

# Résumés de recherche 2011

**Société canadienne de la SP**



## TABLE DES MATIÈRES

---

<b>SUBVENTIONS DE RECHERCHE BIOMÉDICALE</b>	<b>3</b>
<b>SUBVENTIONS DE RECHERCHE CLINIQUE ET SUR LA SANTÉ DES POPULATIONS</b>	<b>28</b>
<b>SUBVENTIONS DE LA FONDATION</b>	<b>31</b>
<b>BOURSES DE PERFECTIONNEMENT DONALD PATY</b>	<b>35</b>
<b>BOURSES D'ÉTUDES POSTDOCTORALES</b>	<b>36</b>
<b>BOURSES DE STAGIAIRE DE RECHERCHE</b>	<b>40</b>

---

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

**Université McGill, Montréal**

**300 000 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2009 au 31 mars 2012)

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

La gaine de myéline, formée de plusieurs couches, entoure et isole les fibres nerveuses, favorisant ainsi la propagation de l'influx nerveux. Elle sert aussi à préserver l'intégrité des fibres nerveuses pertinentes par l'activation de signaux qui influent sur la structure et la fonction de ces fibres. En conséquence, la détérioration de cette gaine entraîne des troubles neurologiques comme ceux qui sont associés à la sclérose en plaques. Pour mieux comprendre le processus de myélinisation et les interactions trophiques entre la myéline et les fibres nerveuses, il faut reconstituer la succession des événements qui surviennent au cours de ce processus et identifier les signaux moléculaires à l'origine de ces interactions. Nous avons découvert un certain nombre de cibles moléculaires impliquées dans la myélinisation. Parmi elles, mentionnons la famille des protéine-kinases p38 qui jouent peut-être un rôle physiologique de premier plan dans la myélinisation, mais qui interviennent aussi dans l'inflammation. La présente étude a pour but, d'une part, de mettre au jour les mécanismes moléculaires par lesquels les p38 régulent la myélinisation et, d'autre part, d'explorer leur fonction au cours de la myélinisation et de la remyélinisation *in vivo*. L'identification des substrats protéiniques spécifiques des p38 s'avère essentielle, étant donné que ces protéines constituent peut-être d'importantes cibles thérapeutiques contre les maladies inflammatoires chroniques.

---

**Jack Antel, M.D.**

**Université McGill, Montréal**

**219 900 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2012)

**Favoriser la remyélinisation chez les personnes atteintes de sclérose en plaques**

La sclérose en plaques (SP) se caractérise généralement d'emblée par des poussées suivies de rémissions partielles ou complètes (forme cyclique). On estime à 50 % la proportion des patients non encore traités chez qui l'évolution cyclique se sera transformée en évolution progressive. On considère maintenant que les rémissions font partie du processus de remyélinisation. La phase progressive consécutive à la phase cyclique peut être le signe d'une détérioration continue des tissus et d'une défaillance des mécanismes de réparation qui s'étaient d'abord montrés efficaces.

Des études sur des animaux indiquent que la remyélinisation des fibres nerveuses du système nerveux central (SNC) est médiée par des cellules progénitrices qui se différencient en cellules myélinisantes. Ces cellules progénitrices ont été identifiées dans le SNC adulte humain, y compris dans l'environnement des lésions de SP.

Le but premier de cette étude est de repérer les voies de signalisation utilisées par les cellules progénitrices humaines dans le cadre de leur programme de myélinisation. Cette information nous permettrait d'identifier ou de mettre au point des agents thérapeutiques capables d'améliorer l'aptitude de ces cellules à reconstituer la myéline détériorée par la SP. Pour atteindre ce but, nous nous servirons surtout d'une banque de tissus du SNC humain prélevés chirurgicalement et d'une banque de tissus provenant d'autopsies de personnes atteintes de SP. La stimulation de la remyélinisation et le rétablissement de la fonction neurologique figurent toujours parmi les cibles thérapeutiques pour la SP.

---

**Nathalie Arbour, Ph. D.**

**Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CR-CHUM),  
Montréal**

**330 000 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2009 au 31 mars 2012)

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

La sclérose en plaques est la maladie neurologique la plus répandue chez les jeunes adultes : entre 55 000 et 75 000 Canadiens sont touchés par la SP. En dépit des nombreuses années de recherche, la cause de la SP demeure inconnue. Le système immunitaire protège habituellement l'organisme contre les microbes. Or, chez les personnes atteintes de SP, il présente des dérèglements qui le poussent à se tourner contre des composants du cerveau comme s'il s'agissait d'invasisseurs étrangers. Notre étude vise à identifier les molécules présentes dans le cerveau des personnes atteintes de SP, dont se sert le système immunitaire pour attaquer ce dernier. Un type particulier de lymphocytes, capable de détruire d'autres cellules, a été décelé dans les lésions cérébrales des personnes atteintes de SP. Nous voulons examiner ces cellules dites « tueuses » pour déterminer ce qui accroît leur toxicité pour le cerveau des personnes touchées par la SP. Nous espérons pouvoir identifier de nouvelles molécules et de nouvelles cellules qui pourraient devenir des cibles thérapeutiques contre la sclérose en plaques.

**Douglas Arnold, M.D., Ph. D.**  
**Université McGill, Montréal**

238 564 \$

(Du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2013)

**Imagerie de l'inflammation dans un contexte de sclérose en plaques**

L'injection d'un produit de contraste durant un examen d'IRM permet de mettre en évidence les lésions inflammatoires actives dans le cerveau des personnes atteintes de SP. Ces lésions peuvent être la cause des poussées cliniques, mais sont généralement « silencieuses » du point de vue clinique. Le recours à de nouveaux appareils d'IRM plus puissants que les anciens et à des techniques améliorées (c.-à-d. plus sensibles) de détection des lésions peut permettre de « visualiser » un nombre considérablement augmenté de lésions actives. Cependant, l'effet de l'accroissement de la sensibilité des appareils n'est peut-être pas évident. Alors que les anciens appareils moins sensibles que les nouveaux permettaient d'évaluer la capacité des médicaments à prévenir la formation de nouvelles lésions, il se pourrait que les appareils de pointe, d'une sensibilité accrue, montrent que les médicaments n'empêchent pas la formation de nouvelles lésions, mais ralentissent le processus inflammatoire au sein des lésions en cours de formation.

Si cela est vrai, nous devrions changer nos méthodes de suivi de l'évolution de la SP et nos méthodes de surveillance des effets des traitements. Par exemple, l'incapacité à long terme chez les personnes atteintes de SP est déterminée en grande partie par des facteurs autres que les lésions visibles. On l'attribuait auparavant à un processus différent. Or, si de nombreuses nouvelles lésions « invisibles » sur les clichés de l'IRM traditionnelle se forment, il se peut que le processus de formation des lésions joue un rôle plus important qu'on ne l'a d'abord cru dans l'incapacité chronique. La présente étude pourrait permettre de voir si c'est le cas et, ainsi, fournir de précieuses informations sur l'évolution de la SP et sur la meilleure utilisation qu'on puisse faire de l'IRM dans la mise au point de nouveaux médicaments.

---

**Douglas Arnold, M.D., Ph. D.**  
**Université McGill, Montréal**

183 194,20 \$

(Du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2013)

**Utilisation du rapport de transfert d'aimantation pour l'évaluation de traitements visant la remyélinisation**

De nouveaux traitements destinés à améliorer la remyélinisation chez les personnes atteintes de sclérose en plaques (SP) seront bientôt évalués dans le cadre d'essais cliniques au moyen d'une technique d'IRM spéciale, le transfert d'aimantation, et de la mesure du rapport de transfert d'aimantation (RTA), car c'est la seule façon de vérifier concrètement s'ils sont efficaces. Nous avons déjà commencé à utiliser le transfert d'aimantation à des fins expérimentales, mais il reste à finaliser les derniers

détails qui nous permettront de parfaire cette technique, en particulier le traitement des données sur le RTA. Plus précisément, nous devons établir quelles sont les méthodes les plus efficaces pour mesurer les variations du RTA et estimer le degré de remyélinisation au niveau des lésions provoquées par la SP. En outre, nous devons déterminer les variations auxquelles on peut s'attendre chez les personnes atteintes de SP cyclique et de SP progressive, afin d'évaluer le nombre de sujets qu'il faudra recruter pour nos essais cliniques.

