent à définir les mécanismes de détérioration de la myéline, de la cellule productrice de la myéline (oligodendrocyte) et des cellules nerveuses. Il postule que les propriétés des composantes immunitaires présentes dans les lésions de SP ou les propriétés des cellules nerveuses peuvent déterminer le volume des lésions myéliniques et axonales. Jusqu’ici, l’équipe du Dr Antel a révélé que le micro-environnement inflammatoire observé dans la SP modifie à la fois les cellules immunitaires et les cellules nerveuses. Par exemple, il a montré que les oligodendrocytes sont sujets à être lésés par un oxydant extrêmement réactif, appelé peroxy-nitrite. Le Dr Antel recourra à des cellules immunitaires et des cellules dérivées du SNC d’êtres humains pour tenter d’expliquer les mécanismes sous-jacents du processus de détérioration de la myéline et de l’axone. Il avance que les lésions des tissus du SNC observées au stade précoce de la SP peuvent entraîner des troubles neurologiques persistants et favoriser le développement de la forme progressive tardive de SP. Les résultats de ces travaux pourraient mener à des moyens de contrer la détérioration de la myéline et des axones et de favoriser la réparation des tissus chez les personnes qui ont la SP. Ils pourraient aussi servir à évaluer les effets des traitements de la SP sur les composantes immunitaires de cette maladie afin de voir si elles ont des effets positifs ou négatifs sur les cellules nerveuses.

Résumés de recherche 2008

Nathalie Arbour, Ph.D.

Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

(Du 1^{er} avril 2007 au 31 mars 2009)

Dialogue nuisible entre le système immunitaire et le système nerveux central : rôle des cellules T CD8

Le système immunitaire des personnes atteintes de SP montre certaines anomalies d'activation des cellules T, à l'origine de la détérioration du système nerveux central. Des études antérieures menées par la Dre Arbour et ses collaborateurs révèlent que des signaux provenant du microenvironnement, telles la détérioration de l'ADN et l'inflammation, peuvent induire l'expression d'un récepteur activant ou coactivant (NKG2D) à la surface des cellules tueuses naturelles (NK) et des cellules T CD8+. La rupture des interactions entre le NKG2D et le ligand in vitro a permis de réduire de manière importante la destruction des oligodendrocytes par les cellules NK activées et les cellules T CD8+ autoréactives. La Dre Arbour a l'intention de comparer la réponse immunitaire des personnes atteintes de SP à celle de personnes en santé, dans le but de définir les fonctions de la cellule tueuse et de la cellule T CD8+ afin de comprendre ce qui peut leur permettre de léser le système nerveux central des personnes touchées par la SP. Cette étude pourrait mener à l'identification de nouvelles cibles potentielles pour les futurs traitements.

Doug Arnold, M.D.

Institut neurologique de Montréal

(Du 1^{er} avril 2007 au 31 mars 2009)

Détection in vivo des lésions corticales de SP à partir d'images IRM

Des autopsies récentes de personnes atteintes de SP ont révélé la présence d'un nombre appréciable de lésions dans la substance grise du cerveau (cortex cérébral). Ces lésions prennent la forme de bandes démyélinisées à la surface du cortex, qui peuvent s'étendre sur plusieurs gyri (circonvolutions) tout en demeurant « indécélables » par les techniques d'IRM actuelles. L'impossibilité de voir ces lésions chez des personnes vivantes s'avère une entrave importante à la compréhension de l'évolution clinique de la SP ainsi qu'à l'utilisation de l'IRM pour mesurer l'activité de cette maladie. Tant que nous ne pourrons pas « voir » ces lésions, nous ne pourrons pas savoir à quel moment elles se développent, ni en quoi elles sont liées à l'incapacité et à la progression cliniques de la sclérose en plaques. De telles informations seraient importantes, vu que la maladie progressera, tout compte fait, indépendamment des lésions focales de la substance blanche, malgré leur suppression par les traitements actuels. Le Dr Arnold prévoit mettre au point des techniques d'IRM capables de déceler et de quantifier les lésions de la substance grise chez les personnes atteintes de SP. À cette fin, il utilisera le transfert de magnétisation, technique spécialisée d'IRM plus spécifique de la densité de la myéline, et des techniques avancées de traitement de l'image. Ces nouveaux procédés seront validés par rapport à l'histopathologie post mortem. L'étude a pour but de cerner l'impact des lésions corticales sur l'évolution clinique de la SP, leur association aux troubles neuropsychologiques et leur rapport Société canadienne de la sclérose en plaques - SP Résumés de recherche 2007 22 aux lésions de la substance blanche et à l'atrophie cérébrale.

Doug Arnold, M.D.

Institut neurologique de Montréal

(Du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2011)

Imagerie de la démyélinisation et de la remyélinisation dans la SP

La SP est une maladie inflammatoire démyélinisante dans laquelle la régénération déficiente de la myéline entraîne l'aggravation de l'atteinte neurologique et de l'incapacité. Les chercheurs du monde entier tentent de trouver des moyens de stimuler les mécanismes naturels de réparation de la myéline et de mettre au point des techniques de transplantation de cellules souches dans le système nerveux afin d'activer la production de nouvelle myéline. Ces futurs traitements de la SP devront être soumis à des essais cliniques pour en mesurer l'efficacité. À cette fin, le degré de remyélinisation des lésions de SP devra être déterminé chez les patients. Deux des méthodes les plus prometteuses dans ce domaine comprennent des techniques avancées de traitement d'images et une forme spécialisée d'IRM mesurant le transfert de magnétisation des molécules de myéline ou la quantité d'eau retenue dans la myéline. Cependant, avant d'être soumises à des essais, ces techniques devront être validées pour nous assurer qu'elles fournissent des mesures fiables de la remyélinisation.

Par le recours à ces techniques avancées d'IRM appliquées à des personnes atteintes de SP décédées qui avaient accepté avant leur décès de subir des examens IRM post-mortem, suivis d'une étude de leurs tissus, cette étude permettra de fournir les preuves requises. Les deux types de données que l'IRM et l'autopsie produiront nous permettront d'identifier les liens entre les données de l'IRM et la quantité de myéline présente dans les lésions.

Joan Boggs, Ph.D.

Institut de recherche de l'Hôpital pour enfants malades

Université de Toronto

(Du 1^{er} avril 2007 au 31 mars 2009)

Fonctions de la protéine basique de la myéline dans les oligodendrocytes et la myéline

La sclérose en plaques est caractérisée par la détérioration de la myéline, qui entraîne l'altération de la conduction nerveuse et la dégénérescence axonale (fibres nerveuses). La deuxième protéine en importance parmi les constituants de la myéline est la protéine basique de la myéline (PBM), seule protéine structurale connue comme essentielle à la myélinisation. À l'instar des autres protéines, la PBM peut adapter sa structure à divers milieux et, ainsi, avoir plusieurs fonctions. Les travaux de la Dre Boggs visent à montrer que la PBM, outre son rôle généralement reconnu dans la liaison des couches membranaires de la gaine de myéline, interagit avec le cytosquelette, réseau de protéines présent à l'intérieur de toutes les cellules. Ce cytosquelette relie la membrane cellulaire aux molécules émettrices de signaux à l'intérieur de la cellule et peut se lier directement à certaines de ces cellules émettrices. La Dre Boggs vérifiera cette hypothèse en reconstituant de la PBM purifiée à l'intérieur de membranes modèles, afin de définir la structure de la PBM dans cet environnement. Puis, elle y ajoutera des protéines cytosquelettiques et émettrices purifiées pour voir si elles se fixent à la PBM à la surface d'une membrane et pour observer leurs interactions. Cette étude a pour but d'identifier les protéines associées à la PBM dans la myéline.

Joan Boggs, Ph. D.

Institut de recherche de l'Hôpital pour enfants malades, Université de Toronto

(Du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2011)

Interactions et domaines de signalisation des glycosphingolipides dans les oligodendrocytes et la myéline

La myéline, gaine lipidique (gras) qui entoure les fibres nerveuses, est essentielle à la propagation rapide des signaux émis le long de ces fibres. Elle comporte de nombreuses couches de cellules produites par les oligodendrocytes (OL). La myéline est détériorée par la sclérose en plaques (SP), et les OL adultes ne parviennent pas à la réparer complètement. Or, pour trouver des moyens de stimuler la production de nouvelle myéline par les OL autour des axones dénudés, nous devons mieux comprendre le processus de formation de cette substance et les facteurs qui le régulent. Pour y parvenir, il faudra déterminer les fonctions des protéines et des glycolipides (lipides liés à des glucides) myéliniques. Les glycolipides sont exposés à la surface externe de la cellule et peuvent se lier les uns aux autres dans les couches membranaires apposées. Nous croyons que ces liaisons déclenchent un signal qui est transmis à l'intérieur de la cellule. Certaines des protéines de la myéline sont impliquées dans la réception et la transmission de ces signaux et d'autres signaux régulateurs qui proviennent de l'extérieur des OL et des fibres nerveuses et qui traversent la membrane pour enfin atteindre les protéines à l'intérieur de la cellule. Ces protéines amplifient les signaux et régulent la formation de la myéline et d'autres fonctions cellulaires. Étant donné que la myéline est constituée de plusieurs couches membranaires, les interactions entre les protéines et les glycolipides dans les membranes apposées, qui sont en contact les unes avec les autres dans la gaine de myéline, peuvent aussi survenir et transmettre des signaux qui affectent l'intégrité de la myéline et des fibres nerveuses. Nous vérifions cette hypothèse à l'aide de membranes synthétiques renfermant des constituants de la myéline. On ajoute, par exemple, des glycolipides aux OL cultivés in vitro, afin d'imiter le signal émis lorsque deux surfaces membranaires entrent en contact. Nous nous intéressons à l'effet de ces membranes synthétiques sur le comportement des OL et sur les interactions entre les protéines membranaires et les protéines régulatrices présentes à l'intérieur de la cellule. Nous pourrions voir si les effets des molécules synthétiques portant ces glucides (sucres) sont similaires à ceux des molécules naturelles et si les premières peuvent stimuler ou inhiber la myélinisation lorsque des neurones sont exposés aux OL. Ces substances nous aideront à comprendre le fonctionnement des membranes de la myéline et peuvent également favoriser la remyélinisation.

