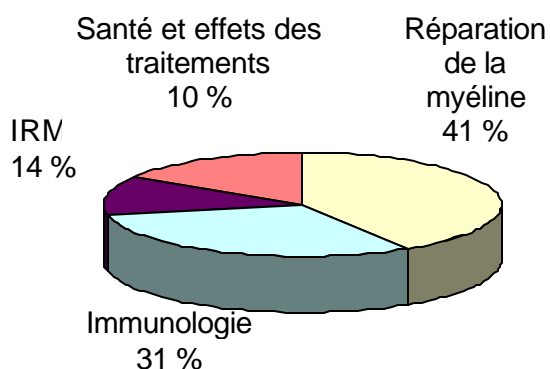


**Programme de recherche
2001-2006
de la Société canadienne de la
SP**



N.B. Les projets subventionnés par la Fondation ne sont pas inclus dans les pourcentages ci-dessus.

Buts de la recherche actuelle : réparer la myéline et éliminer les poussées

Cette année, la Société canadienne de la SP a versé 3,8 millions de dollars neufs à 12 projets de recherche pluriannuels et à des bourses. Suivant l'examen rigoureux de tous les projets soumis, effectué en janvier 2003 par des comités bénévoles de spécialistes en SP, ces douze études se sont révélées les plus pertinentes et les plus valables sur le plan scientifique.

Chaque année, la Société de la SP affecte entre 5 et 6 millions de dollars à son programme de recherche, grâce au généreux appui de ses donateurs, de ses partenaires commerciaux et de ses sections et groupes travaillant sans relâche à la collecte de fonds dans leur collectivité.

Une partie des fonds de recherche sont acheminés à la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP qui subventionne de vastes études coopératives et des projets pilotes innovateurs. Cet organisme s'avère le plus imposant organisme du monde à subventionner uniquement la recherche sur la SP. Il tire la majeure partie de ses fonds de la Société canadienne de la SP.

Les présents résumés sont groupés sous les domaines de recherche les plus prometteurs, à l'heure actuelle : myéline, immunologie, génétique, IRM et sciences de la santé. Les projets subventionnés par la Société et la Fondation contribuent à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de SP aujourd'hui et celle des générations futures, puisque nous travaillons à la préparation d'un avenir sans SP.

SOMMAIRE

<i>Myéline : réparation des lésions</i>	-----	2
<i>Génétique : le lien avec la SP</i>	-----	10
<i>Immunologie : élimination des poussées</i>	-----	12
<i>IRM : une fenêtre sur la SP</i>	-----	20
<i>Recherche en sciences de la santé : pleins feux sur le présent</i>	-----	23
<i>Programmes visant à attirer les jeunes talents</i>	-----	26
<i>Subventions de recherche pilote</i>	-----	29
<i>Glossaire</i>	-----	31
<i>Domaines de recherche et chercheurs</i>	-----	35
<i>Coordonnées</i>	-----	36

Myéline : réparation des lésions

Qu'est-ce qui permet à l'organisme de propager l'influx nerveux en utilisant le moins d'espace et d'énergie possible ? La gaine de myéline - aussi essentielle aux fibres nerveuses que la gaine qui recouvre les fils électriques. Sans elle, la moelle épinière humaine devrait compter plusieurs mètres de largeur et consommerait une quantité d'énergie phénoménale pour faire son travail. La structure de la myéline est complexe. En effet, elle est constituée de couches de lipides (gras) et de protéines, formant une gaine compacte qui est détériorée par la SP. Les oligodendrocytes, cellules productrices de myéline, ne parviennent pas à la reconstituer aussi rapidement qu'elle se détériore. Résultat : les fibres nerveuses démyélinisées ont de la difficulté à transmettre leurs signaux et leurs lésions sont souvent irréversibles. Les plaques caractéristiques de la SP correspondent aux « cicatrices » laissées par les poussées de SP.

La recherche sur la SP vise un seul but : prévenir ou, à tout le moins, ralentir la destruction de la myéline dans le système nerveux central. Les chercheurs tentent de comprendre les mécanismes de production de la myéline par des cellules spécialisées, ainsi que le processus d'enroulement complexe des cellules autour de l'axone. De nombreuses questions restent toujours sans réponse, par exemple : Quels gènes participent à la myélinisation ? Quelles interactions entre les cellules productrices de myéline et les fibres nerveuses favorisent la remyélinisation ? Quels facteurs et traitements stimulent la régénération de la myéline.

Les chercheurs recourent à toutes sortes de méthodes dans les essais cliniques, allant de cultures cellulaires à l'étude de protéines et de gènes. Lorsque les processus de

myélinisation et de remyélinisation seront mieux compris, ils pourront tenter de mettre au point des traitements capables de contrer les effets de la détérioration de la myéline, dont la portée s'avère considérable.

**Guillermina Almazan, Ph.D., et
Walter Mushynski, Ph.D.
Université McGill
241 770 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2006)**

Transactivation des voies émettrices de signaux et expression du gène dans les neurones sensoriels et leurs cellules myélinisantes : rôle des protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAPK)

L'architecture de la myéline est à la base d'une propagation efficace de l'influx nerveux. Dans la SP, on observe de grandes zones démyélinisées dans le système nerveux central et le système nerveux périphérique. Ce phénomène altère sérieusement le fonctionnement des axones. La détérioration de la myéline va souvent de pair avec la détérioration irréversible des axones, aggravant ainsi les problèmes des personnes atteintes de SP.

D^{rs} Almazan et Mushynski espèrent résoudre certains de ces problèmes en continuant de chercher des moyens d'empêcher la détérioration de la gaine de myéline des axones. Ils savent qu'une sorte de communication bidirectionnelle est établie entre les axones et les cellules productrices de myéline (oligodendrocytes et cellules de Schwann). Par ailleurs, ils viennent de découvrir que la protéine p38, membre de la famille des MAPK, joue un rôle dans cette communication qui aboutit à l'enroulement de la myéline autour de l'axone. Ils cherchent maintenant à mieux comprendre le fonctionnement de cette

protéine et celle de deux autres membres de cette famille, soit les ERK et les JNK. Si les chercheurs parviennent à identifier les signaux permettant aux axones de conserver leur gaine de myéline, ils pourront ensuite essayer de comprendre les dérèglements que la SP provoque dans ces signaux. Partant de là, ils pourront élaborer des traitements capables de rétablir une communication normale entre les axones et les cellules productrices de myéline, chez les personnes atteintes de SP.

Joan Boggs, Ph.D.
Hôpital pour enfants malades, Toronto
283 368 \$ (1^{er} avril 2002 au 31 mars 2005)

Interactions entre, d'une part, les oligodendrocytes et les protéines de la gaine de myéline et, d'autre part, le cytosquelette et les glycosphingolipides

Les oligodendrocytes maintiennent la gaine de myéline en enroulant leur membrane externe, remplie de cette substance, autour des axones. Chez les personnes ayant la SP, cette gaine constituée de protéines et de lipides est détériorée et les oligodendrocytes ne parviennent pas à la réparer complètement. D^{re} Boggs concentre ses travaux sur les communications entre les protéines de la membrane des oligodendrocytes, qui maintiennent l'intégrité de la gaine de myéline.

D^{re} Boggs croit que les glycosphingolipides et les principales protéines de la myéline (MBP, MAG et PLP) sont les premiers à recevoir les messages assurant le maintien de l'intégrité de la myéline, provenant de l'extérieur des oligodendrocytes. Elle pense que les glycosphingolipides et les principales protéines de la myéline passent les messages à une variété de protéines à l'intérieur des oligodendrocytes, puis les transmettent au noyau de l'oligodendrocyte

où la décision sera prise quant à ce qu'il faut en faire. Pour éprouver ces hypothèses, D^{re} Boggs a mis au point une membrane artificielle contenant des glycosphingolipides et les principales protéines de la myéline. Ces membranes peuvent être mises en présence d'oligodendrocytes cultivés en laboratoire pour étudier leur capacité respective à transmettre les messages assurant le maintien de l'intégrité de la myéline, entre les protéines, d'une part, et entre les protéines et les glycosphingolipides, d'autre part.

Les mécanismes de transmission de messages aussi importants entre les protéines de l'oligodendrocyte et les glycosphingolipides doivent être élucidés avant que les chercheurs puissent réparer la myéline et mettre fin à la détérioration des fibres nerveuses dans la SP.

Peter Braun, Ph.D.
Université McGill
176 635 \$ (1^{er} avril 2001 au 31 mars 2003)

Régulation de la myélogénèse : rôle de la CNP

La myéline entoure l'axone et favorise la transmission des impulsions nerveuses. Lorsqu'elle est détériorée, les axones touchés dans le cerveau ne parviennent plus à bien relayer les messages. Les chercheurs doivent comprendre le processus de myélinisation des axones avant de pouvoir élaborer de nouveaux traitements visant à stimuler ce processus.

D^r Braun a isolé une protéine, la CNP, dont se servent peut-être les oligodendrocytes au cours du processus de myélinisation. Lui et son équipe viennent de découvrir que la CNP pourrait favoriser la maturation des oligodendrocytes et les rendre capables de

produire de la myéline. Ces chercheurs ont créé une souris produisant une quantité excessive de CNP humaine, phénomène altérant le processus de formation de la myéline. Ils tenteront maintenant d'identifier les gènes de la souris qui peuvent être affectés par un excès de CNP humaine. Dans ses futurs travaux sur la CNP, D^r Braun prévoit cultiver des oligodendrocytes à partir de cellules souches embryonnaires pour créer une souris dépourvue de CNP.

Les traitements basés sur ces travaux viseraient à corriger les concentrations de CNP dans les oligodendrocytes, afin de rendre ceux-ci capables de remyéliniser les axones lésés chez les personnes ayant la SP.

Étude coopérative canadienne sur la régulation du gène de la myéline

1,5 million de dollars pour trois ans, de la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP (approuvé en octobre 2000)

Chercheur principal

D^r Alan Peterson, département d'oncologie, Université McGill et Hôpital Royal Victoria

Le problème central dans la SP est la détérioration de la gaine de myéline qui protège les fibres nerveuses du système nerveux central. Lorsque la myéline est altérée, les messages sont ralentis ou bloqués, entraînant les symptômes nombreux et variables de la SP.

D^r Alan Peterson, de l'Université McGill, est le chercheur principal dans l'étude sur la régulation du gène de la myéline, visant à trouver les « interrupteurs » qui enclenchent et interrompent le processus de réparation du système nerveux central. Dans des travaux antérieurs subventionnés par la Société de la SP, D^r Peterson a montré que

la fabrication et la réparation de la myéline étaient des processus différents. Il a aussi découvert que le gène de la protéine basique de la myéline comportait des douzaines de « interrupteurs » moléculaires interagissant à divers niveaux. Cinq laboratoires étudieront, sous divers angles, le système de contrôle de la production de la myéline afin d'accélérer l'approfondissement des connaissances dans ce domaine. L'identification des molécules concernées et leurs interactions pourraient aboutir à des traitements permettant de lever ou d'abaisser le bon « interrupteur » pour préserver la myéline ou la réparer.

George Harauz, Ph.D.

Université de Guelph

171 394 \$ (1er avril 2003 au 31 mars 2005)

Interactions entre la protéine basique de la myéline (MBP) et les protéines à domaine SH3 dans les voies de signalisation durant la remyélinisation : effets des modifications post-translacionnelles et du traitement par l'interféron associé à la vitamine B12

La forme cyclique de la SP se caractérise par des périodes où la gaine de myéline des fibres nerveuses est détériorée (démélinisation), puis partiellement régénérée (remyélinisation). La protéine basique de la myéline (MBP), principale composante de cette gaine, joue un rôle clé dans ces dérèglements neurologiques. Des formes altérées de cette protéine abîment la gaine de myéline et se révèlent souvent de bonnes indicatrices de la gravité de la maladie.