---

**Steffany Bennett, Ph. D.**  
**Université d'Ottawa, Ottawa**

**192 365,50 \$**

(Du 11<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2014)

**Régulation par la connexine de la remyélinisation**

Pour qu'un traitement contre la sclérose en plaques (SP) donne de bons résultats, il doit non seulement limiter la destruction des cellules du cerveau, mais également favoriser la repopulation cellulaire des tissus lésés. Le recours à des stratégies de remplacement cellulaire est indispensable pour atteindre le deuxième objectif. Il est désormais admis que le cerveau des mammifères adultes, que l'on croyait être entièrement constitué de cellules postmitotiques, contient un nombre fini de cellules souches neurales et de progéniteurs qui sont capables de se renouveler et de se différencier en divers types de cellules fonctionnelles. Pour que l'on puisse tirer parti de leur potentiel thérapeutique, il faudrait que les cellules souches endogènes puissent survivre dans les tissus lésés, répondre aux signaux de prolifération cellulaire libérés dans le cerveau lésé et cesser de se diviser une fois que le nombre normal de cellules différenciées aura été atteint et que le circuit neuronal se sera reconstitué. Notre projet de recherche a pour but d'étudier la réparation des régions fonctionnelles du cerveau chez les personnes atteintes de SP. Plus précisément, en combinant de façon originale des stratégies phytochimiques (chimie des plantes), génétiques (modèles murins de la maladie) et moléculaires, nous nous proposons de démontrer que l'on peut :

- (a) améliorer la remyélinisation chez l'adulte en modifiant la façon dont les cellules souches du cerveau communiquent avec leurs voisines; et
  - (b) utiliser des composés découverts dans certaines plantes pour cibler ce type de communication intercellulaire et accélérer le renouvellement des cellules fonctionnelles dans les tissus lésés du cerveau.
-

**Joan Boggs, Ph. D.**

**Hôpital pour enfants malades, Toronto**

332 435 \$

(Du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2013)

**Fonction du récepteur membranaire de l'œstrogène dans les oligodendrocytes et la myéline**

La SP entraîne la détérioration de la myéline. Or, les cellules productrices de cette substance, en l'occurrence les oligodendrocytes, ne parviennent pas à la reconstituer entièrement. Par ailleurs, l'œstrogène a été associé à la vulnérabilité à la SP. Il faut savoir que la sclérose en plaques touche deux fois plus de femmes que d'hommes et que la grossesse, au stade où l'œstrogène est à son niveau le plus élevé, a un effet protecteur sur les femmes touchées par cette maladie. La protéine qui se fixe à l'œstrogène dans la cellule (récepteur de l'œstrogène) peut se trouver aussi bien dans le noyau que sur la membrane cellulaire, y compris dans la myéline. Le récepteur présent dans le noyau est à l'origine des changements lents qui nécessitent la synthèse de protéines. Il intervient aussi dans le développement des organes reproducteurs. Le récepteur présent dans la membrane provoque des changements rapides qui influent sur le développement et la migration des cellules ainsi que sur l'élaboration de la membrane cellulaire. Tous ces changements contribuent à la myélinisation. Nous avons découvert que les oligodendrocytes et la myéline portent le récepteur membranaire de l'œstrogène et que l'association œstrogène-oligodendrocytes entraîne des modifications rapides au sein des protéines cellulaires. Une forme d'œstrogène fabriquée naturellement dans le cerveau de la femme et de l'homme, le 17alpha-estradiol, a beaucoup moins d'effets sur le récepteur nucléaire que la forme habituelle, mais elle peut également être à l'origine de ces modifications rapides. À l'aide de cultures de cellules et de tissus cérébraux, nous étudions l'effet du 17alpha-estradiol et d'autres formes d'œstrogène sur le développement des oligodendrocytes et sur leur vitesse de migration, de myélinisation et de remyélinisation des axones. Nous avons découvert que l'œstrogène provoque des changements rapides dans le réseau de protéines présent sous la membrane cellulaire, appelé le cytosquelette, lequel contribue largement à la myélinisation. Les futures études sur les effets des composés œstrogéniques sur les oligodendrocytes nous permettront peut-être d'identifier certains de ces composés qui pourraient stimuler la remyélinisation tant chez l'homme que chez la femme.

---

**Andrew Chojnacki, Ph. D.**  
**Université de Calgary, Calgary**  
**160 430 \$**  
(Du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2012)

**Régulation de la genèse des oligodendrocytes humains par la signalisation Nodal**

Chez les personnes atteintes de sclérose en plaques, le système immunitaire s'attaque au cerveau et à la moelle épinière. La gaine de myéline des fibres nerveuses est la cible de cette attaque. Dépourvus de leur gaine, les neurones ne peuvent plus transmettre efficacement les signaux nécessaires à la pensée et au mouvement. Or, il arrive que cette gaine soit reconstituée. Le processus est appelé remyélinisation. Ce sont les oligodendrocytes qui fabriquent la myéline présente dans le cerveau et la moelle épinière. Seuls les oligodendrocytes naissants peuvent remplacer la myéline détruite. Ces cellules proviennent de précurseurs de cellules neurales réagissant au facteur de croissance dérivé des plaquettes. La raison pour laquelle le processus de remyélinisation tombe en panne chez les personnes atteintes de SP demeure inconnue. Les précurseurs réagissant au facteur de croissance dérivé des plaquettes peuvent en venir à ne plus pouvoir fabriquer de nouveaux oligodendrocytes au cours de la remyélinisation. Ils peuvent aussi perdre de leur capacité à se reproduire (processus appelé multiplication). Une meilleure compréhension des facteurs contributifs de cette multiplication pourrait nous permettre de favoriser la remyélinisation dans un contexte de SP. Nous avons découvert que Nodal contribuait lui-même à la multiplication des précurseurs de cellules neurales réagissant au facteur de croissance dérivé des plaquettes. L'adjonction de Nodal au facteur de croissance dérivé des plaquettes a favorisé la multiplication des précurseurs de cellules neurales réagissant au facteur de croissance dérivé des plaquettes dans une mesure plus large que ces deux facteurs, pris individuellement. Nous voulons comprendre les mécanismes par lesquels Nodal seul ou l'association Nodal-facteur de croissance dérivé des plaquettes stimulent la multiplication des précurseurs de cellules neurales réagissant au facteur de croissance dérivé des plaquettes.

---

**Samuel David, Ph. D.**  
**Université McGill, Montréal**  
**279 059,65 \$**  
(Du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2014)

**Rôle du dérèglement de l'homéostasie du fer dans le SNC dans la pathogénie de l'EAE et de la SP**

Ces derniers temps, les chercheurs se sont beaucoup intéressés aux dépôts de fer observés dans les lésions de SP et au rôle qu'ils pourraient jouer dans la physiopathologie de cette maladie. En effet, des données probantes obtenues par IRM portent à croire qu'il y aurait des accumulations de fer dans les lésions cérébrales provoquées par la SP. Cela dit, on ne dispose guère de données allant dans ce sens



sur le plan neuropathologique. Autrement dit, on n'a toujours pas de données précises sur le type de cellules dans lesquelles se forment les dépôts de fer, sur les causes de cette accumulation de fer ni sur le rôle qu'elle joue dans la physiopathologie de la SP. Nous nous proposons dans ce projet d'examiner ces questions en utilisant des échantillons de tissu cérébral prélevés sur des personnes atteintes de SP et un modèle murin des maladies auto-immunes du système nerveux central appelé encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). En outre, nous avons l'intention d'évaluer les effets d'un chélateur du fer (substance qui se lie au fer et qui permet ainsi son élimination de l'organisme) sur l'évolution clinique et la physiopathologie de l'EAE. Ces travaux de recherche nous fourniront des données essentielles sur le rôle joué par le fer dans la physiopathologie de la SP.