Fiona Costello, M.D.

Université de Calgary

(Du 1^{er} avril 2007 au 31 mars 2009)

Comparaison des biomarqueurs structuraux de l'intégrité axonale dans la névrite optique : corrélations entre les résultats des potentiels évoqués visuels, de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et de la tomographie en cohérence optique

La névrite optique est répandue dans la SP, touchant 75 pour cent des patients. Les voies optiques s'avèrent un objet d'étude unique des effets de la SP, vu qu'elles permettent aux chercheurs d'observer la détérioration nerveuse directement dans l'oeil. L'image captée par l'oeil est transmise par le nerf optique aux centres de la vision 23 Société canadienne de la sclérose en plaques - SP Résumés de recherche 2007 dans le cerveau. Lorsque les axones (fibres nerveuses) de ce nerf sont détériorés par la SP, le nerf lui-même subit une détérioration.

Les axones forment la couche des fibres nerveuses rétiniennes (CFNR). Une nouvelle technique appelée tomographie en cohérence optique (TCO) peut mesurer l'épaisseur de cette couche et l'étendue de la déperdition axonale attribuable à la névrite optique. Le Dr Costello formule l'hypothèse suivante : si la détérioration des axones du nerf optique est la même que celle des axones du cerveau, la rétine pourrait ouvrir une fenêtre directe sur la détérioration axonale chez les personnes atteintes de SP. Les travaux du Dr Costello sur la TCO pourraient inciter les chercheurs à employer cette technique pour comprendre les mécanismes d'autorégénération du cerveau et évaluer l'efficacité des traitements contre la SP.

Samuel David, Ph. D.

Université McGill

(Du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2010)

Rôle des prostaglandines dans la pathogenèse de la l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE)

Nous avons découvert que quatre membres d'une grande famille d'enzymes, les phospholipases A₂ (PLA₂), ont des rôles différents dans les trois phases de l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE), modèle animal de la SP : le déclenchement de la maladie, son évolution et la survenue de rémissions. Cette découverte est attribuable au recours à un certain nombre de nouvelles substances qui bloquent sélectivement l'action des PLA₂. Les PLA₂ sont toutefois également connues pour leur fonction régulatrice dans la production des prostaglandines par deux enzymes : la cyclooxygénase-1 et la cyclooxygénase-2 (COX-1 et COX-2). Les prostaglandines ont des propriétés pro-inflammatoires ou des effets protecteurs, selon le type de récepteur auquel elles se lient. Il est étonnant de constater qu'aucun des nombreux récepteurs des prostaglandines ni leur rôle dans l'EAE ou la SP n'a été étudié jusqu'à maintenant. Je propose d'étendre notre recherche sur les PLA₂ à l'étude de l'expression et du rôle des diverses prostaglandines et de leurs récepteurs dans l'EAE. Une telle étude pourrait également fournir des informations importantes susceptibles de mener à l'élaboration de nouveaux traitements contre la SP.

Lillian DeBruin, Ph. D.

Université Wilfrid Laurier

(Du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2010)

Caractérisation moléculaire des radeaux (rafts) myéliniques au cours de la démyélinisation

La sclérose en plaques est une maladie invalidante qui se caractérise par la dégradation active de la gaine de myéline. Dans la membrane myélinique, des régions uniques ou microdomaines, tels des radeaux lipidiques, sont des entités fonctionnelles impliquées dans les processus visant à assurer l'élaboration et le maintien adéquats de la gaine de myéline. Nous postulons que les radeaux lipidiques subissent un remodelage durant la démyélinisation, qui altère la fonction des radeaux myéliniques. À l'aide d'un modèle animal de maladie démyélinisante spontanée, nous éliminerons la myéline des radeaux lipidiques, à diverses étapes de l'évolution de la maladie. L'identification des changements dans les protéines et les lipides des radeaux myéliniques nous permettra de repérer les voies fonctionnelles altérées. De telles données pourraient nous mettre sur la piste de nouvelles stratégies thérapeutiques en SP.

Katerina Dorovini-Zis, M.D.

Hôpital Général de Vancouver

(Du 1^{er} avril 2006 au 31 mars 2009)

Interactions entre les lymphocytes et les cellules endothéliales du cerveau humain dans les maladies du SNC à médiation immunitaire

Au cours de la SP, la barrière hématoencéphalique (BHE – sang-cerveau) perd de son étanchéité, laissant pénétrer des cellules immunitaires activées dans le système nerveux central. Les cellules endothéliales tapissent l'intérieur de tous les vaisseaux sanguins de l'organisme, y compris ceux de cette barrière. Étant donné que les cellules endothéliales de la BHE du cerveau sont les premières à entrer en contact avec les cellules immunitaires circulantes, la Dre Dorovini-Zis a tendance à croire que les interactions entre ces cellules jouent un rôle important dans la pathogenèse de la SP. Utilisant un modèle in vitro de BHE mis au point dans son laboratoire, la Dre Dorovini-Zis a découvert, lors d'une autre étude, que certains agents, tel l'oxyde nitrique, peut altérer la perméabilité de la BHE. La chercheuse tentera maintenant de voir si les cellules T sont activées par les cellules endothéliales au niveau de la BHE. Ces travaux pourraient ouvrir la voie à des traitements visant à rétablir la fonction normale des cellules endothéliales de la BHE chez les personnes atteintes de SP.

Alyson Fournier, Ph.D.

Institut neurologique de Montréal

(Du 1^{er} avril 2007 au 31 mars 2010)

Effets inhibiteurs des cellules immunitaires sur l'excroissance des neurites

La sclérose en plaques se caractérise par la démyélinisation et la détérioration des neurones, entraînées par l'infiltration de cellules immunitaires activées dans le système nerveux central. La permanence des troubles neurologiques dans cette maladie est attribuable, croit-on, à la présence d'axones sectionnés dans les lésions inflammatoires de SP et à l'incapacité des neurones de s'auto-régénérer. Les effets potentiels des cellules immunitaires sur la régénération neuronale demeurent méconnus. La Dre Fournier et son équipe ont montré que les cellules mononucléaires du sang périphérique, tels les lymphocytes T et les lymphocytes B, peuvent avoir un effet inhibiteur important sur l'excroissance des neurites. Des petits lymphocytes comme les lymphocytes T et les lymphocytes B peuvent influencer sur la régénération neuronale lorsqu'ils sont activés par divers stimuli. La poursuite de la recherche dans ce domaine permettra d'identifier les interactions immunocytes-neurones liées à l'inflammation du système nerveux central et pourrait aboutir à de nouveaux moyens de favoriser la régénération axonale dans la SP.

Sylvie Fournier, Ph. D.

Université McGill

(Du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2009)

Mécanismes pathogènes dans un modèle animal d'une maladie démyélinisante médiée par la cellule T CD8+

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire du système nerveux central (cerveau et moelle épinière) dans laquelle des cellules T du système immunitaire jouent un rôle important. Il existe deux grands types de cellules T : les CD4+ et les CD8+. Au fil des ans, les cellules T CD4 ont été à peu près les seules à être tenues responsables de la maladie. Or de récentes observations laissent supposer

que les cellules T CD8+ peuvent également intervenir dans le déclenchement et l'évolution de la SP. Les mécanismes permettant aux lymphocytes T CD8+ d'induire l'inflammation dans le système nerveux central des personnes atteintes de SP demeurent fort peu connus. Nous avons créé un modèle animal de maladie neurologique d'apparition spontanée semblable à la SP et avons montré que la maladie était causé par l'activation des lymphocytes CD8+ dans le tissu nerveux. Cette étude nous permettra d'élucider les mécanismes d'activation des lymphocytes T CD8+ à l'origine des lésions nerveuses. Ainsi, nous comprendrons mieux la SP et pourrons élaborer de nouveaux traitements contre cette maladie.

Jennifer Gommerman, Ph.D.

Université de Toronto

(Du 1^{er} avril 2007 au 31 mars 2010)

Évaluation du rôle de la voie de la lymphotoxine dans l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE)

Les lymphocytes sont des globules blancs (GB) qui combattent l'infection. Capables de reconnaître les envahisseurs étrangers (par exemple, un virus), certains d'entre eux peuvent se tourner par eux-mêmes contre des tissus de leur propre organisme et causer de l'inflammation. D'habitude, le système immunitaire assure le maintien de la tolérance de ces cellules, de sorte qu'elles n'aient pas de réaction autodéterminée. Mais lorsque cette tolérance n'existe plus, l'auto-immunité s'installe. Il est maintenant reconnu que les interactions entre les lymphocytes et certaines cellules accessoires spécialisées appelées cellules dendritiques, présentes dans le système nerveux central (SNC), jouent un grand rôle dans la propagation de l'inflammation et la progression de la maladie. Reste qu'on connaît peu de choses sur la nature de ces interactions. La Dre Gommerman s'intéresse présentement à la voie de la lymphotoxine (toxine jouant un rôle significatif dans la régulation de la fonction des cellules dendritiques). Ses travaux précédents ont révélé que les inhibiteurs de la voie de la lymphotoxine pouvaient freiner le processus pathologique dans divers modèles de laboratoire d'affections auto-immunes. Par exemple, ils se sont montrés capables de prévenir les poussées d'EAE (modèle animal de la SP) en induisant la tolérance des cellules T. La chercheuse compte étudier la voie de la lymphotoxine pour définir son rôle dans les événements cellulaires à l'origine de l'inflammation dans le SNC. À cette fin, elle utilisera un nouveau type de souris atteintes d'EAE, modifiées génétiquement pour développer une EAE spontanée ou provoquée. Elle sera ainsi en mesure de déterminer le sort des lymphocytes qui attaquent le SNC parallèlement aux inhibiteurs de la voie de la lymphotoxine.