D^r Harauz évalue les effets des changements qui surviennent durant le processus de formation de la MBP sur le fonctionnement de celle-ci. L'un de ces

changements, appelé méthylation, pourrait promouvoir la remyélinisation en favorisant la communication entre la MBP et les protéines émettrices de signaux. Une fois éclairé sur le sujet, D^r Harauz tentera de voir si les traitements actuels tels que l'interféron bêta associé à la vitamine B₁₂ peuvent rétablir le fonctionnement normal de la MBP en accroissant son pouvoir de méthylation.

Ces travaux sont doublement utiles. En effet, ils nous renseignent non seulement sur le rôle de la MBP dans la SP, mais également sur le mode d'action des traitements actuels de cette maladie. Mis en commun, les résultats de cette étude permettront d'élaborer de meilleurs traitements pour les personnes atteintes de SP.

Timothy Kennedy, Ph.D.
Institut Neurologique de Montréal
198 920 \$ (1^{er} avril 2002 au 31 mars 2005)

Fonction de la nétrine dans le développement des interactions axone-oligodendrocyte

La victoire contre la SP doit passer par une meilleure compréhension du processus de fabrication de la myéline par les oligodendrocytes. D^r Kennedy étudie donc une protéine, la nétrine-1, et son récepteur (DCC). Les nétrines favorisent le prolongement des fibres nerveuses et s'avèrent essentielles au bon fonctionnement du système nerveux. D^r Kennedy cherche à comprendre comment la nétrine-1 et le DCC aident les oligodendrocytes à devenir adultes et à fabriquer de la myéline dans le système nerveux central chez l'adulte.

D^r Kennedy a montré que, dans le SNC de l'embryon, la nétrine-1 et son récepteur dirigent les jeunes oligodendrocytes dans

leur migration vers le lieu où ils doivent se rendre. Des travaux subventionnés par la Société de la SP lui ont aussi permis de montrer que, chez l'adulte, la nétrine-1 et le DCC sont fabriqués par les oligodendrocytes qui enroulent la myéline, par couches, autour de l'axone. Dans un récent article, D^r Kennedy mentionne que la nétrine-1 est élaborée par de nombreuses classes de neurones ainsi que par les oligodendrocytes, dans la moelle épinière du rat et de la souris adultes. Dans l'étude en cours, il se sert de modèles murins (souris) pour scruter le rôle de la nétrine-1 et du DCC dans la migration des oligodendrocytes et l'interaction de ceux-ci avec les fibres nerveuses.

Ces travaux pourraient nous éclairer sur le processus de migration des oligodendrocytes et sur les mécanismes par lesquels ils fabriquent la myéline et l'enroulent autour des fibres nerveuses. De tels renseignements pourraient permettre d'élaborer de nouveaux traitements stimulant la remyélinisation chez les personnes atteintes de SP.

Rashmi Kothary, Ph.D.
Hôpital Général d'Ottawa
178 960 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2005)

Rôle de l'intégrine bêta-1 dans le processus de myélinisation du SNC

Pour qu'un traitement de la SP soit efficace, il doit non seulement empêcher la détérioration de la myéline, mais aussi favoriser la régénération de cette substance dans les endroits lésés. Il va sans dire qu'une meilleure compréhension du mécanisme d'enroulement de la myéline autour des fibres nerveuses du SNC par les oligodendrocytes aidera les chercheurs à atteindre ce but.

D^r Kothary étudie l'intégrine bêta-1, protéine élaborant la membrane cellulaire de l'oligodendrocyte. Cette intégrine agit comme un standard téléphonique relayant les messages destinés aux oligodendrocytes et les messages envoyés par ceux-ci. Ces messages, ou signaux, bidirectionnels permettent aux oligodendrocytes d'enrouler efficacement la myéline autour des fibres nerveuses. Pour ses travaux, D^r Kothary a créé une souris transgénique qui fabrique des types anormaux d'intégrine bêta-1 dans les oligodendrocytes. Cette méthode lui permettra de voir ce qui provoque la rupture des communications qui permettent aux oligodendrocytes de faire leur travail.

Le but à long terme de cette étude est de manipuler l'intégrine bêta-1 de façon à freiner la destruction de la myéline et à stimuler la régénération de celle-ci chez les personnes atteintes de SP.

**Mario Moscarello, Ph.D., et
Fabrizio Mastronardi, Ph.D.**
Hôpital pour enfants malades, Toronto
165 660 \$ (1^{er} avril 2002 au 31 mars 2004)

La vitamine B₁₂ en association avec un autre traitement induit la remyélinisation

La SP se caractérise par des lésions de la gaine de myéline, substance assurant l'intégrité et le bon fonctionnement des axones. Pour être efficaces, les traitements de la SP ne doivent pas seulement empêcher la détérioration de la myéline, mais également stimuler la réparation de cette gaine isolante. D^r Moscarello a eu recours à de nombreuses méthodes pour tenter de mettre au point de nouveaux traitements et pour les éprouver sur la souris DM20 et la souris atteinte d'EAE qui développent toutes les deux une maladie semblable à la SP.

Dans des travaux antérieurs sur la souris DM20, D^r Moscarello a montré qu'un médicament contre le cancer (Taxol^{MD} – micelles de paclitaxel) parvenait à atténuer les symptômes de SP, mais ne pouvait pas réparer complètement la gaine de myéline. Des études plus récentes menées par D^r Mastronardi ont montré que la vitamine B₁₂ est plus efficace que Taxol dans la réparation de la myéline et que son efficacité est optimale lorsqu'elle est employée en association avec les micelles de paclitaxel ou l'interféron bêta. Ces chercheurs croient que la vitamine B₁₂ peut aider les oligodendrocytes adultes à produire de la myéline et à maîtriser les enzymes qui pourraient détériorer cette substance. Ils étudient le fonctionnement de cette vitamine dans les moindres détails, tout en préparant un essai clinique sur la vitamine B₁₂ administrée à des personnes atteintes de SP en association avec des micelles de paclitaxel ou un interféron bêta.

Si leur hypothèse est confirmée, l'emploi de la vitamine B₁₂ en association avec d'autres traitements pourrait grandement améliorer le pronostic clinique de la SP.

Adil Nazarali, Ph.D.
Université de la Saskatchewan
57 764 \$ (1^{er} avril 2001 au 31 mars 2003)

**Expression des gènes de la boîte
homéotique dans les cellules
myélinisantes *in vitro* et *in vivo***

Dans le système nerveux central des mammifères, il y a trois types de cellules – les cellules de Schwann, les cellules olfactives engainantes et les oligodendrocytes – capables de recouvrir les fibres nerveuses de myéline. Toutes ces cellules sont d'abord soumises à un processus dit « de différenciation » qui leur permet de devenir adultes et de fonctionner parfaitement. Or, à l'heure actuelle, on sait peu de choses sur les contrôles moléculaires qui influent sur ce processus.

D^r Nazarali et son équipe tentent de combler cette lacune en étudiant le processus de différenciation de ces cellules. Ils s'intéressent aux gènes Hox, qui participent au développement de nombreux autres types de cellules, pour voir si ces gènes interviennent dans la différenciation des oligodendrocytes et des cellules olfactives engainantes. D^r Nazarali croit qu'il est possible que le gène *Hoxa2* participe à la transformation des oligodendrocytes et des cellules olfactives engainantes en cellules myélinisantes normales.

Il importe de savoir ce qui influe sur la différenciation de ces cellules, pour pouvoir élaborer des traitements axés sur la myélinisation.

Alan Peterson, Ph.D.
Université McGill
228 000 \$ (1^{er} avril 2001 au 31 mars 2004)

**Régulation du génome de
l'oligodendrocyte**

Chez les personnes ayant la SP, les fibres nerveuses démyélinisées dans le cerveau sont rarement reconstituées, malgré la présence de cellules capables de le faire. D^r Peterson et son équipe tentent de résoudre ce problème en identifiant certains des mécanismes régissant le processus de fabrication de la myéline par les oligodendrocytes dans le système nerveux central.

L'équipe se concentre sur la protéine basique de la myéline (MBP), l'une des protéines spécifiques de cette substance. Elle a déjà isolé ce qu'elle croit être le principal « interrupteur » ADN du gène de la MBP. Lorsque le courant passe, la production de la MBP est augmentée. Au moyen de diverses méthodes, les chercheurs envisagent d'utiliser cet interrupteur pour repérer d'autres protéines qui pourraient aider les oligodendrocytes à fabriquer de la MBP.

D^r Peterson et ses collaborateurs croient que leurs travaux permettront de découvrir des moyens de contrôler le gène de la MBP et, peut-être, d'autres gènes importants de la myéline. En bout de ligne, ils voudraient utiliser ces informations pour élaborer de nouveaux traitements capables de favoriser la reconstitution de la myéline par les oligodendrocytes.

Ensemble, la Société de la SP et la Fondation pour la recherche sur la SP subventionnent des études qui contribuent à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de SP aujourd'hui et celle des générations futures, puisque nous travaillons à la préparation d'un avenir sans SP.

Christopher Power, M.D.
Université de Calgary
240 000 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2006)

Régulation immunitaire facilitée par le récepteur de la purine dans la sclérose en plaques

L'inflammation du système nerveux central (SNC) dans la sclérose en plaques entraîne une détérioration de la gaine de myéline des fibres nerveuses et de ces fibres elles-mêmes, ainsi que des incapacités physiques chez les personnes touchées. D^r Power s'attaque à ces problèmes en étudiant le récepteur A1 de l'adénosine qu'il a récemment associé à l'inflammation cérébrale chez les personnes atteintes de SP.

Des récepteurs A1 de l'adénosine sont présents à la surface des macrophages du sang et du cerveau. Ils se lient à l'adénosine, connue pour ses propriétés protectrices contre certaines maladies neurologiques. Les précédents travaux de D^r Power ont montré que le nombre et le niveau de fonctionnement des récepteurs A1 de l'adénosine étaient inférieurs à la normale chez les personnes atteintes de SP. Il tente actuellement de comprendre la relation entre la détérioration observée dans la SP et la diminution du nombre de récepteurs A1 de l'adénosine. Son étude portera sur des souris dont le nombre de récepteurs A1 de l'adénosine est inférieur à la normale, ainsi que sur des échantillons sanguins et de tissu cérébral de personnes atteintes de SP.

Ces recherches pourraient aboutir à l'élaboration de nouveaux traitements capables de tirer profit de l'effet protecteur des récepteurs A1 de l'adénosine. De tels traitements pourraient en définitive atténuer la détérioration causée par l'inflammation du SNC chez les personnes atteintes de SP.

Remyélinisation dans la sclérose en plaques: reconstitution basée sur le précurseur neural

3,5 millions de dollars sur trois ans, de la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP (approuvé en juillet 2001)

Chercheur principal

D^r Antel, Université McGill

Collaborateurs

D^r Mark Noble, Université de Rochester (N.Y.) ; D^r Moses Rodriguez, Clinique Mayo (Rochester, Minn.) ; D^r Derek van der Kooy, Université de Toronto ; D^r Samuel Weiss, Université de Calgary

Une vaste étude coopérative subventionnée par la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP permettra de voir si on ne pourrait pas amener certaines cellules de l'organisme à réparer la myéline lésée par la sclérose en plaques. Coordonnée par D^r Antel, de l'Université McGill, ce projet réunit d'éminents chercheurs en SP, œuvrant au Canada et aux États-Unis. Ils s'attaqueront à l'un des principaux problèmes dans la sclérose en plaques, soit l'attaque de la myéline (gaine des fibres nerveuses du système nerveux central) par les cellules du système immunitaire. La détérioration de la myéline est souvent grave, entraînant des incapacités à long terme.

L'étude en cours vise à transformer des cellules immatures ou « cellules souches » de façon qu'elles puissent recouvrir les lésions de nouvelle myéline. Pour ce faire, on peut soit amener les cellules souches déjà présentes dans le système nerveux adulte à produire de la myéline, soit introduire des cellules souches provenant d'une source extérieure, au moyen d'une intervention chirurgicale ou d'une transplantation.