---

**Shannon Dunn, Ph. D.**

**Réseau universitaire de la santé, Université de Toronto, Toronto**

**211 100 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2012)

**Étude sur les PPAR delta et PPAR gamma en tant que régulateurs négatifs de la réponse inflammatoire innée dans le cas de l'EAE**

La SP est une maladie caractérisée par une attaque immunitaire de certains tissus de l'hôte, en l'occurrence la gaine de myéline des fibres nerveuses du cerveau et de la moelle épinière. L'accumulation des cellules immunitaires destructrices dans le cerveau entraîne la formation de lésions dont la localisation détermine la nature des symptômes cliniques de la personne atteinte de SP. Pour des raisons encore méconnues, les lésions inflammatoires causées par la SP et l'EAE (encéphalomyélite allergique expérimentale – modèle animal (souris) de SP) disparaissent parfois spontanément. Des études récentes montrent que certaines protéines, les PPAR (récepteurs activés par les proliférateurs des péroxisomes), pourraient participer à ce processus dans le cas de l'EAE. Chez la souris dépourvue de certains types de ces molécules, les signes cliniques de l'EAE sont significativement plus prononcés que chez les autres souris, et ils ne s'atténuent pas. Le mécanisme d'action de ces molécules et le type de cellules au sein desquelles elles agissent ne sont pas encore connus. Nous voulons donc en premier lieu découvrir les sites d'action cellulaires et moléculaires des PPAR dans un contexte d'EAE. Jusqu'ici, nous avons remarqué qu'une de ces molécules, la PPAR delta, semblait jouer un rôle dans un compartiment cellulaire de l'immunité innée. La PPAR delta permettrait d'atténuer l'inflammation et, du coup, favoriserait une rémission. Il est intéressant de noter que cet effet protecteur n'est observé que chez les mâles, ce qui laisse supposer l'existence d'un dimorphisme sexuel dans le fonctionnement de cette molécule. Nous avons également constaté une augmentation de la vulnérabilité à l'inflammation de la microglie (cellules immunitaires cérébrales) chez les souris dépourvues de cette molécule. De plus, nous avons découvert que: l'expression d'une molécule de la famille PPAR, la PPAR gamma, est plus importante dans les cellules T des femelles et

qu'en l'absence de cette molécule, les cellules T ont davantage tendance à produire de l'IL-17, cytokine associée à l'inflammation grave dans le cas de la SP. Durant la prochaine année, nous voulons, d'une part, nous pencher davantage sur le dimorphisme sexuel dans le fonctionnement de la PPAR delta et de la PPAR gamma au sein de la microglie et des cellules T et, d'autre part, définir les rôles respectifs de ces molécules dans la maîtrise de l'inflammation du cerveau et de la moelle épinière qui survient au cours de l'EAE.

---

**Eleanor Fish, Ph. D.**

**Institut général de recherche de Toronto, Toronto**

**338 295 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2014)

**Rôle de l'IFN- $\beta$  dans la pathogenèse de la sclérose en plaques**

L'IFN- $\beta$  est efficace contre la SP. Cela dit, on ne connaît pas encore son mécanisme d'action, mais nous tentons de le cerner par l'étude d'un modèle murin (souris) expérimental non porteur du gène de l'IFN- $\beta$ . Ces souris ont une vulnérabilité accrue à une maladie semblable à la SP et présentent des taux cérébraux anormalement élevés de certaines cellules immunitaires pro-inflammatoires qui régissent le mécanisme pathologique de la SP. Nos travaux visent à comprendre comment l'IFN- $\beta$  parvient à réguler la production de ces cellules pro-inflammatoires. Les études subventionnées par la Société de la SP nous ont permis de réunir des données préliminaires sur les mécanismes de régulation de ces cellules qui contribuent à prévenir l'apparition ou la progression de la maladie. Nous avons également démontré que les taux d'IFN- $\beta$  peuvent contribuer aux différences observées entre les sexes quant à l'incidence de la maladie : les souris femelles dépourvues d'IFN- $\beta$  risquent davantage de contracter la maladie que les mâles dépourvus du même type d'interféron. Nos travaux se poursuivent sur les événements moléculaires régis par l'IFN- $\beta$ , qui procurent une protection contre une maladie semblable à la SP. Par ailleurs, nous essayons de déterminer les événements liés au sexe régis par l'IFN- $\beta$ . Si nous parvenions à identifier les cibles de l'IFN- $\beta$ , de nouveaux traitements contre la SP pourraient être élaborés.

---

**Alyson Fournier, Ph. D.**

**Institut neurologique de Montréal, Université McGill, Montréal**

**399 980 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2013)

**Influence des cellules immunitaires sur la viabilité et la régénération du neurone**

La sclérose en plaques (SP) se caractérise par la démyélinisation et la détérioration de prolongements neuronaux (neurites), consécutives à l'infiltration dans le cerveau de cellules immunitaires activées. La permanence des troubles neurologiques qui

accompagnent cette maladie est attribuable, croit-on, aux neurites sectionnées dans les régions du cerveau touchées par la SP et à l'incapacité de ces prolongements à s'auto-régénérer. L'impact potentiel des cellules immunitaires sur la régénération neuronale reste méconnu. Nous avons néanmoins constaté que les cellules immunitaires avaient un effet inhibiteur important sur l'excroissance des neurites et sur leur réparation. Soulignons en outre que les lymphocytes T et les lymphocytes B peuvent influencer sur la régénération neuronale lorsqu'ils sont activés par divers stimuli. Nous poursuivons nos travaux visant à élucider le mécanisme d'action moléculaire de l'activité inhibitrice des cellules immunitaires et à identifier des antagonistes moléculaires et pharmacologiques susceptibles de favoriser le processus de réparation. Nos résultats permettent de mieux saisir les interactions immunocytes-neurones liées à l'inflammation du système nerveux central et ouvrent la voie à de nouveaux moyens de favoriser la régénération axonale dans un contexte de SP.

---

**Sylvie Fournier, Ph. D.**

**Université McGill, Montréal**

**178 180 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2012)

**Mécanismes pathogènes dans un modèle animal de maladie démyélinisante à médiation T CD8+**

Pour pouvoir élaborer des traitements capables de guérir ou d'atténuer la sclérose en plaques (SP) et, partant, d'améliorer l'état des personnes touchées par cette maladie, il nous faut absolument identifier le mécanisme du déclenchement de la SP. La SP est une maladie inflammatoire du système nerveux central (cerveau et moelle épinière) dans laquelle des cellules T du système immunitaire jouent un rôle important. Il existe deux grands types de cellules T : les CD4+ et les CD8+. Durant nombre d'années, les premières ont été à peu près les seules à être tenues responsables de la maladie. Or, de récentes observations donnent à penser que les secondes peuvent également intervenir dans le déclenchement et l'évolution de la SP. Dans les lésions actives de SP, les cellules T CD8+ semblaient prédominer sur les cellules T CD4+. Cependant, la fonction des cellules T CD8+ prédominantes chez les personnes atteintes de SP demeure inexplicée, tout comme le mécanisme par lequel les lymphocytes T CD8+ provoquent de l'inflammation dans le système nerveux central de ces personnes. Nous avons créé un modèle animal de maladie neurologique d'apparition spontanée semblable à la SP et avons montré qu'il était causé par l'activation des lymphocytes T CD8+ dans le tissu nerveux. Cette étude nous a permis d'identifier plusieurs aspects importants du mécanisme d'activation des lymphocytes T CD8+ à l'origine des lésions du tissu nerveux et de mieux comprendre le mécanisme de régulation de la réponse de ces lymphocytes qui réagissent contre le tissu nerveux.

---

**Jennifer Gommerman, Ph. D.**  
**Université de Toronto, Toronto**

**408 335 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2013)

**Comprendre le rôle des membres de la superfamille des facteurs de nécrose tumorale dans le cas de l'EAE/SP**

Les lymphocytes sont des cellules du système immunitaire qui combattent l'infection. Capables de reconnaître les envahisseurs étrangers tels que les virus, certains d'entre eux peuvent se tourner contre des tissus de l'organisme hôte et causer de l'inflammation. D'habitude, le système immunitaire maintient ces lymphocytes dans un état de « tolérance » afin d'éviter toute réaction autodéterminée. Mais lorsque cette tolérance disparaît, l'auto-immunité s'installe. Il est maintenant reconnu que les interactions entre les lymphocytes et certaines cellules accessoires spécialisées, appelées cellules dendritiques (CD), présentes dans le système nerveux central (SNC), jouent un grand rôle dans la propagation de l'inflammation et la progression de la maladie. Cela dit, la nature de ces interactions n'a pas encore été complètement élucidée. Notre équipe s'intéresse à la voie de la lymphotoxine, étant donné son rôle important dans régulation de la fonction des CD. Nous savons que les inhibiteurs de cette voie préviennent les poussées chez des modèles animaux de sclérose en plaques en induisant une tolérance chez les cellules T. Notre objectif consiste à découvrir le rôle de ces voies importantes dans les événements cellulaires à l'origine de l'inflammation observée dans le système nerveux central et, ultimement, à établir le bien-fondé de l'utilisation des inhibiteurs de la voie de la lymphotoxine ainsi que d'autres médicaments modulateurs de la fonction des CD dans le traitement de la SP.