Fabrizio Giuliani, M.D.

Université de l'Alberta

(Du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2010)

Rôle de l'inflammation dans le processus neurodégénératif de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques est couramment décrite comme une maladie inflammatoire du système nerveux central, caractérisée principalement par la détérioration de la myéline et des oligodendrocytes. Or on vient d'apprendre qu'elle avait une composante neurodégénérative importante qui entraîne des lésions neuronales et axonales. Dans la plupart des cas, il y a d'abord une forme cyclique marquée d'épisodes de troubles neurologiques suivis de rémissions cliniques partielles ou complètes. Au fil du temps, entre 50 et 70 pour cent des patients en arrivent à présenter une forme progressive de SP, caractérisée par une détérioration constante de la fonction

neurologique. Des données récentes suggèrent fortement que la dégénération axonale et neuronale sous-tend la permanence des incapacités. La cause de la détérioration des tissus dans la sclérose en plaques demeure mystérieuse, mais l'inflammation y est probablement pour quelque chose, étant donné la relation évidente entre le nombre de lésions axonales et le degré d'inflammation dans une lésion donnée. J'ai découvert que les cellules inflammatoires telles que les lymphocytes T sont capables de détruire les neurones humains in vitro. Le présent projet vise à définir entièrement le rôle de l'inflammation dans le processus neurodégénératif de la sclérose en plaques. Globalement, ces études ont pour but de contrer les processus neurodégénératifs de la SP et, ainsi, d'améliorer le pronostic de cette maladie.

David Haegert, M.D.

Université McGill

(Du 1^{er} avril 2007 au 31 mars 2009)

Sous-populations de CD4 dans la forme cyclique (poussées-rémissions) de SP : profils transcriptionnels et production de cytokines

Les cellules T CD4 jouent un rôle central dans le lancement de l'attaque auto-immune contre le cerveau et la moelle épinière dans la SP. Récemment, le Dr Haegert et ses collaborateurs ont découvert des anomalies de la régulation des cellules T CD4 dans la forme cyclique (poussées-rémissions) de SP. Ils ont également constaté que ces cellules prolifèrent dans le but de maintenir la taille de la population de cellules T CD4 naïves. Le Dr Haegert postule que les cellules T CD4 naïves sont partiellement activées chez certaines personnes présentant une forme cyclique (poussées-rémissions) de SP. Comparativement aux cellules T CD4 naïves des personnes en santé, celle des personnes atteintes de SP répondent plus facilement et plus distinctement aux signaux d'activation. Cette réponse anormale à divers signaux peut engendrer une autoréactivité qui pourrait expliquer pourquoi certaines personnes développent la SP, et d'autres pas. Pour étudier ce phénomène, le Dr Haegert se servira d'un microréseau d'ADN qui lui permettra de comparer l'expression génétique et la production de cytokines dans les cellules T CD4 naïves et les cellules T CD4 à mémoire prélevées sur des personnes atteintes de SP et des témoins. Une étude détaillée sur les cellules T CD4 naïves et les cellules T CD4 à mémoire pourrait permettre d'identifier des sous-groupes de personnes atteintes de SP cyclique, présentant des types d'expression génétique différents. Comme il est possible qu'un ou plusieurs de ces sous-groupes offre une réponse différentielle au traitement, les résultats pourraient permettre en bout de ligne de guider les cliniciens dans le choix du traitement à instituer contre la SP.

Tim Kennedy

Université McGill

(Du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2011)

Fonction de la nétrine dans l'élaboration des interactions entre l'axone et l'oligodendrocyte

Les oligodendrocytes fabriquent la myéline dans le système nerveux central (SNC), et leur nombre diminue dans les maladies démyélinisantes comme la sclérose en plaques. Nous avons découvert que la protéine appelée nétrine-1 régit la migration des précurseurs d'oligodendrocytes vers les axones chez le fœtus. Ces précurseurs doivent exprimer un récepteur pour la nétrine-1, le DCC, afin de répondre de manière appropriée. Nous avons également rapporté que la nétrine-1 et le DCC sont exprimés par les oligodendrocytes myélinisants dans le système nerveux adulte. Cette observation nous porte à penser qu'ils ont une fonction importante dans le cerveau adulte. À l'aide de cultures cellulaires, nous avons obtenu la preuve que l'organisation des sites d'ancrage spécialisés des

Résumés de recherche 2008

oligodendrocytes et des axones, appelés jonctions paranodales, sont profondément altérés en l'absence de la nétrine-1 et du DCC.

Notre projet a trois buts :

1. voir si la nétrine-1 et le DCC sont essentiels aux jonctions paranodales entre les oligodendrocytes et les axones dans le cerveau et la moelle épinière;
2. voir si la nétrine-1 et le DCC interviennent dans la remyélinisation;
3. identifier les protéines qui collaborent avec la nétrine-1 et le DCC aux jonctions paranodales axone-oligodendrocyte.

Ce projet vise à mieux comprendre les oligodendrocytes afin de trouver des moyens de promouvoir la remyélinisation.

Rashmi Kothary

Institut de recherche en santé d'Ottawa

(Du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2011)

Kinase liée aux intégrines et myélinisation du SNC

La sclérose en plaques est une maladie dans laquelle la gaine des fibres nerveuses (myéline) est détériorée par le système immunitaire. Elle peut entraîner des troubles de la coordination et une paralysie partielle. La gaine de myéline des axones est formée par l'oligodendrocyte qui doit subir de nombreuses transformations avant de pouvoir s'acquitter de sa tâche. Nous tenterons de comprendre les mécanismes moléculaires de ce processus. Nos travaux seront centrés sur les protéines appelées intégrines, présentes à la surface des oligodendrocytes. Ces protéines s'avèrent des médiatrices importantes des signaux bidirectionnels émis entre le milieu extracellulaire et la machinerie intracellulaire. Ces signaux indiqueront à l'oligodendrocyte, d'une part, le moment où il devra enrouler ses longs prolongements autour de l'axone pour le myéliniser et, d'autre part, la manière dont il devra de s'y prendre. La kinase liée aux intégrines (KLI) constitue un nœud signalitique important. Notre but est de déterminer le rôle des intégrines et de la KLI dans la myélinisation et de mettre au jour les voies de signalisation précises impliquées dans ce processus. Ce faisant, nous franchirions un premier grand pas vers l'élaboration de meilleurs traitements de la sclérose en plaques.

Alex MacKay et M.D. et David Li, M.D.

Université de la Colombie-Britannique

(Du 1^{er} avril 2004 au 31 mars 2007)

Série d'études in vivo sur le processus pathologique de la SP, intégrant les résultats de plusieurs techniques d'imagerie par résonance magnétique

Dans la SP, la détérioration de la myéline peut provoquer des poussées entraînant une perte temporaire ou permanente de la vision, des sensibilités, de la coordination et de la force musculaire. Grâce aux techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM), les chercheurs n'ont plus à attendre à l'autopsie pour étudier les modifications physiques et chimiques de la myéline chez les personnes atteintes de SP, car ils peuvent maintenant le faire chez des personnes vivantes. Les Drs MacKay et Li ont recours à diverses techniques de résonance magnétique (RM) pour déterminer le moment auquel survient la déperdition de myéline dans les lésions de SP. Grâce au soutien financier de la Société de la SP, ces chercheurs ont élaboré une technique de RM tirant profit de l'eau

contenue dans les couches de myéline pour générer une carte en très haute définition de cette substance. Leur nouvel appareil de spectroscopie par résonance magnétique produit également des images en deux dimensions d'une qualité sans précédent. Grâce à ces techniques de RM nouvelles et améliorées, les Drs MacKay et Li peuvent évaluer, au moyen d'un certain nombre de marqueurs, le niveau de déperdition et de régénération de la myéline ainsi que les modifications de la substance blanche d'apparence normale. En comparant les troubles cliniques aux modifications physiques et chimiques de la myéline, les chercheurs espèrent pouvoir identifier certains des facteurs qui contribuent à l'incapacité chez les personnes aux prises avec la SP.

Ross Mitchell, Ph.D.

Université de Calgary

(Du 1^{er} avril 2006 au 31 mars 2009)

Analyse de texture d'images d'IRM sensible à la myéline

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique de visualisation fiable des lésions de SP. Pourtant, elle permet rarement d'établir des liens clairs entre ces lésions et l'état clinique des patients. Malgré les progrès réalisés en imagerie médicale au cours des deux dernières décennies, l'interprétation des données de cette technologie demeurent quelque peu subjective. Au cours de la dernière période de subvention de la Société de la SP, le Dr Mitchell a élaboré un type inédit d'analyse de clichés d'IRM, soit l'analyse de texture d'image localisée multi-échelle. Il s'agit de la caractérisation de la composition localisée d'une image IRM, fournissant des indications sensibles et précises sur le niveau d'activité de la maladie. Le Dr Mitchell utilisera cette méthode d'analyse pour étudier les images IRM de volontaires non atteints de SP, afin d'élaborer des marqueurs de santé de la myéline dans le cerveau normal. Ces marqueurs pourront ensuite servir à mesurer les effets des nouveaux traitements sur le cerveau des personnes touchées par 25 Société canadienne de la sclérose en plaques - SP Résumés de recherche 2007 la SP. La technique d'analyse de texture utilisée par le Dr Mitchell devrait accroître le potentiel et l'efficacité des essais cliniques dans l'évaluation de nouveaux traitements.