Les chercheurs engagés dans ce projet ont opté pour la première méthode, évitant ainsi les interventions chirurgicales, la limitation du nombre de cellules disponibles pour la transplantation et le problème lié au moyen de diriger ces cellules vers les lésions. L'équipe multidisciplinaire de neurologues et de fundamentalistes croit que l'utilisation des cellules souches de l'hôte pour réparer la myéline s'applique particulièrement bien à une maladie dont les lésions peuvent apparaître n'importe où dans le système nerveux central. S'ils atteignent leur but, on pourrait assister à la découverte de moyens de réparer la myéline.

Stéphane Richard, Ph.D.
Institut de recherche Lady Davis, Hôpital
Général Juif, Montréal
291 630 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2006)

Rôle de la protéine *quaking* dans la physiologie de l'oligodendrocyte

La souris *quaking viable* tire son nom du fait qu'elle porte des protéines *quaking* défectueuses provoquant un tremblement (quake) qui se manifeste de 10 à 12 jours après sa naissance. La cause de ces tremblements semblables aux tremblements observés dans la SP demeure inconnue, mais on sait que les cellules productrices de myéline (oligodendrocytes) chez ces souris sont anormales.

D^r Richard poursuit ses travaux sur le rôle de divers types de protéines *quaking* dans le développement normal des oligodendrocytes. Ces protéines vivent dans le noyau ou le cytoplasme de la cellule ou dans les deux. La mort ou la survie de la cellule dépend du nombre de ces protéines dans chacune de ces deux endroits. D^r Richard a récemment montré qu'un excès de protéines *quaking* dans le cytoplasme

provoque la mort des oligodendrocytes. Ce chercheur est le premier à avoir montré que les protéines *quaking* transportent, du noyau au cytoplasme de l'oligodendrocyte, les instructions sur la fabrication de la myéline. Dans ses prochains travaux sur la souris *quaking viable*, D^r Richard veut montrer que les protéines *quaking* anormales entraînent la formation d'oligodendrocytes anormaux qui ne peuvent recouvrir que partiellement les fibres nerveuses de myéline.

Même s'ils ne touchent pas encore les patients, ces travaux de laboratoire ont révélé un lien direct entre la myélinisation et les protéines *quaking*. Il s'agit maintenant de voir si les protéines des personnes atteintes de SP présentent les mêmes anomalies. Le cas échéant, les chercheurs disposeront de meilleurs outils pour mettre au point des traitements capables de restaurer la fonction des oligodendrocytes chez les personnes atteintes de SP.

Voon Wee Yong, Ph.D.
Université de Calgary
304 703 \$ (1^{er} avril 2001 au 31 mars 2004)

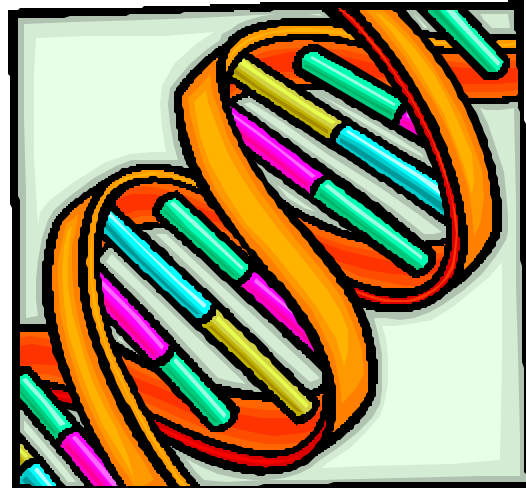
Mécanismes d'extension des prolongements et de formation de la myéline

La gaine de myéline des fibres nerveuses dans le système nerveux central (SNC) est détériorée par la SP. Elle est formée par les membranes longues et effilées, remplies de myéline, qui se développent à partir des oligodendrocytes (cellules productrices de myéline). Pour freiner la détérioration de la myéline dans la SP, on pourrait tenter de faire redémarrer la première étape du processus de formation de cette substance, soit le développement des prolongements membraneux des oligodendrocytes.

D^r Yong et son équipe se penchent sur une famille d'enzymes, les métalloprotéinases

matricielles (MMP) qui, selon leurs observations, serait active dans les oligodendrocytes. En fait, les oligodendrocytes pourraient utiliser la MMP-9, dans le développement des prolongements de leur membrane. Les travaux de D^r Yong sur le cerveau de la souris adulte montrent que malgré le rôle capital de la MMP-9 dans l'enclenchement précoce de ce processus, elle n'en serait pas la seule instigatrice. En effet, la MMP-12 pourrait jouer un rôle encore plus important que la MMP-9 à ce chapitre.

Le développement des prolongements des oligodendrocytes est essentiel au développement normal de la gaine de myéline et au bon fonctionnement des fibres nerveuses. Ces travaux pourraient mener à l'élaboration de nouveaux traitements à base de MMP, capables de favoriser la reconstitution de la gaine de myéline chez les personnes ayant la SP.



Génétique : le lien avec la SP

La sclérose en plaques n'est pas une maladie héréditaire, mais elle a tendance à se manifester plus souvent dans les familles où un des membres est déjà touché par cette maladie. Soulignons que le taux de risque d'avoir la SP est deux fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Bien que les symptômes puissent varier grandement d'une personne à l'autre, et même chez des jumeaux vrais, de plus en plus d'études montrent que ces familles partagent peut-être certains gènes (molécules d'hérédité qui contrôlent la vie) qui les rendent vulnérables à cette maladie. La recherche en génétique vise surtout à identifier les gènes qui prédisposent une personne à la SP. Il est tout aussi important pour les chercheurs de voir si toutes les personnes ayant la SP portent les mêmes gènes de prédisposition que de comprendre le fonctionnement de ces gènes chez les personnes en bonne santé. Bien évidemment, on se penche le plus souvent sur les gènes liés à la myélinisation, soit ceux de la protéine basique de la myéline, de l'oligodendrocyte, des cellules immunitaires et des cytokines messagères. Une bonne partie des connaissances en

génétique sont acquises par des études sur des groupes particuliers de personnes tels que les jumeaux, les frères et sœurs, les demi-frères et demi-sœurs et les enfants adoptés. Ces connaissances sont absolument essentielles à l'élaboration de traitements visant à contrôler les gènes de prédisposition à la SP.

Étude coopérative canadienne sur la prédisposition génétique à la SP - Phase III

5,1 millions de dollars pour trois ans, de la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP (approuvé en mai 1992)

Chercheurs principaux

George Ebers, M.D., Université d'Oxford et Université Western Ontario
A. Dessa Sadovnick, Ph.D., Université de la Colombie-Britannique

Collaborateur

Neil Risch, Ph.D., Université Stanford, Californie

Étant donné que cette étude a commencé en 1993, on a déjà fait de grands progrès dans la compréhension des rôles relatifs des gènes (hérédité) et des facteurs environnementaux (non génétiques) dans la SP, ainsi que dans la pluralité des cas de cette maladie dans certaines familles. Cette étude sans précédent porte sur plus de 19 000 personnes suivies dans 18 cliniques de SP au pays.

Ces chercheurs font des études de génétique moléculaire, de génétique clinique, d'épidémiologie génétique et d'environnement. Ils tentent également d'identifier les facteurs environnementaux qui pourraient jouer un rôle dans le déclenchement de la SP. D^r Ebers dirige le

volet génétique moléculaire du projet, tandis que D^{re} Sadovnick dirige le volet épidémiologie génétique.

Ces travaux ont confirmé que la SP était une maladie complexe. Plusieurs gènes et leurs interactions sont en cause. Des facteurs environnementaux jouent aussi un rôle important dans cette maladie. Ils favorisent l'apparition de la maladie chez les personnes génétiquement prédisposées. Les deux premières phases de cette étude ont fourni de précieuses informations.

- La pluralité des cas de SP dans une même famille est attribuable au fait que ses membres partagent certains gènes (ADN), et non au fait qu'ils sont exposés aux mêmes facteurs environnementaux.
- Des études comprenant des frères et des sœurs ayant la SP et leurs parents laissent croire que certaines familles sont porteuses d'un plus grand nombre de gènes de prédisposition à la SP que d'autres.
- Des études sur des couples dont les deux membres ont la SP tendent à confirmer que la SP n'est pas une maladie infectieuse, étant donné que son taux de fréquence chez les conjoints des personnes déjà touchées n'est pas plus élevé que celui de la population en général.

Les études de génétique moléculaire se poursuivent. Certains gènes soupçonnés de jouer un rôle dans la SP ont été écartés, tandis que d'autres font toujours l'objet d'étude.

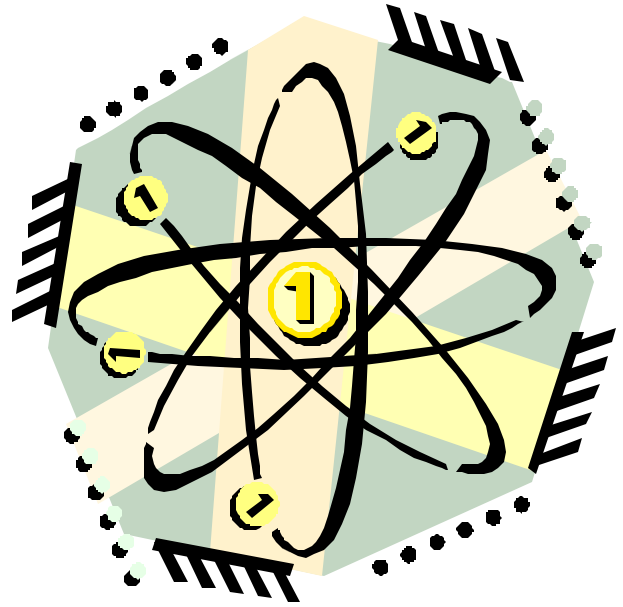
La troisième phase est centrée sur :

- les facteurs environnementaux, dont les événements et les maladies survenus durant l'enfance,

l'exposition au soleil, les profils de migration, l'ordre de naissance dans la famille et le mois de la naissance ;

- le séquençage du génome se poursuit ainsi que la recherche de gènes « candidats » - ces travaux avancent rapidement grâce à l'accès aux données du Projet génome humain et à de nouvelles techniques de séquençage des gènes dans les populations.

Les connaissances acquises au cours des première et deuxième phases de l'étude servent aux consultations de génétique et de reproduction dans les cliniques de SP.



Immunologie : élimination des poussées

Les cellules du système immunitaire sont toujours prêtes à défendre l'organisme contre les envahisseurs étrangers, tels les virus, les bactéries etc. On se demande donc pourquoi – dans la SP – elles tournent leurs armes destructrices contre la myéline et les cellules qui fabriquent cette substance. Certains chercheurs croient que des fragments d'agents infectieux peuvent agir comme catalyseurs et « déclencher » l'attaque du système immunitaire chez des personnes prédisposées. Les chercheurs ont donné le nom d'« auto-immunité » au dérèglement du système immunitaire qui l'amène à s'attaquer à son hôte comme il s'attaquerait à une infection.

Bien que les chercheurs ne cessent d'approfondir leurs connaissances, il leur reste encore beaucoup à apprendre sur l'attaque immunitaire dans la sclérose en plaques. Une grande partie de leurs travaux porte sur : 1) les cellules (lymphocytes T,

lymphocytes B, macrophages, etc.) soupçonnées de jouer un rôle dans cette attaque, 2) les mécanismes permettant à de dangereuses cellules immunitaires de traverser la barrière hémato-encéphalique (sang-cerveau) habituellement étanche, 3) les raisons et les mécanismes à l'origine de l'attaque immunitaire contre la myéline et 4) les caractéristiques de l'attaque immunitaire, variables d'une personne à l'autre. Les études sur les effets des traitements potentiels et existants, dans le but de les adapter aux diverses formes de SP, revêtent également une grande importance. Leurs résultats permettront de compléter le casse-tête immunologique de la SP. Et plus l'assemblage des morceaux avancera, plus les chercheurs seront en mesure d'élaborer de nouveaux traitements aptes à rétablir le bon fonctionnement du système immunitaire.