---

**Marc Horwitz, Ph. D.**  
**Université de la Colombie-Britannique, Vancouver**

**341 799,55 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2014)

**Nouveau mécanisme physiopathologique mettant en cause le virus d'Epstein-Barr**

Plusieurs virus ont déjà été mis en cause dans la physiopathologie de la SP. Notamment, plusieurs séries d'observations indiquent que le virus d'Epstein-Barr (VEB), l'agent causal de la mononucléose infectieuse, serait un facteur déclencheur de la SP. En effet, des études épidémiologiques ont révélé que le risque de SP est dix fois plus élevé chez les personnes qui ont été infectées par le VEB durant leur enfance que chez les autres et qu'il est vingt fois plus élevé chez celles qui ont eu une mononucléose infectieuse. On a également mis en évidence la présence de lymphocytes B infectés par le VEB dans le cerveau de personnes atteintes de SP. Les vaisseaux sanguins du cerveau sont constitués de cellules endothéliales spécialisées. Ces cellules forment une barrière, dite hématoencéphalique (BHE), qui empêche

notamment les cellules immunitaires et certaines molécules de pénétrer dans le cerveau et contribue ainsi à protéger ce dernier. Mais en cas de lésion, cette barrière peut devenir plus perméable et laisser passer des cellules intervenant dans la réaction inflammatoire caractéristique de la SP, qui vont s'attaquer à la gaine de myéline. Autrement dit, l'augmentation de la perméabilité de la BHE serait l'une des premières phases de la physiopathologie de la SP. Ce projet vise à établir si le VEB est capable d'infecter les cellules endothéliales qui forment la BHE et si l'inflammation qui résulte de cette infection fragilise cette barrière à tel point qu'elle laisse pénétrer dans le cerveau des cellules immunitaires qui vont détruire la gaine de myéline des axones.

---

**Tim Kennedy, Ph. D.**

**Université McGill, Montréal**

**327 812,70 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2014)

**Régulation par la nétrine des interactions entre l'axone et l'oligodendrocyte : nouveaux mécanismes et nouvelles cibles moléculaires**

Nous nous proposons de mettre en évidence et de caractériser un mécanisme biochimique qui régule la formation et la stabilité de la myéline. Nous avons déjà rapporté que dans le cerveau d'un adulte bien portant, les oligodendrocytes myélinisants matures (ou oligodendrocytes interfasciculaires) expriment une protéine appelée nétrine-1 et deux de ses récepteurs, DCC et UNC5B. On sait que ces trois protéines sont absolument indispensables au développement du cerveau. Reste à savoir pourquoi les oligodendrocytes continuent à les produire une fois que le cerveau est mature. En étudiant des cultures cellulaires, nous avons récemment eu la preuve que la nétrine-1 et son récepteur DCC favorisent la maturation des oligodendrocytes et la stabilité des connexions entre les oligodendrocytes myélinisants matures et les axones. Nous utilisons maintenant des souris génétiquement modifiées chez lesquelles il est possible d'inactiver le récepteur DCC exprimé par les oligodendrocytes. Nous avons démontré chez ces souris que ce récepteur joue un rôle essentiel dans la préservation de la myéline dans le cerveau. Nous avons l'intention d'étudier suivant le même principe les conséquences d'un dysfonctionnement de la nétrine-1 et de son autre récepteur, UNC5B, dans le cerveau de ces souris. Une fois que nous aurons mieux compris les mécanismes qui sous-tendent la formation et la préservation de la myéline, notre objectif ultime sera de trouver de nouvelles cibles pour le traitement des maladies démyélinisantes comme la SP, qui favoriseront la remyélinisation des axones.

---

**Bradley Kerr, Ph. D.**  
**Université de l'Alberta, Edmonton**

**236 092,10 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2014)

**Étude des mécanismes sous-jacents à la douleur neuropathique chez les personnes atteintes la sclérose en plaques**

La douleur chronique influe grandement sur la qualité de vie des personnes atteintes de SP. Or, le type de douleur le plus répandu et le plus difficile à traiter chez les personnes atteintes de SP est la douleur « neuropathique », causée par une blessure ou une maladie du système nerveux central. Malheureusement, les médicaments capables de la soulager sont très rares, étant donné qu'on sait fort peu de choses sur les causes sous-jacentes de ce type de douleur. Certaines protéines qui transportent le glutamate contribuent de manière importante à maîtriser le signal de la douleur dans le système nerveux central. Ma recherche consistera à vérifier l'hypothèse selon laquelle la douleur neuropathique serait due à un dérèglement de la fonction des transporteurs du glutamate. À l'aide d'un modèle murin (souris) de SP, nous repérerons les régions du cerveau et de la moelle épinière où les transporteurs du glutamate sont altérés. Puis nous étudierons la réponse des cellules de ces régions aux stimuli tant douloureux que non douloureux, dans le but de mieux comprendre les effets de la maladie sur les réponses des cellules à la stimulation sensitive. Nous tenterons ensuite de voir si un médicament capable de rétablir la fonction des transporteurs du glutamate peut prévenir la douleur neuropathique. Enfin, nous examinerons l'effet sur la douleur neuropathique d'un traitement clinique visant à réduire l'inflammation et l'impact de ce dernier sur les transporteurs du glutamate chez notre modèle de SP.

---

**Rashmi Kothary, Ph. D.**  
**Institut de recherche en santé d'Ottawa, Ottawa**

**360 240 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2014)

**Mécanismes cellulaires extrinsèques dans la biologie des oligodendrocytes et la myélinisation du SNC – rôle des voies de signalisation de l'intégrine**

La sclérose en plaques est une maladie caractérisée par la détérioration de la gaine des fibres nerveuses (myéline) par le système immunitaire. Elle peut entraîner des troubles de la coordination et une paralysie partielle. La gaine de myéline (tel un rouleau à gelée) est formée par l'oligodendrocyte qui doit subir de nombreuses transformations avant de pouvoir s'acquitter de sa tâche. Nous tenterons de comprendre les mécanismes moléculaires du processus en question. Nos travaux sont centrés sur les protéines appelées intégrines, présentes à la surface des oligodendrocytes. Ces protéines se révèlent des médiatrices importantes des signaux émis entre le milieu extracellulaire et la machinerie intracellulaire, signaux qui

indiqueront à l'oligodendrocyte le moment où il devra enrouler ses longs prolongements autour de l'axone pour le myéliniser ainsi que la manière dont il devra s'y prendre. La kinase liée aux intégrines (KLI) constitue un nœud important dans la cascade de signaux. Notre but est de déterminer le rôle des intégrines et de la KLI dans la myélinisation. Nous ferions ainsi un premier grand pas vers l'élaboration de meilleurs traitements des maladies causées par un mécanisme aberrant, comme celui de la SP.

---

**Steve Lacroix, Ph. D.**  
**Université Laval, Québec**

**253 178 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2012)

**Effets dichotomiques du système de l'IL-1 sur la SP**

La sclérose en plaques (SP) est une maladie chronique démyélinisante qui touche environ 350 000 personnes en Amérique du Nord et 500 000 personnes en Europe. On ignore toujours l'étiologie de cette maladie, bien que l'infection virale, une prédisposition génétique, des facteurs environnementaux et l'auto-immunité soient tous considérés comme des facteurs contributifs de la SP. Toutefois, la plupart des chercheurs sont d'avis que la SP entraîne la dégradation de la barrière hématoencéphalique (sang-cerveau) et l'attaque des cellules du cerveau et de la moelle épinière par des cellules immunitaires autoagressives qui envahissent le système nerveux central (SNC). Résultat : la gaine (myéline) des fibres nerveuses (axones) est détériorée, et les fonctions motrices, sensibles et autonomes sont altérées. Il importe de souligner que la SP est caractérisée non seulement par une démyélinisation extensive de la substance blanche du SNC, mais également par des périodes de remyélinisation. Les données fournies récemment par notre laboratoire montrent qu'une molécule clé intervenant dans la régulation de l'auto-immunité, soit l'interleukine-1 (cytokine, IL-1), peut aussi contribuer à la réparation des tissus du SNC. Notre proposition de recherche vise principalement à clarifier les mécanismes de médiation des effets positifs et des effets négatifs de l'IL-1 au cours de la SP et à voir s'il est possible d'en annuler les effets négatifs sans en supprimer les effets positifs.