Wayne Moore

Université de la Colombie-Britannique

(Du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2011)

Base pathologique de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans la sclérose en plaques

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique ultra sensible de détection des anomalies focales (plaques) dans la sclérose en plaques (SP). Ces dernières années, les études d'IRM ont permis de déceler de subtiles anomalies dans le cerveau et la moelle épinière, réparties sur une étendue plus grande que celle des anomalies observées auparavant. Il est possible que ce fait soit à la base de la progression de la maladie. On ignore encore quels changements dans le tissu cérébral occasionnent ces anomalies IRM diffuses. Néanmoins, nos travaux laissent supposer que seuls certains constituants moléculaires de la myéline ne sont pas suffisamment nombreux dans certaines régions, ce qui contraste avec les plaques, dont tous les constituants de la myéline ont disparu. Les appareils d'IRM dont le champ d'intensité est élevé donnent des images plus précises que ceux des générations précédentes. Notre projet nous permettra d'examiner les clichés de tissu cérébral fournis par un appareil d'IRM à haut champ magnétique, de définir les changements histologiques (tissu) dans les zones d'altération, de déterminer le rôle de ces changements dans la formation de nouvelles plaques ainsi que leur responsabilité éventuelle dans l'apparition des subtils changements mis en évidence par

l'IRM. Ces zones seront étudiées quant à la déperdition des divers constituants de la myéline, la détérioration axonale et la perte d'intégrité des vaisseaux sanguins. Ces travaux permettront de mieux comprendre comment et où se forment les plaques de SP et d'identifier les facteurs de progression de la maladie.

Mario Moscarello, Ph. D.

Hôpital pour enfants malades

(Du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2010)

Démyélinisation et remyélinisation dans la SP : rôle de la vitamine B₁₂ et de la méthylation

La sclérose en plaques (SP) est la maladie démyélinisante du cerveau humain la plus répandue. La démyélinisation implique l'altération de la myéline (gaine lipidique des fibres nerveuses, essentielle à la fonction nerveuse). Notre projet a pour but de comprendre les changements qui précèdent l'apparition de la SP. Ces travaux ne peuvent être effectués que sur des modèles animaux, mais leurs résultats peuvent être étendus aux personnes atteintes de SP. Nous avons déjà montré que les changements dans une des principales protéines myéliniques, la protéine basique de la myéline, étaient associés à la cessation des interactions au sein de la myéline. Ces changements ont été attribués à une molécule appelée peptidylarginine déiminase (PAD). Notre projet de recherche est basé sur l'hypothèse voulant que la PAD entraîne des lésions cellulaires cérébrales chez les personnes atteintes de SP. Si les effets de la PAD dans le cerveau ne sont pas surveillés, des altérations peuvent survenir et provoquer la détérioration et la destruction des cellules. La fonction de la PAD représente donc de nouvelles cibles potentielles pour le traitement médicamenteux de la SP. Nous étudions une molécule, le 2-chloracétamidine (2CA), qui altère la fonction de la PAD dans nos modèles animaux. L'association de la vitamine B₁₂ avec la 2CA a favorisé la réparation de la myéline et atténué les signes cliniques de SP d'une manière très significative, comparativement à la monothérapie par le 2CA. Nos travaux montrent que l'ajout de vitamine B₁₂ au traitement de la SP devrait être envisagé.

Alan Peterson, Ph.D.

Hôpital Royal Victoria

(Du 1^{er} avril 2007 au 31 mars 2009)

Régulation du génome de l'oligodendrocyte

Le processus de formation de la myéline comprend l'expression génétique de la protéine basique de la myéline (PBM), constituant essentiel de la gaine myélinique. Le Dr Peterson et ses collaborateurs ont localisé les interrupteurs génétiques régissant l'expression génétique de la myéline. Ils tentent maintenant de définir les fonctions individuelles et collectives de ces interrupteurs au moyen de gènes de synthèse exprimés chez les souris. L'équipe a découvert que les cellules qui réparent la myéline dans le cerveau mature tirent profit de certaines étapes du processus régulateur, spécifiques au processus de réparation. L'équipe espère que ses travaux permettront d'identifier les interrupteurs génétiques en cause et les facteurs qu'ils mettent à contribution, déterminant ainsi les besoins particuliers des cellules remyélinisantes.

Christopher Power, M.D.

Université de l'Alberta

(Du 1^{er} avril 2007 au 31 mars 2009)

Interactions pathogènes entre les rétroéléments et la neuroinflammation chez les personnes atteintes de SP

Selon les estimations, le génome humain comprendrait de 5 à 10 pour cent de virus, appelés rétrovirus, qui s'y sont intégrés au cours de millions d'années d'évolution. Dans des travaux antérieurs, le Dr Power et ses collaborateurs ont montré que l'activité du gène du rétrovirus endogène humain (RVEH) était accrue dans les cellules gliales humaines. De plus, la syncytine-1, enveloppe protéinique fabriquée par le RVEH, serait surrégulée dans les cellules gliales des lésions démyélinisantes aiguës chez les personnes atteintes de SP. Ainsi, l'expression du gène du RVEH dans le système nerveux central de ces personnes contribue à activer le système immunitaire et à favoriser la détérioration de la myéline. Le Dr Power prévoit dénombrer les divers rétrovirus chez les personnes atteintes de SP. Son but à long terme est d'évaluer le rôle potentiel de ces rétrovirus dans l'évolution de la SP. Il a aussi créé une nouvelle souris transgénique porteuse de rétrovirus, qui lui servira de modèle dans l'étude des lésions de la myéline et des effets des nouveaux traitements de la SP.

Alexandre Prat, M.D., Ph.D.

Université de Montréal

(Du 1^{er} avril 2006 au 31 mars 2009)

Origine, régulation et fonction des cellules dendritiques périvasculaires du cerveau dans la SP

Les cellules dendritiques (CD) ont un rôle pivot : elles activent les cellules T dans la réponse immunitaire. Plusieurs chercheurs ont découvert que les CD de la barrière hémato-encéphalique (BHE – sang-cerveau) participent de manière importante à la formation des lésions dans l'EAE (encéphalomyélite allergique expérimentale), modèle animal de SP. Le Dr Pratt tente de voir si les cellules endothéliales de la BHE (qu'il appelle « eDC » – endothelial dendritic cells) fabriquent des cellules messagères (en l'occurrence, des cytokines) qui influent sur le développement des cellules dendritiques. Il prévoit examiner la possibilité pour les eDC de déclencher l'activation ou la désactivation de divers types de cellules T qui pourraient être présentes dans les lésions de SP. Son but est de découvrir les mécanismes de formation des eDC et de voir si ces cellules favorisent ou contrent la détérioration provoquée par les cellules T au cours de la SP. Pour faciliter sa recherche, le Dr Prat aura recours au modèle de BHE humaine qu'il a créé et à des échantillons de tissus cérébraux de personnes atteintes de SP, provenant de son imposante banque de tissus.

Alexandre Prat, M.D.

Université de Montréal

(Du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2011)

Nouvelles molécules d'adhésion de la barrière hémato-encéphalique régulant l'inflammation du SNC

Les cellules immunitaires circulant dans le sang se rendent dans des sites d'inflammation où elles déclenchent et maintiennent des réponses immunitaires spécifiques des tissus. D'habitude, elles ne pénètrent pas facilement dans le cerveau protégé par la barrière hémato-encéphalique (BHE, sang-cerveau). Mais dans la sclérose en plaques, maladie du système nerveux central (SNC), un grand

nombre de cellules immunitaires, les lymphocytes Th1 et les Th17, s'infiltrant dans le cerveau par la BHE et en détériorent ultimement les tissus. Le passage dans le cerveau des cellules immunitaires circulantes dépend de nombreux facteurs dont l'intervention de molécules d'adhésion cellulaire (MAC) qui permettent aux cellules immunitaires d'adhérer à la BHE et d'y faire des brèches. Nous avons identifié une molécule d'adhésion cellulaire spécifique de leucocyte activé (ALCAM - Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule). Il s'agit d'une nouvelle molécule d'adhésion cellulaire exprimée par les cellules endothéliales de la BHE, qui, selon nos observations, joue un rôle critique dans la migration des cellules immunitaires dans le SNC. C'est pourquoi l'ALCAM constitue une cible attrayante pour les nouveaux traitements de la SP. Notre étude sera centrée sur cette voie nouvellement découverte, empruntée par les cellules immunitaires pour pénétrer dans le cerveau, et sur son rôle dans la formation des lésions de SP.

Stéphane Richard, Ph.D.