Jack Antel, M.D.
Université McGill, Institut Neurologique de Montréal
261 951 \$ (1^{er} avril 2001 au 31 mars 2004)

Réponse immunitaire générale dans la sclérose en plaques et effets des traitements

Dans la SP, la détérioration du système nerveux central commence au moment où des lymphocytes (cellules immunitaires circulant dans le sang) quittent le système circulatoire pour pénétrer dans le cerveau en passant au travers de la barrière sang-cerveau (hémato-encéphalique - BHE). Constituée de cellules endothéliales, cette barrière est si étanche qu'elle interdit l'infiltration de la plupart des cellules. D'Antel et son équipe ont mis au point un modèle expérimental de BHE qui leur permettra de voir comment des lymphocytes destructeurs parviennent à traverser la barrière.

D'Antel place des échantillons de lymphocytes provenant de personnes bien portantes et de personnes atteintes de SP, en présence de la BHE artificielle. Il comparera ensuite les déplacements de ces lymphocytes au travers de celle-ci. Enfin, il tentera de voir si les lymphocytes observés peuvent fabriquer des molécules capables de protéger le cerveau ou de promouvoir la régénération des lésions dans la SP.

Ces travaux devraient nous éclairer sur la manière dont les lymphocytes destructeurs parviennent à traverser la BHE. Ils pourraient contribuer, en bout de ligne, à améliorer les traitements actuels ou à en élaborer de nouveaux, dans le but de bloquer totalement le passage de ces cellules dans le cerveau, au premier stade de la SP.

Amit Bar-Or, M.D.
Université McGill, Institut Neurologique de Montréal
44 679 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2006)
(Bénéficie également d'une subvention des Instituts pour la recherche en santé du Canada)

Sous-classes de cellules B humaines : propriétés régulatrices immunitaires et rôle dans la sclérose en plaques

La majeure partie de la recherche sur la SP effectuée jusqu'ici a surtout porté sur les mécanismes de détérioration du système nerveux central par les cellules T du système immunitaire. Il apparaît qu'un autre type de cellules immunitaires, les cellules B, jouent également un rôle dans cette détérioration. Ces cellules protègent habituellement l'organisme en fabriquant des anticorps pour combattre l'infection. Par contre, elles peuvent être très nuisibles à certaines personnes atteintes de SP.

D^r Bar-Or a récemment découvert que les cellules B dites « à mémoire » (vie longue), pouvaient amener les lymphocytes T à fabriquer une grande quantité d'anticorps. Il a aussi constaté que le nombre de ce type particulier de cellules B était plus élevé que la normale dans la forme progressive de SP. L'analyse d'échantillons de sang et de liquide céphalo-rachidien de personnes ayant la SP et de personnes bien portantes lui permettra de voir lesquelles sont le plus sujettes à porter ce type de cellules B. Il tentera aussi de voir si ces dernières peuvent fabriquer des anticorps contre la myéline et comment elles activent les lymphocytes T. Ces chercheurs aimeraient aussi savoir comment les cellules B à mémoire parviennent à traverser la barrière hémato-encéphalique (sang-cerveau).

Les travaux de D^r Bar-Or contribueront à jeter les bases de nouveaux traitements conçus spécialement pour les personnes les plus sujettes à développer ces cellules B destructives.

Greffe de moelle osseuse

***Titre intégral :** Traitement de la sclérose en plaques comme une maladie auto-immune par un traitement immunoablatif intensif et une reconstitution immunologique – thérapie curative potentielle dans les cas de SP au pronostic sombre*

4 millions de dollars pour six ans, accordés par la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP – Subvention approuvée en août 2000

Chercheurs principaux

D^r Harold Atkins, Programme de greffe de moelle osseuse, L'Hôpital d'Ottawa – Campus Général

D^r Mark Freedman, Clinique de recherche sur la SP, L'Hôpital d'Ottawa – Campus Général

La Fondation pour la recherche scientifique sur la SP subventionne un projet de recherche multicentrique visant à voir une fois pour toutes si la greffe de moelle osseuse peut arrêter l'évolution de la sclérose en plaques. Mené par D^r Mark Freedman (neurologue spécialisé en SP) et D^r Harold Atkins (spécialiste de la greffe de moelle osseuse), tous deux de l'Université d'Ottawa, ce projet mettra à contribution 36 personnes ayant une forme progressive rapide de SP, qui risquent de devenir gravement handicapées. Vingt-quatre d'entre elles subiront une greffe, alors que les douze autres, présentant la même forme de la maladie, mais ne désirant pas subir de greffe, formeront le groupe témoin. Le recrutement a commencé en octobre 2000. Les centres participant à ce projet sont situés à Ottawa, Toronto et Montréal.

La greffe de moelle osseuse est couramment utilisée dans le traitement de la leucémie. Chez un très petit nombre de personnes atteintes à la fois de SP et de leucémie, elle a donné des résultats positifs. L'étude devrait permettre aux chercheurs de voir si ce traitement est efficace chez des personnes atteintes de SP, soigneusement appariées à un groupe témoin. Si la greffe de moelle osseuse n'arrête pas complètement l'évolution de la sclérose en plaques, les chercheurs espèrent au moins pouvoir identifier les déclencheurs de cette maladie et les modifications immunitaires qui surviennent au début de la SP. Ils surveilleront étroitement tout signe d'activité de la maladie chez les participants, à tous les stades de l'étude, de l'admission jusqu'à la fin du projet. Ce suivi comprendra des tests immunologiques complexes et le dépistage de certaines modifications génétiques liées au système immunitaire,

dans l'espoir de découvrir les gènes de susceptibilité à la SP.

Samuel David, Ph.D.
Université McGill, Montréal
156 336 \$ (1^{er} avril 2002 au 31 mars 2004)

Rôle de la phospholipase A₂ dans la pathogenèse de l'encéphalomyélite allergique expérimentale et son expression dans la SP

La SP est une maladie inflammatoire du système nerveux central (SNC), entraînant la démyélinisation des fibres nerveuses, une altération sensitive, voire la paralysie. Bien que de nombreux facteurs soient soupçonnés de jouer un rôle dans la SP, ceux qui stimulent l'inflammation des lésions de SP s'avèrent de bons sujets d'étude. D^r David s'intéresse à l'un d'eux, l'enzyme PLA₂, dont les sous-produits peuvent provoquer de l'inflammation et amener les cellules immunitaires à pénétrer dans le système nerveux central. Pour cette étude, le chercheur utilise des souris ayant l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE), modèle animal de SP, de même que des échantillons de tissu de personnes ayant la SP.

Suite à des travaux antérieurs, D^r David a montré que la concentration en PLA₂ était accrue dans les lésions d'EAE chez la souris ayant également subi une mutation au niveau de la PLA₂. Il mesure présentement la concentration de PLA₂ dans des échantillons de tissu de personnes ayant la SP et s'intéresse particulièrement à la concentration de cette enzyme dans les cellules du SNC chez la souris étudiée. Le chercheur croit que la PLA₂ pourrait être produite par des cellules présentes au site des lésions ou autour de celui-ci, chez cette souris et dans les échantillons de tissu de personnes ayant la SP. Si son hypothèse

est confirmée, il tentera de trouver des substances chimiques pouvant bloquer la PLA₂. Des résultats préliminaires montrent que le blocage de la PLA₂ peut retarder l'apparition de l'EAE et, peut-être même, en atténuer la gravité.

L'étude de ce modèle murin (souris) donnera davantage d'indices aux chercheurs quant à ce qu'ils doivent chercher dans la SP. Les résultats pourraient permettre d'élaborer de nouveaux traitements, visant peut-être à bloquer la PLA₂, qui pourraient amoindrir la détérioration consécutive au processus d'inflammation observé dans la SP.

Katerina Dorovini-Zis, M.D.
Université de la Colombie-Britannique
321 379 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2006)

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

Les cellules spécialisées qui recouvrent l'intérieur des vaisseaux sanguins du cerveau sont appelées cellules endothéliales. Celles-ci forment habituellement une barrière étanche entre le sang et le cerveau (barrière hémato-encéphalique – BHE), empêchant la plupart des cellules immunitaires de pénétrer dans le cerveau. Au premier stade de la SP, la BHE présente des brèches par où s'infiltrent les lymphocytes T du système immunitaire, qui peuvent détruire les tissus. D^{re} Dorovini-Zis croit que la communication entre les cellules endothéliales et les lymphocytes T est à l'origine de la détérioration observée dans la SP.

D^{re} Dorovini-Zis a créé une BHE artificielle (conçue en laboratoire) lui permettant de voir si les messages entre les cellules

endothéliales et les lymphocytes T favorisent le passage de ces derniers au travers de la BHE. Elle vérifie également sa théorie selon laquelle les cellules endothéliales « colleraient » à leur surface des fragments de myéline et des protéines « de présentation ». Les cellules T capables de se lier à ce complexe myéline-protéine pourraient être activées, traverseraient la BHE et iraient attaquer la myéline dans le cerveau.

Ces travaux sont importants, car ils permettront aux chercheurs de comprendre comment les cellules endothéliales peuvent laisser la voie libre aux lymphocytes T. Il serait extraordinaire de pouvoir rendre son étanchéité à la BHE et ainsi empêcher les cellules T activées de s'infiltrer dans le cerveau.

**Lionel Filion, PH.D., et
Mark Freedman, M.D.
Université d'Ottawa
137 594 \$ (1^{er} avril 2001 au 31 mars 2003)**

Déterminants immunologiques de l'évolution de la SP en réponse au traitement

Quatre traitements sont offerts au Canada pour le traitement de la sclérose en plaques. Tous favorisent une diminution de la fréquence et de la gravité des poussées de cette maladie, mais leur mode d'action demeure obscur. Les travaux des D^{rs} Filion et Freedman devraient nous éclairer sur le sujet.

Dans la SP, des cellules immunitaires, soit les cellules T et les macrophages, contribuent à l'inflammation du système nerveux central, qui entraîne les poussées et les incapacités permanentes. Ce processus inflammatoire pourrait être enclenché par l'interaction de certaines

molécules émettrices de signaux, présentes à la surface des cellules T et des macrophages. Ces molécules sont les cytokines et les récepteurs des cytokines. Certaines cytokines contribuent à l'aggravation de la SP en favorisant le développement d'un groupe de cellules T, soit les Th1. Par contre, les traitements actuels de la SP favorisent le développement d'autres cellules T, soit les Th2, qui aident à prévenir l'inflammation et les poussées dans la SP. D^{rs} Filion et Freedman croient que ces traitements sont efficaces parce qu'ils agissent sur les molécules émettrices de signaux entre les cellules T et les macrophages.

Les chercheurs ont relevé des différences importantes entre les personnes en poussée et celles qui présentent une forme progressive secondaire de SP. D'abord, les taux de concentration de la protéine de surface CD86 du macrophage et de la cytokine IL-12 étaient plus élevés dans le second groupe de patients. Ils ont aussi constaté que le traitement à l'interféron bêta faisait diminuer ces taux chez les personnes ayant la SP. D^{rs} Filion et Freedman se consacrent maintenant à une analyse plus détaillée de leurs observations et étendent leurs travaux au traitement par l'acétate de glatiramère (Copaxone^{md}).

Le but de ce projet est de trouver des marqueurs pouvant prédire des changements dans l'évolution de la SP ou les réponses aux traitements actuels ou les deux.

Mark Freedman, M.D.
Université d'Ottawa
173 870 \$ (1^{er} avril 2002 au 31 mars 2004)

Rôle des cellules T gamma-delta dans la SP : amies, ennemies ou les deux ?