---

**Alan Peterson, Ph. D.**  
**Université McGill, Montréal**

**205 320 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2012)

**Génération et caractérisation d'un modèle conditionnel de myélogénèse interrompue**

Lorsque les cellules gliales synthétisent les gaines de myéline autour des axones, elles activent les gènes qui codent pour les nombreux éléments intervenant dans ce

processus et dans la stabilisation de la myéline et stimulent en même temps leur régulation positive. Nous espérons qu'après avoir caractérisé le mécanisme qui régule l'expression de ces gènes, nous comprendrons mieux la régulation de la synthèse de la myéline au début du développement et lors de la remyélinisation dans le système nerveux central mature. La question de recherche qui nous préoccupe découle de nos dernières observations, selon lesquelles N-WASp, une protéine qui permet aux cellules de se mouvoir, joue un rôle essentiel dans l'enroulement de la membrane plasmique des oligodendrocytes autour des axones en couches spiralées durant la formation de la gaine de myéline. Les oligodendrocytes qui n'expriment pas N-WASp sont capables d'enrouler normalement leur membrane autour des axones, mais ils ne parviennent pas à amorcer les étapes subséquentes de la myélogénèse. Les souris dont les oligodendrocytes n'expriment pas cette protéine sont toutefois remarquablement stables et jouissent d'une longue espérance de vie, bien que la myélogénèse ait été interrompue durant le développement de leur système nerveux. Outre le rôle crucial qu'elle joue dans la mobilité cellulaire et la synthèse de la myéline, la protéine N-WASp participe directement au mécanisme de régulation de l'expression de plusieurs gènes. Nous avons évalué l'expression des principaux gènes qui codent pour les protéines de la myéline chez les souris dont les nerfs sont complètement dépourvus de cette substance. Il en ressort que tous ces gènes subissent une importante régulation négative. Nous avons l'intention de déterminer si ce phénomène est la conséquence de l'interruption de la myélogénèse ou s'il découle directement de l'absence de la protéine N-WASp et de ses effets sur la régulation de ces gènes. Quoi qu'il en soit, nous espérons que nos travaux nous permettront de mieux comprendre les éléments qui interviennent dans le mécanisme de régulation de l'expression des gènes qui codent pour les protéines de la myéline ainsi que leur organisation fonctionnelle.

---

**Christopher Power, M.D.**

**Université de l'Alberta, Edmonton**

**297 858 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2009 au 31 mars 2012)

**Syncytine-1 et stress du réticulum endoplasmique dans la pathogenèse de la sclérose en plaques**

Au cours des deux dernières années, mon équipe de recherche et moi nous sommes essentiellement intéressés aux mécanismes qui sous-tendent la pathogenèse et l'évolution de la SP. Plus précisément, nous avons identifié une protéine codée par un gène apparu il y a plusieurs millions d'années dans le génome humain, qui est manifestement activée de façon inopportune dans le cerveau des patients atteints de SP et qui serait impliquée dans la pathogenèse de la maladie. Nous avons caractérisé cette protéine et étudié ses effets sur le système nerveux, ce qui nous a permis d'établir une stratégie thérapeutique possible. Nous avons par ailleurs élucidé des mécanismes particuliers qui expliqueraient la variabilité de l'expression de l'un des



récepteurs de cette protéine chez les personnes atteintes de SP. Les résultats de ces études pourraient enrichir considérablement nos connaissances sur la SP et avoir des répercussions majeures sur son traitement.

---

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

**Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CR-CHUM),  
Montréal**

**374 997 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2009 au 31 mars 2012)

**Origine, régulation et fonction des cellules dendritiques périvasculaires dans le cas de la SP**

La barrière hématoencéphalique (BHE) empêche les cellules et les molécules circulantes du sang périphérique de s'infiltrer dans le cerveau. Chez les personnes atteintes de sclérose en plaques (SP), cette barrière est ébréchée, ce qui permet la pénétration de cellules immunitaires agressives dans le cerveau. L'abondance de cellules immunitaires et de leurs produits dans les lésions de SP soutient l'hypothèse voulant que la SP soit une maladie auto-immune. La pathogenèse de la SP est attribuée aux lymphocytes T autoréactifs dont les récepteurs reconnaissent les séquences (petits fragments) de protéines myéliniques « traitées » par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA). Ainsi, le passage de ces CPA au travers de la BHE est essentiel à l'activation intracérébrale des lymphocytes. Nous voulons comprendre les mécanismes moléculaires à l'origine du passage des CPA au travers de la BHE saine et étudier les molécules qui affectent la survie et la maturation de telles cellules immunitaires dans le cerveau humain. Lors d'études antérieures, nous avons identifié une population de CPA appelées cellules dendritiques *myéloïdes*, qui déterminent le profil inflammatoire des lymphocytes T. Plus récemment, nous avons identifié une deuxième population de CPA baptisée cellules dendritiques plasmacytoïdes (CDp). Celles-ci peuvent induire un profil anti-inflammatoire chez les lymphocytes T et pourraient réduire le nombre et la gravité des lésions de SP attribuables à des événements inflammatoires intracérébraux. Si nous parvenions à comprendre le mécanisme et les événements moléculaires à l'origine de la migration de ces CDp, nous pourrions promouvoir leur migration vers le cerveau afin d'y amener une réponse anti-inflammatoire. Lors de la seconde partie de notre étude, nous avons défini le rôle important et spécifique d'une molécule d'adhérence, la Ninjurin-1, dans le recrutement des CPA qui traversent la BHE. Cette molécule est localisée sur l'endothélium vasculaire de la BHE, et son expression s'intensifie dans un contexte d'inflammation des cellules endothéliales de la BHE, des CPA qui s'infiltrent dans les lésions de SP et dans le cerveau du modèle murin de SP, c'est-à-dire des souris atteintes d'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE). De plus, l'inhibition de la Ninjurin-1 dans l'EAE permet de diminuer considérablement les signes cliniques de la maladie, tout en interdisant l'entrée des CPA dans le cerveau. Notre étude dévoile donc l'appréciable fonction cellulaire spécifique de la molécule Ninjurin-1 dans la

transmigration des CPA au travers de la BHE et souligne l'importance du recrutement des CPA à l'intérieur du cerveau au cours du processus de formation des lésions neuro-inflammatoires.

---

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

**Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CR-CHUM),  
Montréal**

**431 775 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2014)

**Expression de l'ALCAM dans la vasculature cérébrale et son rôle dans la neuroinflammation**

Les globules blancs (lymphocytes) circulant dans le sang migrent vers les sites d'inflammation où ils déclenchent et maintiennent des réponses immunitaires contre l'infection. D'ordinaire, les lymphocytes ne pénètrent pas facilement dans le cerveau qui est protégé par la barrière hématoencéphalique (BHE, sang-cerveau). Mais dans un contexte de maladies du cerveau, telle la sclérose en plaques, un nombre anormalement élevé de ces cellules traversent aisément cette barrière et s'infiltrent dans le cerveau où elles entraînent la formation de lésions. La pénétration de cellules immunitaires circulantes dans le cerveau dépend de nombreux facteurs dont l'intervention de molécules d'adhérence cellulaire (CAM) qui permettent aux cellules immunitaires d'adhérer à la BHE et d'y pratiquer des brèches. Nous avons identifié une nouvelle molécule d'adhérence cellulaire spécifique des leucocytes activés (ALCAM). Selon nos observations, cette molécule exprimée par les cellules endothéliales de la BHE jouerait un rôle critique dans la migration des cellules immunitaires vers le SNC. C'est pourquoi l'ALCAM constitue une cible attrayante pour les nouveaux traitements de la SP. Notre étude sera centrée sur cette voie nouvellement découverte, empruntée par les cellules immunitaires pour pénétrer dans le cerveau, et sur son rôle dans la formation des lésions de la SP.