Institut de recherche Lady Davis Hôpital Général Juif

(Du 1^{er} avril 2006 au 31 mars 2009)

Rôle des protéines « quaking » dans la physiologie de l'oligodendrocyte et la myélinisation

L'un des modèles animaux de la SP utilisés en laboratoire porte le nom de « quaking viable mouse – qk(v) » (souris trembleuse). Ce nom provient du fait que ces souris présentent des tremblements caractéristiques, peu de temps après leur naissance. Ces tremblements chez les souris portant des protéines quaking défectueuses est attribuable à une démyélinisation, et en font un modèle important pour la recherche sur la SP. La démyélinisation provient de l'incapacité de la souris qk(v) de produire des oligodendrocytes matures. Une anomalie génétique empêche l'expression d'un type de protéine de liaison de l'ARN chez la souris qk(v). Par conséquent, ce modèle animal permet aux chercheurs de relier les protéines de liaison de l'ARN aux anomalies associées au développement des oligodendrocytes et à la myélinisation. À la suite de leur dernière subvention de la Société de la SP, le Dr Richard et ses collaborateurs ont examiné le rôle des protéines quaking dans le développement de l'oligodendrocyte. Une étude récente a montré que deux protéines quaking peuvent provoquer la différenciation et la maturation des oligodendrocytes. Ceux-ci peuvent provenir de cellules mères (précurseurs) du cerveau ainsi que d'oligodendrocytes immatures issus de cultures cellulaires. On espère que ces travaux puissent fournir un moyen de réparer la myéline en stimulant la fonction des protéines quaking.

Charles Tator, M.D., Ph.D.

Université de Toronto

(Du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2010)

Cellules souches neuronales ou précurseurs neuronaux pour favoriser la remyélinisation et le rétablissement des patients dans la sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SP) est la maladie du système nerveux central la plus répandue chez les jeunes adultes. Elle se caractérise par l'attaque erronée du système immunitaire contre la gaine isolante (myéline) des fibres nerveuses (axones), entraînant l'altération de cette substance et de la fonction neurologique. À l'heure actuelle, les traitements de la SP ne sont que partiellement efficaces pour la plupart des patients. Une nouvelle approche s'avère toutefois prometteuse. Elle consiste à transplanter des cellules productrices de myéline (oligodendrocytes) afin de stimuler la remyélinisation et la neuroprotection. Nous proposons d'améliorer le rétablissement fonctionnel

dans deux modèles murins (souris) expérimentaux par la transplantation de cellules souches neuronales dérivées de la zone périventriculaire de la moelle épinière adulte. Ces modèles présentent une démyélinisation focale produite par une substance chimique (bromure d'éthidium) et une irradiation par rayons X (X-EB) et l'encéphalomyélite allergique expérimentale chronique accompagnée de poussées. Nos travaux antérieurs ont révélé que les cellules souches neuronales sont multipotentes, qu'elles génèrent une grande quantité de précurseurs d'oligodendrocytes et que ces cellules remyélinisent les axones tant dans le modèle X-EB que dans celui de la souris trembleuse (quaking) dont la moelle épinière est démyélinisée. Le présent projet vise à pousser l'étude plus loin par l'examen du processus de rétablissement fonctionnel et des mécanismes d'action enclenchés par la transplantation de cellules souches neuronales dans ces deux modèles animaux. À cette fin, nous effectuerons sur les sujets une ponction lombaire minimalement invasive. Les connaissances tirées de cette étude sur la stimulation de la réparation des lésions et de la remyélinisation accroîtront les possibilités d'élaborer des traitements efficaces contre la SP.

Anthony Traboulsee, M.D.

Université de la Colombie-Britannique

(Du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2010)

Pseudo-atrophie du cerveau dans la sclérose en plaques

Malgré toute la recherche effectuée sur la SP, la relation entre la dégénérescence des tissus et l'incapacité clinique demeure méconnue. On en sait également très peu sur la corrélation entre les biomarqueurs IRM et les signes cliniques observés. C'est pourquoi la précision et l'exactitude revêtent une grande importance dans l'évaluation des traitements et l'étude des facteurs de confusion, telles la pseudo-atrophie cérébrale et l'état d'hydratation du cerveau, qu'il nous faut comprendre. De tels renseignements donneraient lieu à des essais cliniques mieux conçus et à l'élaboration de nouveaux traitements efficaces contre la SP. Le Canada compte un grand nombre de personnes atteintes de sclérose en plaques, qui attendent de profiter des résultats de l'étude proposée. Celle-ci devrait éclairer abondamment les mécanismes par lesquels l'absorption de liquides et les médicaments affectent le capital hydrique (eau) du cerveau ainsi que les effets de ce capital sur les mesures RM utilisées pour l'élaboration et le suivi des nouveaux traitements. Les données recueillies serviront directement aux cliniciens et aux chercheurs qui effectuent un suivi quantitatif de la progression de la SP et évaluent l'efficacité des traitements au moyen de l'IRM. Les cliniciens chercheurs peuvent utiliser ces informations pour modifier leurs protocoles d'IRM de manière à atténuer les facteurs de confusion dans leurs études. Les connaissances acquises grâce à ce projet aideront également les chercheurs à interpréter les résultats des essais sur les traitements, en particulier ceux qui influent sur le capital hydrique du cerveau.

Luc Vallières, Ph. D.

Université Laval

(Du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2011)

Régulation des macrophages dans un modèle animal de sclérose en plaques

La sclérose en plaques est la principale cause d'incapacité neurologique chez les jeunes adultes. On croit que les cellules du système immunitaire appelées macrophages jouent un rôle essentiel dans le déclenchement de cette maladie. Contrer leur action semble une stratégie thérapeutique prometteuse, mais la mise au point d'un inhibiteur efficace qui n'entraînerait pas d'effets secondaires importants s'est avérée problématique, à ce jour. Notre but à long terme est d'élucider les

mécanismes régissant l'activité des macrophages et, ainsi, d'aider à l'élaboration rationnelle d'immunomodulateurs plus sûrs et plus efficaces. Ce projet nous permettra de vérifier l'hypothèse selon laquelle une molécule signalante nouvellement découverte, appelée GPR84, interviendrait dans l'activation des macrophages et la propagation de la réponse inflammatoire dans tout le cerveau et la moelle épinière des modèles animaux de sclérose en plaques. Nous espérons que la GPR84 constituera une cible de choix pour une nouvelle classe d'anti-inflammatoires destinés au traitement des maladies neuro-inflammatoires. De tels agents pourraient s'avérer plus sélectifs et moins risqués que les immunosuppresseurs à large spectre d'usage courant.

Peter van den Elzen, M.D.

Université de la Colombie-Britannique

(Du 1^{er} avril 2007 au 31 mars 2009)

Auto-immunité envers les lipides de la myéline : apolipoprotéines, cellules T et cellules B

La SP entraîne la détérioration de la gaine de myéline, substance lipidique qui entoure les fibres nerveuses dans le cerveau et la moelle épinière. La myéline est composée en grande partie de lipides (gras), soit dans une proportion de 70 pour cent. On attribue sa détérioration dans la SP à une réaction aberrante du système immunitaire qui s'attaque par erreur à cette substance. Ce phénomène demeure inexplicé. À la coordination de l'attaque se trouvent les cellules T, qui reconnaissent les constituants de la myéline que lui présentent les cellules présentatrices d'antigène (CPA) spécialisées. Bien que les connaissances sur les mécanismes par lesquels les cellules T reconnaissent les constituants protéiniques de la myéline se soient considérablement approfondies, on a récemment découvert que les lipides, tout comme les protéines, peuvent être ciblés par les cellules T. Au cours d'études antérieures, le Dr van den Elzen et ses collaborateurs ont montré que les antigènes des lipides présentés par les CPA sont liés aux cellules T réactives aux lipides par les molécules CD1. Les apolipoprotéines, médiatrices du transport des lipides, interviennent dans ce processus. Des travaux récents effectués par ces chercheurs révèlent que l'apolipoprotéine E se lie aux antigènes des lipides et les transporte dans les compartiments endosomaux contenant la molécule CD1 des CPA. On croyait jusqu'ici que son rôle se limitait au transport et au métabolisme du cholestérol. Le Dr van den Elzen prévoit étudier les réponses immunitaires aux constituants lipidiques de la gaine de myéline, qui semblent jouer un rôle important dans la reconnaissance globale de la myéline par le système immunitaire. L'établissement du lien entre l'apolipoprotéine E et la reconnaissance des lipides par le système immunitaire nous aiderait fort probablement à mieux comprendre les mécanismes de l'attaque immunitaire contre la gaine de myéline. Les médicaments et les traitements dans ce domaine, tels les hypocholestérolémiants, s'avèrent très prometteurs. On pourrait aussi considérer des thérapies visant la modulation des gras alimentaires ou encore des approches importantes pour toutes les personnes aux prises avec la SP.

V. Wee Yong, Ph.D.

Université de Calgary

(Du 1^{er} avril 2007 au 31 mars 2010)

Micro-environnement de la remyélinisation : MPM, matrice extracellulaire et inflammation

L'un des principaux objectifs de la recherche en SP est de trouver des moyens de stimuler les mécanismes de réparation de l'organisme pour induire la remyélinisation. Or, des travaux de recherche approfondis seront nécessaires pour comprendre les obstacles à la remyélinisation complète dans la SP. Le Dr Yong et ses collaborateurs postulent que le micro-environnement des

Résumés de recherche 2008

lésions de SP contient des molécules qui entravent le processus de réparation et, plus précisément, que la présence de molécules de la matrice extracellulaire (MME) retarde la remyélinisation. Le Dr Yong tentera de voir si l'utilisation de métalloprotéinases matricielles (MPM), connues pour leur rôle dans la régulation physiologique de la biologie des MME, permettra d'éliminer les MME et de laisser libre cours au processus de réparation naturel. Ces travaux aboutiront à une meilleure compréhension du processus de réparation de la myéline et, peut-être, à la mise au point de nouveaux médicaments favorisant la remyélinisation dans la SP.

RECHERCHE CLINIQUE ET SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION

Brenda Banwell, M.D.