Les cellules T gamma-delta sont des cellules immunitaires spécialisées qui se trouvent habituellement sur la première ligne de défense de l'organisme contre les envahisseurs étrangers, en attendant l'arrivée de cellules immunitaires plus spécialisées. D^r Freedman émet l'hypothèse que les cellules T gamma-delta puissent jouer un rôle dans la SP en incitant les cellules immunitaires spécialisées à attaquer la myéline ou en ne les désactivant pas après les avoir activées.

Chez la souris ayant l'EAE (maladie animale semblable à la SP), le retrait des cellules T gamma-delta a aggravé la maladie. D^r Freedman a également montré que ces cellules pouvaient détruire – plus rapidement que n'importe quelle autre cellule immunitaire – des oligodendrocytes cultivés en laboratoire. Il semble donc que les cellules T gamma-delta peuvent être aussi bien bénéfiques que destructrices, au cours de la maladie. Utilisant sa propre technique de culture illimitée de cellules T gamma-delta, D^r Freedman étudiera le rôle de ces cellules à un stade donné de la maladie et tentera de voir si elles se trouvent dans le système nerveux central ou dans le sang. Il prévoit ensuite comparer la fonction de ces cellules à différents stades de la maladie, avant et après divers traitements.

Lorsque D^r Freedman saura si les cellules gamma-delta doivent être considérées comme des amies, des ennemies ou les deux, il pourra mieux identifier les médicaments capables de faire pencher la

balance du côté des effets protecteurs de ces cellules.

David Haegert, M.D., Université McGill
Veerabhadra Gadag, Ph.D., Université Memorial
177 773 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2005)

Altérations du répertoire des récepteurs du lymphocyte T dans la SP

Un groupe particulier de lymphocytes T, les CD4, est soupçonné d'être à l'origine de l'attaque immunitaire dans la SP. Un autre groupe, les CD8, pourrait aussi contribuer à la détérioration subséquente de la myéline. D^{rs} Haegaert et Gadag croient que les récepteurs des lymphocytes T à la surface des CD4 et des CD8 sont altérés chez les personnes ayant la SP. Selon eux, cette altération surviendrait avant le début de la destruction de la myéline et rendrait une personne plus vulnérable à cette maladie.

Pour vérifier leurs hypothèses, D^{rs} Haegaert et Gadag étudient les récepteurs du lymphocyte T chez des couples de jumeaux vrais non atteints de SP et chez des couples de jumeaux vrais dont l'un des deux ou les deux ont la SP. Comparés aux jumeaux vrais non atteints de SP, les deux jumeaux des couples de jumeaux vrais dont un seul avait la SP présentaient des modifications importantes des récepteurs des lymphocytes T CD4. Cela signifie que des facteurs non génétiques contribuent à modifier le récepteur du lymphocyte T CD4. D^{rs} Haegaert et Gadag scrutent ce phénomène et étendent leurs travaux aux lymphocytes T CD8.

Cette étude devrait nous éclairer sur le déclenchement de l'attaque dans la SP ainsi que sur les facteurs de prédisposition à cette maladie.

Stephen J. Karlik, Ph.D.
Université Western Ontario
136 012 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2005)

Angiogenèse dans la neuro-inflammation chronique

L'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins) participe au processus normal de guérison et à de nombreux autres processus physiques. De nouveaux vaisseaux sanguins sont également formés au cours de nombreuses maladies, notamment le cancer, les maladies coronariennes et la polyarthrite rhumatoïdes. D^r Karlik a récemment montré que l'angiogenèse est observée chez les cobayes présentant des lésions semblables à celles de la SP. Le chercheur croit que les nouveaux vaisseaux permettent le passage de nutriments et de cellules qui favorisent le développement des lésions.

D^r Karlik met sa théorie à l'épreuve sur des cobayes présentant une maladie chronique progressive semblable à la SP. Divers médicaments anciens et nouveaux seront administrés à ces cobayes dans le but de contrer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, ce qui pourrait faire diminuer les lésions. D^r Karlik utilise une nouvelle technique d'IRM pour suivre le processus d'angiogenèse chez les cobayes et pour évaluer l'efficacité des divers traitements administrés.

Ces travaux ouvrent une nouvelle voie dans la recherche sur des traitements pour la SP. Si on pouvait empêcher les nutriments et les cellules destructrices de circuler dans le sang, on pourrait peut-être trouver un moyen de contrôler le développement des lésions chez les personnes atteintes de SP.

Michael Mayne, Ph.D.
Université du Manitoba
170 000 \$ (du 1^{er} avril 2003 au 31 mars 2005)

Rôle de la Rac-1 et de la CYFIP1 dans l'activation du lymphocyte T chez les personnes atteintes de SP

L'une des caractéristiques de la SP est qu'elle favorise la pénétration des lymphocytes T CD4 dans le cerveau. Ceux-ci y détériorent les tissus et enclenchent le processus de formation des lésions. Les cellules CD8 sont également présentes dans les lésions de SP, mais leur rôle demeure imprécis. Dans cette étude qui fait suite à un projet subventionné en tant que recherche pilote, D^r Mayne compte mettre au jour les étapes menant à l'activation des lymphocytes CD4 et CD8 et à leur pénétration dans le cerveau.

Une technique génomique permettant d'évaluer l'activité de milliers de gènes en une seule manipulation a fourni un indice à D^r Mayne. En effet, il a découvert deux protéines, la Rac-1 et la CYFIP1, qui interagissent entre elles et s'avèrent hyperactives dans les cellules T CD4 des personnes atteintes de SP. La Rac-1 permet à de nombreuses cellules, dont les lymphocytes T, de se mouvoir. Le rôle de la CYFIP1 n'est toujours pas connu. D^r Mayne continue d'étudier la fonction de la Rac-1 et de la CYFIP1 chez les personnes atteintes de SP. Selon certaines données préliminaires, des médicaments pour la SP, tels l'interféron bêta et le rolipram, pourraient modifier le rôle de la Rac-1. (Le rolipram est un antidépresseur qui provoque également une diminution des niveaux de certains enzymes destructeurs chez les modèles animaux de SP.)

D^r Mayne espère que cette étude débouchera sur de nouveaux traitements contre la Rac-1, qui viseraient à ralentir ou à bloquer les mécanismes de locomotion des lymphocytes T visés et, avant tout, de les empêcher de pénétrer dans le cerveau.

Trevor Owens, Ph.D.
Université McGill et Institut Neurologique de Montréal
276 030 \$ (du 1^{er} avril 2002 au 31 mars 2005)

Interactions immunocytes-névroglie dans des maladies inflammatoires et démyélinisantes du SNC

Dans la SP, les cellules immunitaires envahissent le système nerveux central et, avec des molécules messagères appelées cytokines, contribuent à la détérioration de la myéline. À un certain stade d'évolution de la maladie, les cellules nerveuses sont également touchées. On ne connaît pas encore, toutefois, le rapport entre la détérioration de la cellule nerveuse et l'invasion des cellules immunitaires au cours de la SP.

D^r Owens croit que l'inflammation et la détérioration nerveuse sont deux conséquences cruciales de la SP, qui valent la peine d'être étudiées. Il a déjà montré que la détérioration nerveuse alerte les forces de sécurité que constituent les cellules microgliales qui englobent habituellement les débris cellulaires, les déchets et les cellules étrangères présentes dans le cerveau. Une fois l'alerte sonnée, les cellules microgliales fabriquent également des molécules émettrices de signaux, appelées chimiokines, qui attirent les cellules immunitaires vers la lésion. Grâce à l'imagerie par résonance magnétique, D^r Owens a pu constater que la détérioration nerveuse survient parfois avant que les

cellules immunitaires n'envahissent le cerveau. Dans sa présente étude, D^r Owens tentera de voir si divers types de lésions nerveuses peuvent laisser présager tel ou tel type de réponse immunitaire, et si les cellules microgliales peuvent continuer de fonctionner normalement après l'invasion du cerveau par des cellules immunitaires.

Si ses travaux permettent de déterminer le moment où l'invasion des cellules immunitaires survient, en réponse à des signaux activant la détérioration nerveuse, D^r Owens pourrait peut-être prévenir cette invasion et la détérioration de la myéline et des fibres nerveuses, dans la SP.

Trevor Owens, Ph.D.
Université McGill et Institut Neurologique de Montréal
55 052 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2005)
(Bénéficie également d'une subvention des Instituts pour la recherche en santé du Canada)

Rôle de l'interféron gamma dans l'inflammation du système nerveux central

Dans la SP, l'attaque de la myéline du système nerveux central par les lymphocytes T entraîne de l'inflammation (entraînant la détérioration des tissus). Nombre de cytokines (molécules messagères) contribuant au processus d'inflammation sont synthétisées par des cellules du cerveau. D'autres, comme l'interféron gamma, proviennent de cellules circulant vers le cerveau. L'interféron gamma semble jouer un rôle semblable à celui d'un couteau à double tranchant dans la SP. Par exemple, lorsqu'on l'injecte aux personnes atteintes de SP, la maladie s'aggrave. Curieusement, le même phénomène se produit lorsqu'il se trouve en quantité insuffisante chez les souris atteintes d'une maladie semblable à la SP.

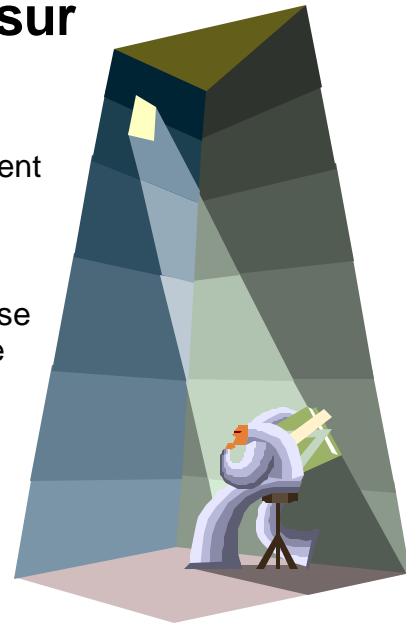
Le défi de D^r Owens consistera donc à déterminer quand l'interféron gamma est bénéfique et quand il est destructeur. Il croit que cet interféron pourrait contrôler les cellules du cerveau capables d'atténuer la détérioration causée par les lymphocytes T. L'interféron gamma pourrait aussi communiquer avec les chimiokines (molécules balises) qui contrôlent la pénétration des cellules immunitaires dans le cerveau, ainsi que l'étendue de la perte de myéline. D^r Owens tente de trouver la source des molécules balises et d'identifier celles qui contrôlent l'interféron gamma. Pour vérifier son hypothèse, il utilise des souris atteintes d'une maladie semblable à la SP, dépourvues d'interféron gamma ou d'autres cytokines.

Ces expériences devraient nous éclairer sur le processus d'inflammation complexe du cerveau au cours de la SP. Comprendre les effets positifs et les effets négatifs de l'interféron gamma dans la SP aidera les chercheurs à élaborer de meilleurs traitements anti-inflammatoires.

IRM : une fenêtre sur la SP

Les scientifiques doivent recourir à de nombreuses technologies pour « voir » ce qui se passe dans le cerveau d'une personne atteinte de SP. L'une des plus sensibles de ces technologies de pointe est l'imagerie par résonance magnétique (IRM), devenue largement accessible au milieu des années 80. Distinguant la substance blanche (myéline) de la substance grise, d'une part, et du liquide céphalorachidien, d'autre part, elle produit des images en deux dimensions des structures internes de l'organisme. Sa grande sensibilité permet aux chercheurs de faire la distinction entre les tissus cérébraux sains et les lésions. Une technique plus récente s'avère également utile : la spectroscopie par résonance magnétique (SRM). Celle-ci ressemble à l'IRM, mais fournit des données chimiques, plutôt que structurelles, sur les lésions cérébrales.