---

**Jacqueline Quandt, Ph. D.**

**Université de la Colombie-Britannique, Vancouver**

**210 660 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2012)

**Effets anti-inflammatoires et neuroprotecteurs du tempol dans les modèles de sclérose en plaques**

La sclérose en plaques (SP) est la maladie du système nerveux central la plus répandue chez les jeunes adultes du Canada. Elle se classe au second rang des affections neurologiques les plus invalidantes, après les traumatismes. La SP peut entraîner des troubles de l'équilibre, de l'élocution et de la vision, une extrême fatigabilité, voire la paralysie. Cependant, son mode de présentation et son évolution s'avèrent

totallement imprévisibles et peuvent varier d'une personne à l'autre. Les médicaments actuels contre la SP ne sont que partiellement efficaces. Or, pour être plus efficaces dans le traitement et la prévention de cette maladie, les médicaments à venir devront posséder des propriétés immumodulatrices et neuroprotectrices. Soulignons que les radicaux libres ont été identifiés comme d'importants agents de détérioration tissulaire à médiation immunitaire dans le cas de la SP. Or, le tempol est un anti-antioxydant multifonctionnel capable de désactiver les divers stress oxydants et, ainsi, protéger l'organisme contre eux. Cet antioxydant peut diminuer l'incidence et la gravité de la maladie chez les modèles animaux de SP. Il peut également freiner la maladie animale par l'entremise de divers mécanismes. Nous croyons qu'il peut y parvenir en influant sur l'une des étapes suivantes du processus pathologique :

1. le blocage ou la réduction de la production de cellules T pathogéniques
2. la limitation de l'affaiblissement de la barrière hématoencéphalique (sang-cerveau) et de l'accès des cellules immunitaires au système nerveux central (SNC); ou
3. la désactivation des radicaux libres, qui vise à prévenir la détérioration des tissus lorsque le traitement est amorcé dès la pose d'un diagnostic de SP clinique.

L'étude proposée permettra d'évaluer le potentiel du tempol en tant que nouveau traitement destiné à contrer la détérioration des tissus par les radicaux libres et à favoriser leur réparation. Il s'agirait là d'une nouvelle approche du traitement de la SP. Nos travaux nous permettront également de mieux comprendre le rôle des radicaux libres dans le processus d'inflammation du SNC

Nous avons montré que le tempol administré par voie orale atténue la gravité d'une maladie animale semblable à la SP et qu'il peut prévenir la maladie et la traiter une fois qu'elle est établie. Le tempol n'empêche pas la production de cellules T qui réagissent avec la myéline chez le modèle animal de SP. Néanmoins, on observe une diminution marquée de leur aptitude à fabriquer des protéines, y compris des anticorps impliqués dans la maladie, ce qui réduit leur capacité de détérioration. Nous avons constaté que le tempol ne restreignait pas la production d'anticorps contre les protéines de la myéline, mais que le type d'anticorps produit est associé à la réponse immunosuppressive des animaux plutôt qu'au profil associé à la maladie observé chez les animaux témoins. L'analyse de cellules immunitaires cultivées montre que le tempol administré aux doses associées à un bienfait thérapeutique peut altérer la capacité des cellules immunitaires à réagir et à se diviser, quoique cette réaction ne soit pas observée dans toutes les populations de cellules immunitaires. Nous avons montré que les doses de tempol prévues pour notre étude étaient sans danger pour l'organisme vivant ni pour les cellules immunitaires et les cellules participant à la formation des vaisseaux sanguins. Fait important : le tempol freine le passage des cellules immunitaires dans le système nerveux central chez un modèle animal de SP et atténue la détérioration des axones des cellules nerveuses. Il assure donc une neuroprotection. Nous continuons d'explorer les propriétés anti-inflammatoires et

neuroprotectrices du tempol afin d'évaluer l'efficacité potentielle de cet antioxydant dans le traitement de plusieurs modèles animaux de SP et de mieux comprendre son mécanisme d'action.

---

**Stéphane Richard, Ph. D.**

**Institut de recherche Lady Davis, Hôpital général juif de Montréal, Montréal**

**319 080 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2009 au 31 mars 2012)

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

Notre étude porte sur le rôle des protéines « quaking » dans le processus de myélinisation. Nous avons découvert que l'absence de ces protéines donne lieu à un dérèglement du processus de myélinisation chez la souris. Une meilleure compréhension de la fonction des protéines « quaking » nous permettra d'identifier les mécanismes moléculaires de la différenciation de l'oligodendrocyte. Nous avons déjà effectué une observation importante, à savoir que les isoformes de la protéine QKI-6/7 peuvent induire la maturation de l'oligodendrocyte à partir d'un progéniteur neuronal *in vivo* et de précurseurs de l'oligodendrocyte *in vitro*. Ces études définissent un nouveau mode de régulation de la différenciation de l'oligodendrocyte. Nous tentons maintenant de mieux comprendre le rôle de la QKI-6/7 dans la myélinisation et le maintien de l'intégrité de la gaine de myéline. Vu que les protéines QK1 constituent des facteurs de différenciation importants de l'oligodendrocyte, nos travaux pourraient déboucher sur un moyen de reconstituer la gaine de myéline, soit par l'amélioration de la fonction de la protéine QKI-6/7.

---

**Serge Rivest, Ph. D.**

**Université Laval, Québec**

**203 914 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2012)

**Potentiel thérapeutique d'un nouveau sous-groupe de macrophages dans des modèles animaux de SP.**

Les macrophages jouent un rôle crucial dans l'immunité innée. Essentiellement, ils phagocytent les bactéries et les éléments toxiques de l'organisme. Bien que de même origine, les monocytes circulants et les macrophages tissulaires comprennent de nombreuses sous-populations distinctes sur les plans phénotypique et fonctionnel. L'étude que nous proposons est basée sur des résultats obtenus par notre équipe, selon lesquels ces cellules immunitaires peuvent être amenées à former de nouvelles sous-populations de macrophages dotés de propriétés neuroprotectrices. Transplantées dans un modèle murin (souris) de SP, ces cellules ont permis de diminuer la gravité de la maladie. Notre hypothèse générale est que les

monocytes exposés à des cytokines, des cellules ou des médicaments particuliers peuvent être amenés à former des sous-groupes de macrophages dont le profil génétique leur permet d'avoir des effets immunosuppresseurs et neuroprotecteurs sur les modèles de maladie démyélinisante telle que la SP ou l'EAE. Par conséquent, nous proposons de mieux caractériser ces sous-populations de cellules immunitaires et d'identifier les mécanismes cellulaires et moléculaires qui leur permettent de prévenir la démyélinisation ou d'améliorer la remyélinisation ou les deux. Ces travaux ont pour but d'évaluer le potentiel de ces cellules en tant que traitement de divers modèles de SP et de fournir des données importantes quant à leurs applications thérapeutiques possibles.

Lors d'études antérieures, nous avons démontré que les monocytes/macrophages dérivés de la moelle osseuse (MDMO) ont des effets neuroprotecteurs et neurorégénérateurs sur des modèles murins de maladie d'Alzheimer (MA), de cancer du cerveau, de sclérose amyotrophique latérale (SAL) et de lésions des nerfs périphériques et de la moelle épinière (LMÉ). Plus récemment, nous avons constaté que l'administration intraveineuse d'une nouvelle sous-population de macrophages, appelée cellules dérivées des monocytes stimulées par l'IFN-gamma (CdM-IFN- $\gamma$ ), atténuait l'EAE chez la souris. D'autres études sur ces cellules ont révélé que les CdM-IFN- $\gamma$  migraient de préférence vers les sites d'inflammation et y freinaient l'activité inflammatoire. Plus particulièrement, les CdM-IFN- $\gamma$  peuvent induire la polarisation des cellules T naïves en cellules T CD4+CD25+Foxp3+ régulatrices (Tregs). Le rôle crucial de ces dernières dans la réduction de la détérioration neuronale a également été bien documenté dans le cas de la SP et de son modèle animal, l'EAE. Aussi, il convient de souligner le lien particulier entre la présente étude et la récente démonstration du fait que la transplantation de macrophages exposés à l'acétate de glatiramère (AG), médicament approuvé par la FDA, pouvait renverser les effets de l'EAE établie en induisant la formation de macrophages semblables aux macrophages M2 qui synthétisent des cytokines anti-inflammatoires et induisent la polarisation des cellules T en lymphocytes Th2 en Tregs. Globalement, ces résultats laissent supposer qu'on pourrait convertir des monocytes en des sous-populations de macrophages potentiellement bénéfiques et s'en servir dans le traitement de la SP.