Hôpital pour enfants malades

(Du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2010)

Corrélats cliniques et de neuro-imagerie dans l'altération cognitive chez les enfants et les adolescents atteints de SP

La sclérose en plaques (SP) peut se manifester chez l'enfant. Les troubles cognitifs et une diminution de la performance scolaire se sont révélés des symptômes importants de la SP pédiatrique. Nul ne sait cependant si la probabilité d'apparition de déficits cognitifs et leur gravité augmentent au fil du temps, ni si les déficits sont influencés par la présence de nouvelles zones de détérioration (lésions) mises en évidence par l'IRM ou la diminution du volume du cerveau ou la détérioration de ses structures (laissant supposer que la maladie a un aspect dégénératif). On se demande toujours si l'altération cognitive est influencée par 1) l'âge du sujet au moment de la première manifestation de la maladie, 2) la fréquence des poussées de SP ou 3) l'apparition d'incapacités physiques. Nous procéderons à des évaluations détaillées de la fonction cognitive et à des analyses du volume des lésions de SP, du volume du cerveau et de l'intégrité structurale de certaines voies cérébrales, à partir de clichés d'IRM. L'étude sera menée auprès de 30 enfants atteints de SP et de 30 témoins (non atteints de cette maladie) appariés selon l'âge. Les examens seront répétés 12 mois plus tard afin de voir si l'état des jeunes atteints de SP se dégrade au fil du temps. Nos travaux fourniront des renseignements dont nous avons un urgent besoin pour les futures études visant à améliorer le pronostic cognitif des enfants atteints de SP. La diminution du volume du cerveau ou la détérioration de ses structures, mises en évidence par l'IRM, chez les très jeunes enfants atteints de SP nourrirait les inquiétudes émergentes quant à la survenue précoce de l'aspect dégénératif de cette maladie. En outre, de telles informations favoriseraient l'élaboration de médicaments neuroprotecteurs, ce qui constituerait un immense progrès sur le plan thérapeutique pour toutes les personnes atteintes de SP.

Daria Trojan, Ph.D.

Université McGill

(Du 1^{er} avril 2007 au 31 mars 2009)

Troubles du sommeil dans la SP : association à la fatigue, la somnolence et la qualité de vie

Une grande majorité de personnes touchées par la sclérose en plaques éprouvent de la fatigue, symptôme souvent considéré comme le plus invalidant. Lors d'études précédentes, la Dre Trojan et son équipe ont découvert que la fatigue était associée à la piètre qualité du sommeil des personnes atteintes de SP. La Dre Trojan compte évaluer la qualité du sommeil et les troubles du sommeil, voir s'il existe un lien entre la fatigue et les résultats des études sur le sommeil, examiner les relations entre ces résultats, d'une part, et la somnolence diurne et la qualité de vie, d'autre part, et enfin, voir si un questionnaire sur la qualité du sommeil peut prédire avec justesse les résultats d'études sur le sommeil chez les personnes atteintes de SP. Ces travaux réuniront 60 personnes atteintes de SP et 30 témoins non atteints de cette maladie. Tous seront évalués par un médecin, passeront une nuit en laboratoire pour l'étude de leur sommeil, suivie d'une évaluation de leur somnolence, devront se prêter à des prises de sang dans le but de mesurer certains facteurs immunologiques et hormonaux et répondront à un questionnaire sur la fatigue, la qualité de leur sommeil, la somnolence, le syndrome des jambes sans repos, la dépression, le stress et la qualité de vie. La Dre Trojan croit que

cette étude permettra d'en apprendre davantage sur les troubles du sommeil dans la SP, ainsi que sur leurs répercussions sur les symptômes cliniques des personnes atteintes de cette maladie. Il se pourrait aussi qu'elle parvienne à dresser un questionnaire facile à administrer sur les troubles du sommeil dans la SP.

Lisa Walker, Ph.D.

L'Hôpital d'Ottawa

(Du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2010)

Nouvel essai clinique visant à évaluer le traitement de l'information chez les personnes atteintes de SP : les examens automatisés du traitement de l'information

Les personnes atteintes de SP parlent souvent des répercussions de cette maladie sur leur aptitude à la pensée. Elles mentionnent, en particulier, qu'elles sont plus « lentes » dans ce domaine ou qu'elles ont de la difficulté à traiter l'information aussi rapidement qu'avant. Malheureusement, l'évaluation clinique de la vitesse du traitement de l'information est entravée par le nombre relativement restreint de tests neuropsychologiques capables de mesurer efficacement cet aspect de la fonction cognitive. Selon leurs résultats préliminaires, de nouveaux tests automatisés (Computerized Tests of Information Processing) seraient très prometteurs dans la détection d'un ralentissement dans le traitement de l'information. L'un des objectifs de l'étude actuelle est de voir si ces nouveaux tests peuvent évaluer les déficits cognitifs plus efficacement que les tests neuropsychologiques traditionnels. Son but premier est toutefois de mesurer la capacité de ces nouveaux tests à déceler les déficits cognitifs dès la première évaluation des patients. Elle vise aussi à voir si ces tests peuvent permettre de suivre les effets progressifs de la SP sur une période de trois ans. On s'attend à ce que les résultats de ces travaux permettent aux cliniciens de mieux déceler les effets cognitifs de la SP et de mieux évaluer les effets de divers types de médicaments sur l'accélération du traitement de l'information.

SUBVENTIONS DE LA FONDATION

D^{rs} Brenda Banwell, Hôpital pour enfants malades,
Douglas Arnold, Institut neurologique de Montréal,
Amit Bar-Or, Institut neurologique de Montréal,
A. Dessa Sadovnick, Université de la Colombie-Britannique
4 300 000 \$

Développement de la SP chez l'enfant : étude prospective sur les caractéristiques des enfants du Canada présentant un syndrome clinique isolé démyélinisant, du point de vue de l'épidémiologie clinique, de la pathobiologie et de la neuro-imagerie

Ce projet canadien innovateur portera sur les enfants ayant présenté un premier épisode de troubles neurologiques évocateurs de la SP, appelé syndrome clinique isolé (SCI). Prévus pour cinq ans, l'étude prospective sur la sclérose en plaques pédiatrique mettra à contribution 22 centres de recherche du Canada, établis à Victoria, Vancouver, Edmonton, Calgary, Saskatoon, Winnipeg, London, Hamilton, Windsor, Toronto, Kingston, Ottawa, Sherbrooke, Montréal, Saint-Jean, Halifax et St. John's. Ces travaux sont rendus possibles grâce à la création du réseau canadien pour les maladies démyélinisantes pédiatriques, regroupant de nombreux médecins et scientifiques. Les chercheurs tenteront de répondre à deux questions importantes :

- Quelle est la cause de la SP? En étudiant les enfants chez qui la SP est sur le point de se manifester, sur le plan biologique, les chercheurs espèrent identifier les principaux facteurs à l'origine de la maladie, soit les tout premiers événements pathobiologiques associés à la SP.
- Quel est le taux de risque de développer la SP après une première présentation du SCI ?

En suivant étroitement des enfants ayant subi un premier épisode de troubles neurologiques (SCI), les chercheurs espèrent comprendre pourquoi certains en restent là, tandis que d'autres subissent plusieurs « poussées » qui mènent au diagnostic de SP. L'étude porte sur trois grands domaines : l'épidémiologie clinique et génétique, la pathobiologie et la neuro-imagerie.

- Épidémiologie clinique et génétique – Pour identifier les signes précurseurs de la SP, les chercheurs définiront les caractéristiques d'épidémiologie clinique, démographique et génétique des enfants présentant un SCI et de ceux qui sont en voie de développer la SP. À l'heure actuelle, ces signes chez l'enfant demeurent inconnus.
- Pathobiologie – Pour élucider les premiers événements immunitaires survenant lors de la « première poussée » (SCI), les chercheurs tenteront d'identifier les déclencheurs et les premières cibles de la réponse immunitaire.
- Neuro-imagerie – L'imagerie par résonance magnétique (IRM) s'avère utile dans le processus diagnostique de la SP et l'évaluation du risque de développer la SP chez l'adulte, suite à un premier épisode de démyélinisation. En étudiant les résultats de l'IRM des jeunes participants à l'étude, les chercheurs pourront élaborer des critères IRM de diagnostic de la SP pédiatrique et voir si certaines données de l'IRM laissent présager la SP chez les jeunes qui présentent un SCI. Grâce à de nouvelles techniques d'IRM, ils pourront aussi voir s'il existe des différences fondamentales entre les régions cérébrales myélinisées des enfants présentant un seul épisode de démyélinisation et celles des jeunes qui finissent par développer une SP clinique certaine.

D^{rs} George Ebers, Université d'Oxford, Dessa Sadovnick, Université de la Colombie-Britannique, Julian Knight, Université d'Oxford, et Alexandre Montpetit, Université McGill
4 453 477 \$

Génétique moléculaire de la sclérose en plaques

Cette proposition de recherche a été rendue possible grâce aux études auxquelles ont collaboré les membres du Réseau canadien de cliniques de SP qui en ont assuré la conception, la direction et la cohérence. Depuis la publication des résultats de la première étude réalisée par ce Réseau, en 1982 (1), le groupe n'a cessé de croître. Depuis 1993, le réseau des cliniques de SP collaborent à l'Étude coopérative canadienne sur la susceptibilité génétique à la SP (ÉCCSGSP), financée par la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP de la Société canadienne de la SP. À chaque renouvellement de subvention pour cette étude, nous avons pu rendre compte de résultats non seulement uniques, mais également tributaires du volume grandissant de la base de données et du bassin de familles multigénérationnelles du Canada.