Ces technologies étant non effractives (non invasives), on s'en sert dans le suivi régulier des patients. Elles peuvent également être associées pour mesurer les effets de divers traitements. Les chercheurs tentent toujours d'optimiser les capacités de ces outils afin de mieux comprendre ce qui se passe à divers stades de la maladie. Ces travaux visent, en bout de ligne, à rendre les techniques d'imagerie plus efficaces et à en élaborer de meilleures afin de pouvoir améliorer le processus diagnostique, la



prise en charge des symptômes ainsi que les traitements de la SP.

Douglas Arnold, M.D.
Université McGill, Institut Neurologique de Montréal
251 896 \$ (1^{er} avril 2002 au 31 mars 2005)

Imagerie de la démyélinisation et de la remyélinisation dans la SP

La sclérose en plaques s'attaque à la myéline, gaine protectrice des fibres nerveuses. Cette gaine est essentielle à une bonne conduction nerveuse, mais peut aussi assurer la survie à long terme des fibres nerveuses. D^r Arnold vise globalement à mesurer la perte de myéline et le degré de régénération de la myéline qui survient avec le temps dans les lésions de SP. Ces données sont essentielles pour comprendre l'évolution de la détérioration nerveuse dans la SP.

Se basant sur ses travaux précédents, D^r Arnold a récemment mis au point une nouvelle technique d'IRM permettant de mesurer la quantité de myéline dans les lésions de SP. Les clichés obtenus l'aideront à évaluer le degré de remyélinisation dans ces lésions, à divers stades des formes cyclique (poussées-rémissions) et progressive secondaire de la maladie. Cette nouvelle technique pourrait permettre de voir si la détérioration de la myéline se poursuit dans les anciennes lésions et si ce phénomène échappe aux techniques d'IRM employées jusqu'ici.

Les travaux de D^r Arnold devraient approfondir les connaissances sur la régénération de la myéline dans la SP et aider les chercheurs à suivre le processus de démyélinisation dans les lésions actives. Toutes ces données devraient permettre d'évaluer les chances de succès des futurs

traitements visant à réparer la myéline et à contrôler les lésions dans la SP.

Alex MacKay, M.D., David Li, M.D., et Donald Paty, M.D.
Université de la Colombie-Britannique
203 748 \$ (1^{er} avril 2001 au 31 mars 2004)

Études pathologiques *in vivo* en série dans la SP : intégration des résultats de plusieurs techniques d'imagerie par résonance magnétique

La SP est une maladie complexe qui détériore le système nerveux central et peut provoquer des poussées entraînant une perte temporaire ou permanente de la vision, des sensibilités, de la coordination et de la force musculaire. Lorsque les cellules immunitaires destructrices traversent la barrière hémato-encéphalique (sang-cerveau) et pénètrent dans le cerveau, elles entraînent l'inflammation des tissus à l'origine des lésions de la myéline, disséminés dans le système nerveux central. Cette inflammation entrave la propagation de l'influx nerveux.

Avant l'avènement de l'imagerie par résonance magnétique, la majeure partie des connaissances sur les mécanismes de détérioration dans la SP provenait d'autopsies pratiquées sur le cerveau et la moelle épinière de personnes ayant la SP. En associant trois techniques d'imagerie par résonance magnétique (relaxation, diffusion et spectroscopie), D^{rs} MacKay, Li et Paty peuvent maintenant suivre les modifications physiques et chimiques survenant dans le cerveau des personnes ayant la SP. Ils espèrent ainsi déterminer le moment précis où survient la perte de myéline, une fois que la barrière hémato-encéphalique (sang-cerveau) a commencé à fuir. Ils tentent également de voir à quel moment se produit

la régénération de la myéline, au cours de la maladie.

Des informations plus précises fournies par l'IRM aideront les chercheurs à établir des liens entre le niveau de détérioration de la myéline dans le cerveau et le degré d'incapacité chez les personnes atteintes de SP.

**Ross Mitchell, Ph.D., et
Ursula Tuor, Ph.D.
Université Western Ontario
259 010 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2006)**

IRM sensible à la myéline : du labo au patient

Bien que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) soit couramment employée dans le suivi des personnes atteintes de SP, il n'existe toujours pas de technique d'IRM clinique capable de révéler l'état général de la myéline dans le cerveau des personnes atteintes de SP. Malheureusement, très peu de centres ont accès aux plus récents appareils d'IRM, processeurs d'image et instruments d'analyse nécessaires pour mesurer toutes les modifications biologiques cérébrales chez les personnes atteintes de SP.

Pour cette étude, D^r Mitchell bénéficie des formidables installations de l'Université de Calgary. Non seulement cet établissement dispose-t-il des appareils d'IRM du cerveau humain et animal à la fine pointe de la technologie, mais il regroupe une équipe multidisciplinaire composée de nombreux chercheurs en SP, voués à la recherche fondamentale (labo) et clinique (patient). Cette unique association d'installations et de patients servira de moteur à cette étude sur une technique d'IRM pan-cérébrale clinique, sensible à la myéline, et à la mise en application de ce nouvel outil. D^r Mitchell

espère que celui-ci permettra d'établir une relation entre les résultats de l'IRM et la composition des lésions de SP, d'élaborer des méthodes d'évaluation des nouveaux traitements et d'identifier de nouvelles cibles pour les futurs traitements préventifs.

À long terme, cette étude pourrait contribuer à accélérer les essais cliniques et à établir des liens entre les données de l'IRM et le stade de la maladie, qui orienteront les prochaines recherches.

**Wayne Moore, M.D., Donald Paty, M.D.,
Stanley Hashimoto, M.D., David Li, M.D.,
Robert Nugent, M.D., et
Alexander MacKay, M.D.
Université de la Colombie-Britannique
249 739 \$ (1^{er} avril 2002 au 31 mars 2005)**

Base pathologique de l'imagerie par résonance magnétique dans la SP

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) traditionnelle a permis de « voir » clairement les lésions cérébrales dans la SP. Des techniques d'imagerie plus récentes ont montré que certaines régions du cerveau, en dehors des lésions, sont également altérées. On ne sait toujours pas si ces zones assombries de la substance blanche sont attribuables aux lésions de SP ou à autre chose.

Ces chercheurs ont publié des articles dans *Neurology* et *Multiple Sclerosis*, montrant que l'IRM de tissu cérébral fixé au moyen de produits chimiques, au cours d'autopsies, fournit de précieuses informations sur la répartition de la myéline et sur les zones démyélinisées. Dans leurs présents travaux, ils tentent d'établir des liens entre les anomalies observées dans les lésions et, d'une part, les zones sombres de la substance blanche et, d'autre part, les modifications du tissu cérébral survenant au

fil du temps. Ils comptent utiliser, à cette fin, diverses techniques nouvelles et anciennes d'IRM ainsi que la microscopie, outil d'examen traditionnel des tissus lors d'autopsies. Divers colorants histologiques (tissu) seront utilisés pour mettre en évidence les fibres nerveuses, la gaine de myéline, les oligodendrocytes (cellules productrices de myéline) et les cellules qui attaquent la myéline.

Les techniques d'IRM utilisées pour ces travaux aideront les chercheurs à identifier les modifications histologiques associées à la détérioration continue observée dans la SP.



Recherche en sciences de la santé : pleins feux sur le présent

La sclérose en plaques se manifeste généralement chez les personnes dont l'âge varie entre 20 et 40 ans. La majorité d'entre elles présente d'abord une forme cyclique (poussées-rémissions) devenant souvent progressive, au fil des ans. Mais quelle que soit la forme de SP, il faut vivre toute sa vie avec les symptômes de cette maladie. C'est pourquoi les professionnels de la santé tentent par tous les moyens d'améliorer la qualité de vie des personnes aux prises avec la sclérose en plaques.

Le Comité de recherche en sciences de la santé examine les propositions de recherche sur les nombreux problèmes quotidiens auxquels les personnes atteintes de SP sont confrontées. Ce type de recherche concerne, par exemple, l'économie de la santé (efficacité et

politiques), la santé de la population (épidémiologie, déterminants de la santé et de l'environnement) et les questions psychosociales et comportementales (informations sur la santé, promotion de la santé, sociologie et communications). Contrairement aux études sur les causes de la SP, celles-ci portent sur les difficultés avec lesquelles les personnes atteintes de cette maladie doivent composer au quotidien.

Donald Brunet, M.D., Michael Singer, M.D., et Wilma Hopman, M.A.
Université Queen
124 313 \$ (1^{er} avril 2000 au 31 mars 2003)

SP et changements dans la qualité de vie liée à la santé

L'évaluation de l'état de santé des personnes ayant la SP a été fondée jusqu'ici sur la gravité de l'atteinte neurologique. Il est de plus en plus évident, toutefois, que cette seule donnée ne suffit pas. D'abord, la perception qu'a la personne ayant la SP de son état de santé ne correspond pas toujours au degré de l'atteinte neurologique observé et, en second lieu, la mesure de cette atteinte ne révèle pas tous les problèmes avec lesquels les personnes ayant la SP doivent composer (par exemple, la fatigue).

Le concept d'état de santé dans la SP a été récemment élargi. Il comprend maintenant la qualité de vie liée à la santé, basée sur la perception qu'a le patient de ses capacités et de son bien-être. Pour leur étude, D^r Brunet et son équipe utiliseront un outil de mesure appelé Questionnaire sur la qualité de vie des personnes ayant la SP (QQVSP). Ce sondage, auquel il faut consacrer une trentaine de minutes, évalue de nombreux facteurs de qualité de vie liée à la santé, soit le fonctionnement physique, la douleur

physique, l'énergie, les troubles émotionnels, la fatigue, la sexualité et la maîtrise de la vessie. D^r Brunet a déjà montré que les personnes ayant la SP obtiennent des résultats inférieurs à ceux de la population en général quant à plusieurs aspects de la qualité de vie liée à la santé. La présente étude prévoit le suivi de trois ans d'un plus grand nombre de personnes ayant la SP que dans la première étude.

Ce projet devrait permettre aux professionnels de la santé de mieux conseiller les personnes ayant la SP et d'évaluer les effets des interventions cliniques, tels les traitements, la réadaptation et les conseils, sur divers facteurs de qualité de vie liée à la santé.

John Fisk, Ph.D.
Centre des sciences de la santé Queen Elizabeth II, Halifax
30 250 \$ (1^{er} avril 2002 au 31 mars 2005)

Efficacité et efficacité réelles des nouveaux traitements de la sclérose en plaques

Le remboursement du coût des traitements de la SP par les gouvernements suscite de vifs débats. La controverse provient en grande partie du fait que le coût direct de ces traitements est élevé et qu'on ne peut encore affirmer que leurs bienfaits justifient ce coût. D^r Fisk croit que les traitements pouvant ralentir l'évolution des incapacités dans la SP pourrait réduire ce coût. Il est cependant difficile de dire dans quelle mesure le coût des traitements des poussées aiguës de SP pourrait compenser celui des nouveaux médicaments capables de ralentir l'évolution de cette maladie.

Ces travaux comportent l'évaluation de nouveaux médicaments quant à leur capacité de freiner l'aggravation des

incapacités. On se penchera sur (1) les données de cinq années d'études menées dans le cadre du MS Special Therapy Program de la Nouvelle-Écosse, (2) des données sur l'histoire naturelle de la SP provenant de la base de données sur la SP de la Nouvelle-Écosse et d'autres sources et (3) des évaluations des incapacités et de la qualité de vie liée à la santé de personnes atteintes de SP, sous traitement et non traitées. D^r Fisk a mis au point de nouveaux modèles mathématiques créés sur ordinateur afin d'intégrer et d'évaluer les informations recueillies.

Ces modèles fourniront la première estimation du rapport efficacité-coût pour le Canada des nouveaux traitements capables de ralentir la progression des incapacités dans la SP. Cette donnée permettra aux autorités du Canada et de nombreux autres pays de prendre des décisions éclairées quant au remboursement du coût des nouveaux traitements pour la SP.