---

**George Robertson, Ph. D.**

**Université Dalhousie, Halifax**

**255 739,05 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2014)

**Régulation apoptotique de l'activité des cellules B dans l'encéphalomyélite allergique expérimentale**

L'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE) est un modèle animal de sclérose en plaques (SP). Tout comme la SP, elle peut entraîner une paralysie causée par la détérioration de la gaine de myéline. Cette gaine entoure la partie de la cellule

nerveuse (axone) qui assure la propagation de l'influx nerveux. Lorsqu'elle est détériorée (démýélinisation), les communications entre les cellules nerveuses et le cerveau sont perturbées. Se manifestent alors les signes cliniques typiques de l'EAE et de la SP. Ces maladies sont dites « auto-immunes », c'est-à-dire qu'elles amènent des globules blancs, en l'occurrence les lymphocytes T, à s'attaquer à la gaine de myéline. Les données actuelles montrent que les cellules immunitaires à l'origine de la démýélinisation résistent à l'apoptose (mort cellulaire programmée) qui entraîne habituellement leur élimination. Nous avons montré qu'une résistance accrue à l'apoptose peut être attribuable à des altérations de l'expression de membres de la famille des inhibiteurs de l'apoptose (IAP). La présente étude vise à élucider les rôles distinctifs de deux membres bien connus de cette famille (XIAP et cIAP2) dans le cas de l'EAE. Pour ce faire, nous utiliserons des souris modifiées génétiquement, chez qui l'expression du XIAP ou du cIAP2 a été altérée, afin de définir le rôle de chacun de ces inhibiteurs dans la fonction immunitaire, suivant l'induction de l'EAE. Le rôle du cIAP1 et du cIAP2 dans le cas de l'EAE sera davantage scruté au moyen d'un nouveau type de médicament, à administration générale, soit un mimétique de SMAC, qui réduit sélectivement la concentration de ces protéines anti-apoptotiques. Nos travaux permettront de voir si les modulateurs des signaux apoptotiques peuvent être bénéfiques dans le traitement de la SP.

---

**Fabio Rossi, Ph. D.**

**Université de la Colombie-Britannique, Vancouver**

**284 489,85 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2014)

**Rôle des monocytes circulants dans la progression de l'EAE**

Les lésions actives observées chez les personnes atteintes de SP sont associées à l'arrivée de monocytes circulants (globules blancs) dans le système nerveux central (SNC). Cela dit, la controverse fait rage autour du rôle qu'ils jouent à ce stade : interviennent-ils directement dans la formation de ces lésions ou pénètrent-ils simplement dans le SNC pour éliminer les débris issus de la démýélinisation? Pour trancher la question, nous allons employer une nouvelle stratégie expérimentale qui consiste à rattacher deux souris par voie chirurgicale de façon à ce que leurs sangs se mêlent. Comme cette méthode permet également de remplacer tous les globules blancs présents dans l'organisme des souris, à l'exception de ceux qui se trouvent déjà dans le SNC, nous serons en mesure de distinguer aisément les nouveaux globules blancs des cellules résidentes, et donc de définir leurs rôles respectifs. En outre, nous chercherons à savoir si l'intensification des fuites de sang dans les vaisseaux observée avant l'apparition des premiers symptômes patents de la SP détermine où et à quel moment les cellules immunitaires circulantes peuvent s'infiltrer dans le SNC.

---

**Wolfram Tetzlaff, Ph. D.**  
**Université de la Colombie-Britannique, Vancouver**

**187 241,20 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2013)

**Maturation des oligodendrocytes : cible potentielle pour la réparation de la substance blanche**

La SP se caractérise par une démyélinisation des neurones (détérioration de la myéline, la gaine isolante qui les enveloppe). Or, dans ce cas, la remyélinisation, soit la reconstitution de la gaine de myéline, est insuffisante. On a émis l'hypothèse que c'est l'interruption de la maturation des précurseurs des oligodendrocytes (OPC), lesquels donnent naissance aux cellules qui synthétisent la myéline, qui serait à l'origine de ce ralentissement de la remyélinisation. En fait, ce sont les débris de myéline qui s'accumulent dans les lésions caractéristiques de la SP qui inhibent la maturation des OPC. Les résultats de nos travaux préliminaires ont révélé qu'il était possible de contrer cette inhibition en stimulant la voie de signalisation mTOR. Nous avons donc l'intention de réaliser une série d'expériences sur des cultures cellulaires afin de mieux comprendre cette voie de signalisation. Nous utiliserons également un modèle murin dans lequel nous inactiverons, dans des cellules bien précises, plusieurs gènes qui inhibent normalement la voie mTOR. Autrement dit, nous nous proposons d'observer ce qui se passe lorsqu'on lève l'obstacle à la maturation des OPC dans plusieurs modèles de démyélinisation. Ces expériences servent à valider le principe selon lequel la stimulation de la voie mTOR favoriserait la réparation de la gaine de myéline et ouvrent donc de nouvelles pistes de recherche pour le traitement de la SP. Notre second projet s'articule autour de questions soulevées il y a longtemps : la démyélinisation joue-t-elle un rôle direct dans la mort de l'axone (la région du neurone le long de laquelle se propage l'influx nerveux) et quelle est la durée de vie des axones démyélinisés? Nous emploierons une stratégie d'inactivation génique semblable à celle décrite pour le premier projet sur un modèle murin.

---

**Luc Vallières, Ph. D.**  
**Université Laval, Québec**

**221 460 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2012)

**Recrutement de monocytes dans le cerveau : régulation par l'anatoxine coquelucheuse**

Nous avons identifié une nouvelle population de leucocytes qui patrouillent les vaisseaux sanguins du cerveau en rampant sur leur tunique interne. Le recrutement de ces cellules s'intensifie lorsqu'elles sont stimulées par le lipopolysaccharide (une endotoxine bactérienne) suivant un mécanisme qui fait intervenir une protéine du nom d'angiopoïétine-2. Dans le cadre de ce projet, nous avons découvert que le nombre de leucocytes rampants (il s'agit essentiellement de granulocytes) est

supérieur à la normale dans le cerveau des souris qui sont atteintes d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) ou qui ont reçu une injection d'anatoxine coquelucheuse (toxine généralement utilisée pour induire l'EAE). Mais chez ces souris, le recrutement des leucocytes ne dépend pas de l'angiopoïétine-2. Nous avons alors mené une série d'expériences qui ont révélé que l'anatoxine coquelucheuse agit indirectement sur les vaisseaux sanguins, notamment en faisant intervenir l'interleukine-6, une molécule de signalisation qui est indispensable pour accroître les taux d'une molécule d'adhésion appelée ICAM1 et d'une chimiokine. Nous avons également établi que c'est grâce à l'interaction entre une intégrine, alphaM, et ICAM1 que les granulocytes adhèrent aux vaisseaux sanguins du cerveau. Fait remarquable, l'inhibition de la chimiokine par un anticorps neutralisant atténue les symptômes cliniques de l'EAE et retarde leur apparition. En conclusion, cette étude vient confirmer les théories selon lesquelles les granulocytes joueraient un rôle insoupçonné jusque-là dans l'EAE, et certains facteurs environnementaux, en particulier des toxines, favoriseraient ne serait-ce qu'en partie l'apparition de la SP, en induisant les modifications vasculaires nécessaires au recrutement de ces cellules. Nous avons élucidé le mécanisme moléculaire qui sous-tend le recrutement des granulocytes au niveau de la barrière hématoencéphalique, ce qui nous a permis de repérer une chimiokine qui pourrait être une nouvelle cible pour les traitements contre la SP.