L'ÉCCSGSP dispose de la plus grande base de données longitudinale du monde sur la SP, données tirées d'études basées sur des populations. Elle compte près de 30 000 patients canadiens. Une bonne partie de nos renseignements sur la génétique et l'épidémiologie génétique de la SP proviennent de cette étude. Les auteurs ont mis à profit l'envergure de la banque, les données recueillies sur les populations et les vérifications pertinentes pour mener des enquêtes qui n'auraient pas été possibles autrement. Celles-ci ont porté sur des personnes adoptées, des demi-frères et des demi-sœurs, des conjoints, des descendants de couples consanguins et des jumeaux, ainsi que sur la migration intrafamiliale, l'ordre de naissance et le risque d'avoir la SP pour les descendants de couples formés d'une personne vulnérable à la SP et d'une personne non sensible à cette maladie. Nombre de ces études n'ont pas d'équivalent dans aucune autre maladie auto-immune ni même dans les maladies chroniques plus prévalentes.

La banque d'ADN contenant plus de 15 000 échantillons issus de près de 2 500 familles dont plusieurs membres sont touchés par la sclérose en plaques est de loin la plus imposante du monde et dépasse largement les ressources mises en commun par le Consortium international, qui regroupe de nombreux centres de recherche. En outre, l'intégration de données génétiques et d'épidémiologie génétique est unique en ce qui concerne les traits humains complexes.

La dernière phase de l'ÉCCSGSP nous a appris plusieurs choses importantes :

1. L'incidence de la SP au Canada s'accroît. Elle est principalement attribuable à une augmentation du nombre de femmes atteintes de cette maladie.
2. Le mode de transmission de la susceptibilité génétique à la SP a été étudié en profondeur et ne semble pas correspondre à l'idée très répandue voulant que le risque d'avoir la SP soit lié à plusieurs petits gènes. Il appert maintenant que la complexité de la transmission génétique tourne autour de la région du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), dont l'importance est connue depuis de nombreuses années.

Un nouvel élément ressort toutefois : la susceptibilité génétique provient en grande partie, sinon entièrement, de cette région du CMH. On a mis beaucoup de temps à comprendre cela parce que les interactions dans cette région se sont révélées incroyablement complexes et qu'il nous a fallu les ressources de l'ÉCCSGSP pour en connaître le détail.

1. De plus, il a été possible d'identifier pour la première fois un gène qui influe sur l'évolution de la maladie.

Cette découverte est d'une énorme importance pratique dans l'identification des personnes vulnérables et dans l'établissement de cibles thérapeutiques pour le traitement de la SP.

2. Enfin, une attention considérable a été portée à l'environnement et à la découverte que la mère biologique a une influence critique sur le risque de sa progéniture d'avoir la SP. Il semble donc maintenant que ce risque dépend d'une interaction gène-environnement par le milieu intra-utérin. Il se peut également qu'il soit attribuable aux gènes de la mère et à ceux de sa descendance.

La présente demande de subvention concerne la phase « génétique moléculaire » de l'ÉCCSGSP. Nous nous proposons de scruter la base sous-jacente de la susceptibilité génétique à la SP et de l'évolution de la maladie. L'ADN présent dans la petite zone de susceptibilité connue doit être séquencé chez plusieurs patients, étant donné qu'il semble probable que la susceptibilité soit déterminée par une interaction entre le gène DRB1 et ses segments régulateurs. Ces travaux exigeront toutes les ressources de l'ÉCCSGSP et le maintien de l'excellente collaboration des cliniques de SP du Canada.

L'envergure du projet, les ressources cliniques et familiales ainsi que l'intégration d'études d'épidémiologie génétique (présentement en cours dans la phase 5 et faisant l'objet d'une subvention indépendante de celle-ci par la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP de la Société canadienne de la SP) aux études de génétique moléculaire (objet de la présente demande) s'avèrent des outils puissants, uniques au monde. Les demandeurs ont la vive impression qu'ils amorcent le dernier droit vers la découverte des causes sous-jacentes de la sclérose en plaques.

Drs Mark Freedman et Harold Atkins, Hôpital d'Ottawa

2 419 701 \$

Résultats à long terme d'un traitement immunoablatif et d'une greffe de moelle osseuse autologue dans la sclérose en plaques au pronostic sombre

On croit que la SP est une maladie dans laquelle le système immunitaire attaque certaines composantes du système nerveux central de son propre organisme, entraînant à la longue des lésions permanentes dans le cerveau et la moelle épinière. L'accumulation des lésions provoque les incapacités observées chez les personnes touchées par cette maladie. Les Drs Mark Freedman et Harold Atkins posent comme hypothèse que l'élimination du système immunitaire dérégulé stoppera toute future détérioration du système nerveux central. On peut provoquer la création d'un système immunitaire neuf par la transplantation de cellules souches purifiées. Les chercheurs ont traité quinze patients jusqu'à maintenant au moyen de doses élevées de médicaments chimiothérapeutiques et antibiotiques pour éradiquer le système immunitaire défectueux. Les cellules souches prélevées sur les patients avant le début de la chimiothérapie, ont été purifiées, puis réinjectées à ces derniers. À l'instar des patients soumis à une greffe de moelle osseuse pour traiter une leucémie, les personnes atteintes de SP subissent les importants effets secondaires de la chimiothérapie, mais s'en remettent en général dans les trois mois suivant le traitement. La première greffe a eu lieu il y a plus de cinq ans. Aucun patient n'a eu de poussée après cette intervention, et la plupart ont conservé ou amélioré leurs capacités de départ. Ces résultats étayent l'hypothèse selon laquelle l'aggravation inexorable des incapacités chez les personnes atteintes de SP peut être stoppée. Les chercheurs étudient en profondeur les modifications des structures cérébrales, à l'aide d'examens IRM répétés. D'autres analyses de laboratoire portent sur les changements dans le système immunitaire associés aux résultats de l'IRM. Les Drs Freedman et Atkins s'intéressent particulièrement aux patients dont l'état s'est amélioré suite à la greffe de moelle osseuse. Ces travaux, soutenus par une nouvelle subvention de la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP, leur permettront de mettre au jour les mécanismes associés à cette amélioration.

Dre Luanne Metz
Université de Calgary
4 047 255 \$

Étude aléatoire, à double insu, comparative avec placebo, de phase III sur la minocycline dans le syndrome clinique isolé (SCI)

La sclérose en plaques est une maladie grave et coûteuse, et les traitements actuels ne sont pas totalement efficaces, ne sont que modérément bien tolérés, nécessitent de fréquentes injections et coûtent très cher. Or on sait maintenant que le traitement de cette maladie aux stades précoces, voire après un premier événement démyélinisant, alors même que le diagnostic n'est pas encore confirmé, peut s'avérer le meilleur moyen de prévenir les lésions cérébrales et l'incapacité qu'elles entraînent. À l'heure actuelle, les traitements ne retardent pas beaucoup la survenue d'un deuxième épisode de troubles neurologiques.

La minocycline, antibiotique oral peu coûteux et bien toléré, est employé fréquemment dans le traitement de l'acné chronique. Des études antérieures de la Dre Metz et de son équipe ont montré que ce médicament pouvait reporter l'apparition de la maladie et en diminuer la gravité, dans un modèle animal de SP. Par ailleurs, la minocycline a aussi nettement réduit l'activité pathologique dans les lésions rehaussées par le gadolinium, selon les clichés mensuels d'IRM de personnes présentant une forme cyclique (poussées- rémissions) de sclérose en plaques. Une telle réduction est associée à une diminution du nombre de poussées. On sait également que les taux d'une enzyme appelée métalloprotéinase matricielle-9 (MPM-9) sont augmentés chez les personnes atteintes de SP, en particulier durant les poussées. La Dre Metz a montré que le niveau d'activité de cette enzyme dans le sang des patients avait été abaissé par la minocycline, comparativement au niveau prétraitement. Ces résultats militent en faveur de la minocycline en tant que traitement potentiel de la forme cyclique de SP.

Cette étude devrait permettre de voir si la minocycline est plus efficace que le placebo quant à la réduction du risque de développer une SP cliniquement certaine, suite à un premier épisode de démyélinisation. La SP sera confirmée par la survenue d'une «deuxième» poussée ou de changements dans les clichés d'IRM cérébrale. Au cours des deux années de l'étude, les personnes qui développeront la SP pourront ajouter à la minocycline un des immunomodulateurs homologués pour la SP et continueront de faire partie du groupe de participants. Si la minocycline se révélait capable de retarder le déclenchement de la SP, les personnes touchées par cette maladie disposeraient d'une option thérapeutique sûre, peu coûteuse et administrable par voie orale.

Drs Dessa Sadovnick, Université de la Colombie-Britannique, et George Ebers, Université d'Oxford

4 502 164 \$

Étude coopérative canadienne sur la susceptibilité génétique à la SP (Phase V)

La SP est la maladie neurologique la plus répandue parmi les jeunes adultes du Canada. L'Étude coopérative canadienne sur la susceptibilité génétique à la SP (ÉCCSGSP) est basée sur les dossiers de personnes touchées par la SP, détenus par les cliniques de SP canadiennes. La base de données des chercheurs contient donc des informations sur plus de 29 000 familles dont au moins un membre a la sclérose en plaques. Elle a également été mise à profit dans plusieurs études jalons sur la SP. L'ÉCCSGSP possède une base de données unique, la plus complète qui soit, dotée d'une

Résumés de recherche 2008

myriade de caractéristiques complexes :

- données de nature évolutive (non figées dans le temps)
- données de nature longitudinale
- échanges réguliers avec les familles et capacité de mise à jour des données cliniques et biologiques
- collaboration des familles
- données cliniques et moléculaires sur des personnes atteintes ou non de SP, y compris des personnes à divers stades de la maladie et des proches intervenants
- données sur des conjoints témoins
- données sur des frères et soeurs témoins
- données sur de nombreuses personnes ayant dépassé la tranche d'âge associée au risque de SP
- données sur diverses ethnies
- données recueillies auprès d'un large spectre de statuts socioéconomiques, grâce à l'« égalité d'accès » aux cliniques.