Daria Trojan, M.D.
Université McGill
261 360 \$ (1^{er} avril 2002 au 31 mars 2005)

Dysfonctionnement neuronal du tronc cérébral et fatigue d'origine centrale dans la sclérose en plaques

La fatigue d'origine centrale est le symptôme le plus fréquent et le plus pénible de la SP. De nombreux facteurs peuvent contribuer à la fatigue dans la SP, dont les lésions du tronc cérébral, l'âge et la forme de la maladie, les difficultés respiratoires, le niveau d'exercice, les troubles du sommeil, les déficits immunitaires, l'état dépressif, le stress et la douleur. Bien qu'un certain nombre d'études sur la fatigue chez les personnes ayant la SP soient terminées, les causes exactes de ce symptôme demeurent inconnues.

L'étude de D^{re} Trojan est la première à intégrer des facteurs biopsychosociaux dans la recherche sur les causes possibles de la fatigue dans la SP. Le groupe témoin sera composé de personnes présentant le syndrome post-polio (PPS) qui, tout comme les personnes ayant la SP, subissent une lente détérioration neurologique caractérisée par la fatigue. Ces 65 témoins et les 65 participants ayant la SP subiront des examens médicaux et pulmonaires et feront l'objet d'analyses sanguines. Ils devront également répondre à un questionnaire visant à évaluer leur niveau de fatigue, de douleur, de stress, d'activité physique et d'autonomie, ainsi que leur santé psychologique et la qualité de leur sommeil. Des techniques d'imagerie, telle la spectroscopie par résonance magnétique, permettront ensuite de mesurer les lésions du tronc cérébral (région contrôlant la vigilance) et les régions avoisinantes.

Cette étude pourrait révéler les causes complexes de la fatigue et mener à une épreuve diagnostique de ce symptôme dans la SP, le PPS et d'autres maladies chroniques.

Programmes visant à attirer les jeunes talents

Bourses de perfectionnement – Dr Donald Paty

La Société canadienne de la sclérose en plaques accorde un nombre limité de Bourses de perfectionnement - Dr Donald Paty à des titulaires de doctorat qui se sont montrés intéressés par une carrière de recherche en sclérose en plaques. Le postulant doit avoir terminé sa formation en recherche et pouvoir mener une étude indépendante à plein temps sur la sclérose en plaques, dans une école de médecine du Canada. L'université qui l'abrite doit confirmer qu'au moins 75 pour 100 du temps du chercheur sera consacré à la recherche et qu'il a obtenu une subvention de fonctionnement de la Société canadienne de la SP ou d'un autre organisme subventionnaire.

Total des bourses de perfectionnement :
300 000 \$

D^r Amit Bar-Or
Université McGill
Domaine : Immunologie
Bourse de trois ans :
150 000 \$ (1^{er} avril 2001 au 31 mars 2004)

D^r Ross Mitchell
Université de Calgary
Domaine : Technologie de résonance
magnétique
Bourse de trois ans
150 000 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2006)

Bourses d'études postdoctorales

La Société canadienne de la sclérose en plaques offre des bourses aux médecins (M.D.) et aux docteurs (Ph.D.) désireux de poursuivre leurs études dans un domaine lié à la sclérose en plaques. Ces bourses ont une durée de un an, mais peuvent être renouvelées.

Total des bourses d'études postdoctorales :
390 000 \$

Lenora Brown, Ph.D.
Université de Calgary
Directrice : D^{re} Luanne Metz
Un an, renouvellement : 39 000 \$

Douchebe Dakubo, Ph.D.
Institut de recherche en sciences de la
santé d'Ottawa
Directrice : D^{re} Valerie Wallace
Un an, nouvelle bourse : 39 000 \$

Lillian DeBruin, Ph.D.
Université de Guelph
Directeur : D^r George Harauz
Un an, nouvelle bourse : 39 000 \$

Awa Dicko, Ph.D.
Hôpital pour enfants malades
Directrice : D^{re} Joan Boggs
Un an, renouvellement : 39 000 \$

Yanping Gong, Ph.D.
Hôpital pour enfants malades
Directrice : D^{re} Joan Boggs
Un an, nouvelle bourse : 39 000 \$

Elizabeth Jane Fry, Ph.D.
Université McGill
Directeur : D^r Samuel David
Un an, nouvelle bourse : 39 000 \$

Helen Tremlett, Ph.D.
Université de la Colombie-Britannique
Directeurs : D^{rs} Donald Paty et Joël Oger
Un an, renouvellement : 39 000 \$

Shigeki Tsutsui, Ph.D.
Université de Calgary
Directeur : D^r Christopher Power
Un an, nouvelle bourse : 39 000 \$

Rachel Wheeler, Ph.D.
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : D^r Trevor Owens
Un an, renouvellement : 39 000 \$

Rana Zabad, M.D.
Université de Calgary
Directeurs : D^{rs} Luanne Metz et
V. Wee Yong
Un an, nouvelle bourse : 48 500 \$

Simone Zehntner, Ph.D.
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : D^r Trevor Owens
Un an, renouvellement : 39 000 \$

Hong-Mei Zhu, Ph.D.
Université de Calgary
Directeur : D^r Ross Mitchell
Un an, renouvellement : 39 000 \$

Bourses de stagiaire de recherche

La Société canadienne de la sclérose en plaques offre des bourses aux étudiants qui préparent une maîtrise en sciences, au doctorat ou autres, dont les travaux portent sur un domaine lié à la sclérose en plaques. Ces bourses visent à encourager les jeunes chercheurs à se consacrer à la recherche sur la SP. Elles ont une durée de un an, mais peuvent être renouvelées.

Total des bourses de stagiaire de recherche : 594 000 \$

Joseph Anthony
Université de Calgary
Directeur : D^r Christopher Power
Un an, nouvelle bourse : 20 000 \$

Edmund Au
Université de la Colombie-Britannique
Directrice : D^{re} Jane Roskams
Un an, nouvelle bourse : 20 000 \$

Alicia Babcock
McGill University
Supervisor: Dr. Trevor Owens
Un an, nouvelle bourse : 20 000 \$

Saoussen Bamri
Université McGill
Directeur : D^r Peter Braun
Un an, nouvelle bourse : 18 000 \$

Thor Bjarnason
Université de la Colombie-Britannique
Directeur : D^r Alex MacKay
Un an, nouvelle bourse : 20 000 \$

Marcel Brisebois
Université McGill
Directrice : D^{re} Sylvie Fournier
Un an, renouvellement : 20 000 \$

Kimberly Carcary
Université de Calgary
Directeur : D^r Aaron Tubman
Un an, renouvellement : 18 000 \$

Arnaud Charil
Université McGill
Directeur : D^r Alain Dagher
Un an, nouvelle bourse : 20 000 \$

Carol Anne Chénard
Institut de recherche Lady Davis, Hôpital
Général Juif de Montréal
Directeur : D^r Stéphane Richard
Un an, nouvelle bourse : 18 000 \$

Lisa Cook
Université Western Ontario
Directeur : D^r Steve Karlik
Un an, renouvellement : 20 000 \$

Qiaoling Cui
Université McGill
Directrice : D^{re} Guillermina Almazan
Un an, renouvellement : 20 000 \$

Gabriele DeLuca
Université de Oxford
Directrice : Margaret Esiri
Un an, renouvellement : 20 000 \$

Nancy Dionne
Université McGill
Directeur : D^r Alan Peterson
Un an, renouvellement : 20 000 \$

Danielle Duszczyszyn
Université McGill
Directeur : D^r David Haegert
Un an, nouvelle bourse : 18 000 \$

Greg Gillespie
Université de Victoria
Directrice : D^{re} Nancy Sherwood
Un an, renouvellement : 20 000 \$

Melanie Green
Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa
Directeur : D^r Mark Freedman
Un an, renouvellement : 20 000 \$

Sandy Hemdan
Université McGill
Directrice : D^{re} Guillermina Almazan
Un an, renouvellement : 20 000 \$

Shireen Hossain
Université McGill
Directrice : D^{re} Guillermina Almazan
Un an, nouvelle bourse : 20 000 \$

Igal Ifergan
Université McGill
Directeur : D^r Amit Bar-Or
Un an, nouvelle bourse : 20 000 \$

Andrew Jarjour
Université McGill
Directeur : D^r Tim Kennedy
Un an, renouvellement : 20 000 \$

Athena Kalyvas
Université McGill
Directeur : D^r Samuel David
Un an, nouvelle bourse : 20 000 \$

Jyothi Kumaran
Université de Toronto
Directeur : D^r David Rose
Un an, renouvellement : 20 000 \$

Peter Larsen
Université de Calgary
Directeur : D^r V. Wee Yong
Un an, nouvelle bourse : 20 000 \$

Kenneth Liu
Université de la Colombie-Britannique
Directrice : D^{re} Katerina Dorovini-Zis
Un an, renouvellement : 20 000 \$

Gregory Mayer
Université de Calgary
Directeur : D^r Ross Mitchell
Un an, renouvellement : 18 000 \$

Jason Millward
Université McGill
Directeur : D^r Trevor Owens
Un an, nouvelle bourse : 20 000 \$

Minwoo Park
Université McGill
Directeur : D^r Peter Braun
Un an, renouvellement : 20 000 \$

Madeline Pool
Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa
Directeur : D^r Rashmi Kothary
Un an, renouvellement : 20 000 \$

Viktor Skihar
Université de la Saskatchewan
Directeur : D^r Ronald Doucette
Un an, renouvellement : 20 000 \$

Rusia Anne Springer
Université de Calgary
Directrice : D^{re} Marlene Reimer
Un an, nouvelle bourse : 18 000 \$

Henrik Toft-Hansen
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : D^r Trevor Owens
Un an, renouvellement : 20 000 \$

Karolina Wosik
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : D^r Jack Antel
Un an, renouvellement : 20 000 \$

Subventions de recherche pilote

Les subventions de recherche pilote sont destinées à de petits projets innovateurs. Elles visent à éprouver rapidement des idées nouvelles et inexplorées, afin d'obtenir des données préliminaires pouvant donner lieu à une subvention du programme général de recherche. Le programme de recherche pilote est subventionné par la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP, organisme affilié à la Société canadienne de la SP.

- **Michael Mayne, Ph.D.**
Université du Manitoba
Recherche biomédicale - « Rôle du calcium intracellulaire dans la régulation de l'expression du gène pro-inflammatoire dans la SP »

35 000 \$ - Début : mai 2002
- **Peter Stys, M.D., et Mark Freedman, M.D.**
Université d'Ottawa
Recherche biomédicale - « Nouveau modèle *in vitro* de démyélinisation induite par le système immunitaire »

34 917 \$ - Début : juillet 2002
- **Paul Kubes, Ph.D.**
Université de Calgary
Recherche biomédicale - « Mécanismes de mobilisation des leucocytes vers le système nerveux central dans l'encéphalomyélite allergique expérimentale »

34 867 \$ - Début : novembre 2002

- **Christopher Brown, M.D.**
Université de Calgary
Recherche biomédicale - «Potentiel thérapeutique d'un récepteur soluble du facteur de croissance des granulocytes et des macrophages (GM-CSF) dans l'encéphalomyélite allergique expérimentale»

35 000 \$ - Début : novembre 2002

- **Ann Cranney, M.D.**
Université Queen's
Recherche en sciences de la santé
- « Effet de la SP sur la densité osseuse SP »

34 976 \$ - Début : décembre 2002

- **Jean-François Gauchat, Ph.D.**
Université de Montréal
Recherche biomédicale -
« Cytokine semblable à la cardiotrophine dans l'encéphalite allergique expérimentale »

34 998 \$ - Début : février 2003

- **Murray Brown, Ph.D.**
Université de Dalhousie
Recherche en sciences de la santé
- « Est-il possible, en réalité, d'appliquer des méthodes de régression sur les bienfaits nets dans l'évaluation de l'efficacité réelle et du rapport coût-efficacité des nouveaux médicaments modificateurs de l'évolution de la SP ? »

35 000 \$ - Début : mars 2003

Glossaire 2003

ADN (acide désoxyribonucléique) – Siège de l'information génétique qui déterminera le développement d'une personne. Se présentant sous la forme d'une double hélice, il se compose de complexes acide nucléique-sucre se liant aux protéines.

Angiogenèse – Formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

Anticorps – Protéine produite par des cellules du plasma (lymphocytes B adultes) qui défendent l'organisme contre les envahisseurs étrangers, tels les bactéries et les virus.

Antigène – Substance qui se lie aux anticorps. Le terme « antigène » a été donné à cette substance en raison de sa capacité de **générer** des anticorps. Des molécules virales et bactériennes, voire certaines molécules présentes à l'état naturel dans l'organisme, peuvent être des antigènes.

Astrocyte - Cellule de soutien présente dans le système nerveux central (SNC), qui se lie aux neurones et aux vaisseaux sanguins et joue un rôle de soutien métabolique, nutritionnel et mécanique. Les astrocytes contribuent à la formation du tissu cicatriciel sur les lésions de SP.

Barrière hémato-encéphalique - Barrière formée d'une couche de cellules endothéliales, solidement liées entre elles, empêchant la plupart des grosses molécules et certains types de cellules sanguines de pénétrer dans le cerveau.

Cellule B – Voir lymphocyte B.

Cellule de Schwann - Cellule du système nerveux périphérique qui fabrique et maintient la myéline.

Cellule endothéliale - Cellule tapissant l'intérieur des parois du cœur et des vaisseaux sanguins des systèmes circulatoire et lymphatique. Ces cellules forment la barrière hémato-encéphalique (sang-cerveau).

Cellule gliale - Cellule de soutien non neuronale, comprenant l'oligodendrocyte, l'astrocyte et la cellule microgiale du système nerveux central et la cellule de Schwann du système nerveux périphérique.

Cellule NK (tueuse) – Voir Lymphocyte tueur.

Cellule présentatrice de l'antigène - Cellule spécialisée combinant à sa surface des fragments d'antigène et des molécules « de présentation », qu'elle fabrique elle-même, dans le but de soumettre ce complexe à l'examen des cellules immunitaires. Les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules B sont les principales cellules présentatrices d'antigènes.

Cellule T – Voir lymphocyte T.

Cytokine – Petite molécule messagère influant sur l'action des cellules immunitaires. Elle est aussi connue sous les noms de « lymphokine » ou « interleukine ». Il existe une grande variété de cytokines et chacune agit seulement sur les cellules dotées de récepteurs pour elle.

Démyélinisation – Processus de détérioration de la myéline.

Différenciation – Processus de maturation cellulaire.

Échelle élaborée d'incapacités de Kurtzke (ÉÉIK) - Outil de mesure du niveau d'incapacité d'une personne ayant la SP, élaboré par D^r John Kurtzke.

Encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE) - Maladie semblable à la SP, transmise à des souris de laboratoire par injection de tissu du système nerveux central ou d'un dérivé de la protéine basique de la myéline.

Fibre nerveuse (axone) - Long prolongement effilé de la cellule nerveuse qui transmet l'influx nerveux d'un neurone à l'autre, dans tout l'organisme. La plupart des fibres nerveuses sont recouvertes de 1 à 200 couches de myéline.

Gaine de myéline – Substance constituée de 1 à 200 couches de myéline entourant les fibres nerveuses du système nerveux central et du système nerveux périphérique.

Gène – Particule d'ADN présente sur le chromosome, portant l'information génétique nécessaire à la synthèse des protéines.

Imagerie par résonance magnétique (IRM) - Technique produisant des images anatomiques, à partir de l'énergie libérée par les atomes hydrogène. Permettant de voir les tissus mous de l'organisme, dont le cerveau et la moelle épinière, elle met clairement en évidence les lésions de SP et peut être utilisée pour suivre l'évolution de cette maladie.

Immunoglobuline – Version d'anticorps liés à la membrane qui se lient aux antigènes et

envoient un signal aux lymphocytes B pour qu'ils produisent des anticorps.

Inflammation – Processus consécutif à une blessure physique, une infection ou une réponse immunitaire locale, menant à une détérioration des tissus où s'accumulent du liquide, des globules blancs et des protéines plasmatiques.

Interféron (IFN) - Cytokine qui combat les virus en inhibant la multiplication de ceux-ci. L'interféron alpha (IFN-a) et l'interféron bêta (IFN-b) sont produits par les lymphocytes (globules blancs), les fibroblastes et d'autres cellules. (Des versions d'interféron obtenues par génie génétique sont employées dans le traitement de la SP.) L'interféron gamma (IFN-g) est produit par les lymphocytes T et les lymphocytes tueurs, par suite d'une inflammation. Sa fonction principale consiste à activer les macrophages pour qu'ils combattent l'infection. L'interféron gamma aggrave la SP.

Lipide - Gras soluble. Terme désignant toute substance renfermant un acide gras ou un savon qui peut se dissoudre dans les graisses.

Liquide céphalorachidien – Liquide qui baigne le système nerveux central.

Lymphocyte – Globule blanc (cellule B, cellule T et cellule tueuse naturelle - NK) du système immunitaire qui combat l'infection.

Lymphocyte B - Cellule immunitaire (globule blanc) productrice d'anticorps. Elle arrive à maturation dans la moelle osseuse.

Lymphocyte B à mémoire – Lymphocyte B à longue vie, capable de se remettre à fabriquer des anticorps après être demeuré longtemps dans l'organisme.

Lymphocyte T - Cellule immunitaire qui combat l'infection. Il existe deux grandes classes de lymphocytes T : les alpha-bêta et les gamma-delta. La première comprend les facilitateurs (CD4⁺) et les tueurs (CD8⁺). Le lymphocyte T arrive à maturation dans le thymus.

Lymphocyte tueur (NK) - Les lymphocytes tueurs sont un groupe de lymphocytes (non T et non B) qui ont la propriété intrinsèque (naturelle) de reconnaître et de détruire les cellules infectées par un virus et les cellules tumorales.

Macrophage – Cellule immunitaire se trouvant sur la première ligne de défense de l'organisme contre les envahisseurs. Elle fait partie des cellules dites « présentatrices d'antigènes ». Les macrophages portent divers noms selon leur localisation dans l'organisme (par ex. la microglie, dans le cerveau).

Microglie – Macrophages du cerveau.

Myéline – Substance constituée de protéines et de lipides formant la gaine des fibres nerveuses du système nerveux central. Elle accélère la transmission des messages le long de ces fibres.

Neurone - Cellule du système nerveux comprenant un noyau et des prolongements appelés « dendrites » (ramification abondante) ou « axones » (prolongement unique). L'influx nerveux se propage le long des axones.

Névroglie (cellules gliales) - Tissu de soutien du système nerveux central, non générateur d'influx nerveux (par exemple, les astrocytes et les oligodendrocytes).

Oligodendrocyte - Cellule du système nerveux central, qui fabrique et maintient la myéline.

Peptide – Enchaînement formé par un nombre restreint d'acides aminés. Selon le nombre de ceux-ci, on décrit dipeptides (deux acides), tripeptides (trois acides), etc.

Plaque – Région démyélinisée caractéristique de la sclérose en plaques.

Protéine basique de la myéline (MBP) - Une des principales protéines de la myéline.

Protéine protéolipidique (PLP) - Une des principales protéines de la myéline.

Qualité de vie liée à la santé – Qualité de vie de la personne ayant la SP, évaluée selon sa propre perception de ses capacités fonctionnelles et de son bien-être.

Questionnaire sur la qualité de vie des personnes ayant la SP – Questionnaire conçu pour évaluer les effets de la SP sur la vie des personnes qui ont cette maladie.

Récepteur de la cellule (lymphocyte) T – Protéine présente à la surface de la cellule T. Le récepteur de la cellule T alpha-bêta se lie aux peptides étrangers (et parfois aux peptides de l'organisme, telle la myéline) à la surface des protéines « de présentation » sur les cellules présentatrices de l'antigène.

Remyélinisation – Processus au cours duquel les oligodendrocytes ou cellules de Schwann rajoutent de la myéline autour des fibres nerveuses.

Souris transgénique - Souris porteuse de gènes de source étrangère (animale ou humaine), d'où l'adjectif formé de « trans » (autre) et « génique » (gène).

Spectroscopie par résonance magnétique (SRM) - Technologie semblable à l'IRM, mais fournissant des données chimiques plutôt qu'anatomiques. Elle est fort utile dans l'évaluation des effets

de nouveaux traitements, étant donné qu'elle permet de déterminer la gravité de la SP et d'en suivre l'évolution.

Système nerveux central (SNC) - Système comprenant le cerveau et la moelle épinière. Toutes les parties du SNC peuvent être touchées par la SP.

Domaines de recherche et chercheurs

<p>Buts de la recherche actuelle : réparer la myéline et éliminer les poussées 1</p> <p>Myéline : réparation des lésions 2 Almazan and Mushynski 2 Boggs 3 Braun 3 Étude coopérative canadienne sur la régulation du gène de la myéline 4 Harauz 4 Kennedy 5 Kothary 5 Moscarello et Mastronardi 6 Nazarali 7 Peterson 7 Power 8 Remyélinisation dans la sclérose en plaques - reconstitution basée sur le précurseur neural 8 Richard 9 Yong 9</p> <p>Génétique : le lien avec la SP 10 Étude coopérative canadienne sur la prédisposition génétique à la SP - Phase III 11</p> <p>Immunologie : élimination des poussées 12</p> <p>Antel 13 Bar-Or 13 Greffe de moelle osseuse 14 David 15 Dorovini-Zis 15 Filion et Freedman 16 Freedman 17 Haegert et Gadag 17 Karlik 18 Mayne 18 Owens 19,19</p>	<p>IRM : une fenêtre sur la SP 20 Arnold 21 MacKay, Li et Paty 21 Mitchell et Tuor 22 Moore, Paty, Hashimoto, Li, Nugent et MacKay 22</p> <p>Recherche en sciences de la santé : pleins feux sur le présent 23 Brunet, Singer et Hopman 23 Fisk 24 Trojan 25</p> <p>Programmes visant à attirer les jeunes talents 26</p> <p>Bourse d'études postdoctorales - D^r Donald Paty 26</p> <p>Bourses de stagiaire de recherche 27</p> <p>Subventions de recherche pilote 29</p> <p>Glossaire 2003 31</p> <p>Domaines de recherche et chercheurs 36</p> <p>Résumés de recherche 2003 36</p>
--	--

Résumés de recherche 2003



**Société canadienne
de la sclérose en plaques**

Notre mission

Être un chef de file dans la recherche sur le remède de la sclérose en plaques et permettre à ux personnes aux prises avec cette maladie d'améliorer leur qualité de vie.

Rédaction : Maya Chaddah, M.Sc.
Traduction : Andrée Maisonneuve, B.T.

Publication annuelle,
mise en page et produite par le
Service des communications et de l'action
sociale
Société canadienne de la sclérose en
plaques
250, rue Bloor Est, bureau 1000
Toronto (Ontario) M4W 3P9

Téléphone : (416) 922-6065
Télécopie : (416) 922-7538
Courriel : info@scleroseenplaques.ca
Site Web : www.scleroseenplaques.ca

Ce document est également offert sur le site Web de la Société canadienne de la SP, dans la section « Recherche sur la SP », sous « Projets de recherche actuels ».

(Available in English)

La Société canadienne de la sclérose en plaques tient à remercier ses milliers de généreux donateurs, ses partenaires commerciaux et ses sections et groupes pour leur appui indéfectible à la recherche sur la SP. Tous ensemble, nous vaincrons la sclérose en plaques.