Ces ressources forment une base solide pour la recherche sur la prévalence, la pathogenèse et l'histoire naturelle de la SP. Il est maintenant possible de répondre à certaines questions des personnes qui ont la SP et de leurs proches :

- Mon conjoint atteint de SP peut-il me transmettre cette maladie au cours de rapports sexuels?
- Mes enfants peuvent-ils « attraper » la SP par des marques d'affection comme les câlins et les baisers ou, par exemple, le partage d'un cornet de crème glacée, etc.?
- Quels groupes à potentiel de risque élevé de SP devraient bénéficier de mesures de prévention primaire?
- Quelles sont les principales causes de décès des personnes atteintes de SP?
- En quoi la SP est-elle liée à d'autres maladies courantes, tels le cancer et les maladies cardiovasculaires, et quels sont les effets de ces liens sur le plan de soins habituel?
- Quel est le taux de risque de SP des membres de la famille biologique d'une personne atteinte de cette maladie, et quelle est l'utilité de la consultation de génétique?
- Est-ce que la SP se manifeste de la même manière (âge de début, évolution clinique, temps écoulé jusqu'à l'apparition de la forme progressive, etc.) chez tous les membres d'une même famille, atteints de cette maladie?
- Si un conjoint ou un couple a la SP, quels facteurs doivent être pris en considération s'il songe à avoir des enfants (médecine de la reproduction)?
- Que savons-nous sur la sûreté des traitements par immunomodulateur au cours de la grossesse et de l'allaitement?

Les progrès réalisés au cours de cette étude ont été communiqués périodiquement. Étant donné que la nature longitudinale de l'étude a permis d'obtenir des données inédites sur l'étiologie de la SP, les travaux se poursuivent. Les résultats de l'ÉCCSGSP obtenus jusqu'ici ont permis non seulement de mieux comprendre les rôles relatifs de la génétique et de l'environnement dans l'étiologie de la SP, mais également d'approfondir les connaissances dans d'autres domaines clés :

- rôle du genre (féminin, masculin)
- effets de la maternité
- impact de la génétique sur l'évolution de la maladie
- indices quant aux différences dans les taux de prévalence de la SP
- indices quant aux différences dans les taux de SP chez les immigrants
- hétérogénéité de la SP
- preuves que la SP progressive primaire n'est pas une entité distincte.

BOURSES DE PERFECTIONNEMENT DON PATY

D^r Fabrizio Giuliani

Université de l'Alberta

Domaine : immunologie

Nouvelle bourse : 50 000 \$ par année durant trois ans

Début : 1^{er} juillet 2006

D^r Ross Mitchell

Université de Calgary

Domaine : techniques d'IRM

Renouvellement : 50 000 \$ par année durant trois ans

Début : 1^{er} juillet 2006

D^{re} Helen Tremlett

Université de la Colombie-Britannique

Domaine : recherche en sciences de la santé

Renouvellement : 50 000 \$ par année durant trois ans

Début : 1^{er} juillet 2007

D^r Peter van den Elzen

Université de la Colombie-Britannique

Domaine : clinique et santé de la population

Nouvelle bourse : 50 000 \$ par année durant trois ans

Début : 1^{er} juillet 2007

D^{re} Nathalie Arbour

Université de Montréal

Domaine : biomédical

Nouvelle bourse : 50 000 \$ par année durant trois ans

Début : 1^{er} juillet 2008

Résumés de recherche 2008

BOURSES D'ÉTUDES POSTDOCTORALES

BOURSIER	DIRECTEUR	ÉTABLISSEMENT
Smriti Agrawal, Ph. D.	D ^r V. Wee Yong	Université de Calgary
Benoit Barrett, Ph. D.	D ^r Klaus-Armin Navé	Institut MaxPlanck, Allemagne
Jami Bennett, Ph. D.	D ^{re} Kelly McNagny	Université de la Colombie-Britannique
Delphine Bouhy, Ph. D.	D ^r Sam David	Institut neurologique de Montréal
Patrick Cafferty, Ph. D.	D ^{re} Vanessa Auld	Université de la Colombie-Britannique
Qiao Ling Cui, Ph. D.	D ^r Jack Antel	Université McGill
Axinia Doring, Ph. D.	D ^r Wee Yong	Université de Calgary
Lama Fawaz, Ph. D.	D ^r Amit Bar-Or	Institut neurologique de Montréal
Yunfei Gao, Ph. D.	D ^{re} Jennifer Gommerman	Université de Toronto
Lopamudra Homchaudhuri, Ph. D.	D ^{re} Joan Boggs	Hôpital pour enfants malades, Toronto
Shannon Kolind, Ph. D.	D ^{re} Heidi Johansen-Berg	Université d'Oxford, R.-U.
Danette Nicolay, Ph. D.	D ^{re} Wendy Macklin	Cleveland Clinic Foundation
Manu Rangachari, Ph. D.	D ^r Vijay Kuchroo	Brigham & Women's Hospital, Boston
Christel Renoux, M.D.	D ^r Samy Suissa	Université McGill
Scott Sloka, M.D.	D ^{rs} Wee Yong et Luanne Metz	Université de Calgary
Jing Wang, Ph. D.	D ^{re} Freda Miller et D ^r Scott Patten	Université de Toronto
Yunyan Zhang , M.D.	D ^{rs} David Li et Anthony Traboulsee	Université de la Colombie-Britannique

Résumés de recherche 2008

BOURSES DE STAGIAIRES DE RECHERCHE

BOURSIER	DIRECTEUR	ÉTABLISSEMENT
Shawn Beug, Ph. D.	D ^{re} Valerie Wallace	Institut de recherche en santé d'Ottawa
Jennifer Beveridge, Ph. D.	D ^r Mark Freedman	Université d'Ottawa
Sarah Bull, Ph. D.	D ^r Tim Kennedy	Institut neurologique de Montréal
Romain Cayrol, Ph. D.	D ^r Alex Prat	Université de Montreal
Zhihong Chen, Ph. D.	D ^r Mark Freedman	L'Hôpital Général d'Ottawa
Rowena Cua, Ph. D.	D ^r Wee Yong	Université de Calgary
Aurore Dodolet-Deviliers, M.Sc.	D ^r Alex Prat	Université de Montreal
Evgueni Doukhanine, M.Sc.	D ^r Stéphane Richard	Université McGill
Leslie Fitz-Gerald, M.Sc.	D ^r David Haegert	Université McGill
Christina Gavino, M.Sc.	D ^r Stéphane Richard	Université McGill
Alan Gillett, Ph. D.	D ^r Tomas Olsson	Institut Karolinska, Suède
Rezwan Ghassemi, Ph. D.	D ^r Doug Arnold	Université McGill
Elizabeth Girolami, Ph. D.	D ^r Sam David	Institut neurologique de Montréal
Jeffrey Haines, Ph. D.	D ^{re} Guillermina Almazan	Université McGill
Jennifer Hahn, Ph. D.	D ^r Frank Jirik	Université de Calgary
Hau Yee Hung, M.Sc.	D ^{re} Sylvie Fournier	Université McGill
Saeed Kalantari, Ph. D.	D ^r Alex MacKay	Université de la Colombie-Britannique
Melissa Kehler, Ph. D.	D ^{re} Heather Hadjistavropoulos	Université de Regina
James Knight, Ph. D.	D ^r Rashmi Kothary	Institut de recherche de L'Hôpital D'Ottawa
Kaveh Koochesfahani, Ph. D.	D ^{re} Katerina Dorovini-Zis	Université de la Colombie-Britannique
Allison Kraus, Ph. D.	D ^r Marek Michalak	Université de l'Alberta
Dina Lafoyiannis, Ph. D.	D ^{re} Mary Desrocher	Hôpital pour enfants malades, Toronto

Résumés de recherche 2008

Lorraine Lau, Ph. D.	D ^r Wee Yong	Université de Calgary
Karen Lee, Ph. D.	D ^r Rashmi Kothary	Institut de recherche de L'Hôpital d'Ottawa
Emilie Mackie, M.Sc.	D ^r David Li	Université de la Colombie-Britannique
John-Paul Michalski, M.Sc.	D ^r Rashmi Kothary	Institut de recherche en santé d'Ottawa
Marie Ndiaye, Ph. D.	D ^{re} Sylvie Fournier	Université McGill
Antonina Omisade, Ph. D.	D ^r John Fisk	Université de Dalhousie
Cornelia Podjaski, Ph. D.	D ^r Jack Antel	Institut neurologique de Montréal
Ali Rastikerdar, Ph. D.	Dr Alan Peterson	Université McGill
Aja Reiger, M.Sc.	D ^r Amit Bar-Or	Institut neurologique de Montréal
James Rowland, M.Sc.	D ^r Michael Fehlings	Université de Toronto
Carole Scherling, Ph. D.	D ^{re} Andra Smith	Université d'Ottawa
Katrin Schulz, Ph. D.	D ^r Sam David	Institut neurologique de Montréal
Graham Smith, Ph. D.	D ^r George Harauz	Université de Guelph
Pei-Shan Wang, Ph. D.	D ^{re} Catherine Pallen	Université de la Colombie-Britannique