---

**Peter van den Elzen, M.D.**

**Université de la Colombie-Britannique**

**165 000 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2013)

**Présentation des antigènes lipidiques par des cellules B saines et des cellules B infectées par le VEB dans le cas de la SP**

La SP implique une attaque immunitaire contre la myéline, gaine lipidique isolante des axones et voie de transmission des signaux nerveux. Étant donné que cette substance est principalement constituée de gras (lipides), il est essentiel de bien comprendre les mécanismes de réponse aux molécules lipidiques. Nous avons étudié le mode de reconnaissance des lipides (dont ceux de la myéline) par le système immunitaire ainsi que le rôle de ce processus dans le cas de la SP. Nos travaux nous ont permis de découvrir qu'une protéine servant au transport de lipides, l'apolipoprotéine E (apo E), intervenait dans la réponse immunitaire à ces derniers. L'apo E ayant été associée à la SP, le lien entre cette protéine et l'immunité contre les lipides laisse supposer que les lipides transportés par l'apo E peuvent être ciblés dans le cas de la SP. Nous avons également découvert qu'une population particulière de cellules réagissant aux lipides peut aussi être impliquée dans la réponse au virus d'Epstein-Barr (VEB). C'est pourquoi nous tentons également d'évaluer l'influence du VEB sur la reconnaissance des lipides par le système immunitaire. Nos travaux



pourraient donc mener à la mise au point de nouveaux traitements de la SP, à base de lipides.

---

**Alan Wilman, Ph. D.**  
**Université de l'Alberta, Edmonton**

**193 256 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2012)

**Application de l'IRM à haute résolution à la sclérose en plaques**

Voilà des années que l'on a recours à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans le cadre du diagnostic et de la prise en charge de la sclérose en plaques (SP). Cela dit, il n'y a guère de corrélation entre les données obtenues par IRM et les symptômes cliniques présentés par les patients. Il y a donc lieu d'établir des techniques d'IRM plus spécifiques adaptées aux nouvelles théories de la SP et à celles qui sont en pleine évolution. Autrement dit, il faudrait consacrer davantage de travaux de recherche à l'établissement de nouvelles techniques d'IRM et de nouvelles théories sur la physiopathologie de la SP afin de faire évoluer les conceptions traditionnelles de cette maladie et les techniques utilisées habituellement. Notre projet de recherche subventionné par la Société canadienne de la SP porte sur de nouvelles techniques quantitatives d'IRM à haute résolution sensibles aux variations des concentrations en fer, qui ouvriront de nouvelles perspectives d'exploration du cerveau chez les personnes atteintes de SP. Ces techniques de pointe ont été élaborées au moyen d'un appareil d'IRM spécial produisant un champ magnétique trois fois plus puissant que celui des appareils classiques. Nous visons trois objectifs : 1) visualiser des lésions qui étaient jusque-là invisibles sur les clichés d'IRM; 2) déterminer les modifications dépendant du fer dans la substance grise profonde; et 3) valider ces techniques d'IRM dans le cadre d'autopsies.

Au cours de la première année du projet, nous nous sommes employés à faire passer des examens d'IRM à différents groupes de patients. Pour l'étude de la substance grise profonde, nous avons apparié 25 patients atteints de SP cyclique qui en étaient aux premiers stades de la maladie à 25 témoins bien portants du même âge et du même sexe. Dans cette étude, nous avons mesuré individuellement les quantités de fer contenues dans chaque région fonctionnelle des noyaux gris centraux, en utilisant 3 techniques d'IRM différentes qui fournissent des mesures indépendantes de la concentration en fer des tissus, afin d'établir des comparaisons. L'analyse des résultats obtenus a révélé que la quantité de fer contenue dans certaines régions, notamment le thalamus et le putamen, était plus élevée chez les personnes atteintes de SP (stade initial de la maladie) que chez les témoins bien portants. Ces découvertes particulièrement intéressantes donnent à penser que la substance grise profonde subit des modifications majeures au cours des tout premiers stades de la sclérose en plaques.

---

Dans le cadre de l'étude des lésions associées à la SP, nous avons jusqu'à présent soumis 13 patients atteints de SP à des examens d'IRM mensuels ou bimensuels faisant appel aussi bien aux techniques d'IRM standard qu'à nos nouvelles techniques de pointe, afin de suivre l'évolution des lésions associées à la SP. Nous nous sommes appuyés sur des travaux antérieurs ayant démontré que ces nouvelles techniques d'IRM permettent de visualiser un certain nombre de lésions qui passent inaperçues sur les clichés réalisés avec les techniques habituelles. Nous nous proposons maintenant de faire le lien entre l'évolution de ces lésions jusque-là invisibles et les symptômes présentés par les patients, de façon à évaluer l'importance qu'elles revêtent dans la quantification de leur état clinique.

Dans les études de validation menées lors de l'autopsie de 3 patients atteints de SP, nous avons comparé les résultats des examens d'IRM avec ceux d'examens histologiques. En fait, ces études ont servi à valider les mesures obtenues avec les nouvelles techniques d'IRM, puisque l'anatomo-pathologiste les a comparées directement à ses propres observations. Les données obtenues jusqu'ici ont démontré la sensibilité de ces nouvelles techniques de mesure, appelées imagerie de susceptibilité magnétique, pour la visualisation du fer et de la myéline dans les lésions, et la prédominance du fer dans la substance grise profonde. En résumé, nos travaux sur l'utilisation de techniques d'IRM de pointe ont progressé au cours de notre première année de subvention, et nous comprenons mieux la nature des lésions associées à la SP et des modifications subies par la substance grise au début de la maladie.

---

**Robin Yates, Ph. D.**

**Université de Calgary, Calgary**

**215 420,10 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2013)

**Exploration des mécanismes d'apprêtement des antigènes de la myéline dans les endosomes des macrophages et des cellules dendritiques**

La sclérose en plaques (SP) est caractérisée par le déclenchement d'une réponse immunitaire anormale au cours de laquelle les cellules T s'en prennent par erreur aux protéines de la gaine de myéline qui recouvre les neurones, ce qui se traduit par des troubles neurologiques. Certes, ce sont les cellules T qui déclenchent la réaction inflammatoire caractéristique de la SP, mais il est important de noter que ce sont les cellules présentatrices d'antigène (CPA) qui activent les cellules T lorsqu'elles engloutissent les débris de myéline. En fait, une fois engloutis par les CPA, les débris de myéline sont digérés dans des organites appelés phagosomes et endosomes. Puis, en leur présentant certains fragments protéiques produits lors de la digestion, les CPA activent les cellules T qui vont alors s'attaquer à la myéline (c'est ce qu'on appelle la démyélinisation). Nous disposons de nouvelles données probantes très

intéressantes qui portent à croire que certaines réactions chimiques (liées au maintien de l'équilibre entre oxydants et antioxydants) ayant lieu dans les phagosomes et les endosomes peuvent influencer sur la digestion de ces protéines, un processus qui joue un rôle crucial dans l'activation des cellules T responsables de l'inflammation associée à la SP. Les travaux que nous nous proposons de mener permettront d'examiner en détail comment les CPA digèrent les protéines de la myéline et de mettre plusieurs médicaments et suppléments à l'essai dans des cultures cellulaires et dans un modèle murin de la SP en vue d'évaluer dans quelle mesure ils peuvent « reprogrammer » la digestion de ces protéines. En modifiant ce processus dans les CPA (sans toutefois l'arrêter), on pourrait maîtriser l'évolution de la SP sans pour autant supprimer les réponses immunitaires normales de l'organisme.

---

**V. Wee Yong, Ph. D.**

**Université de Calgary, Calgary**

**394 662 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2013)

**Favoriser la remyélinisation en neutralisant un micromilieu inhibiteur**

La reconstitution de la myéline est un but recherché dans le cas de la SP. Ce processus (remyélinisation) est favorisé par les précurseurs des oligodendrocytes qui, devenus matures, étendent leurs prolongements qui s'enroulent autour des axones pour régénérer la myéline. L'environnement d'une lésion de SP comporte plusieurs facteurs de retardement de la remyélinisation. Par conséquent, des stratégies capables de supprimer ces facteurs négatifs pourraient donc stimuler la remyélinisation. Nous avons mieux compris les conditions qui entravent les mécanismes de réparation, de même que celles qui assurent une remyélinisation complète. Plus précisément, nous avons découvert que des protéines appartenant à la famille des protéoglycanes de type sulfate de chondroïtine (CSPG) sont déposées au site de la lésion, peu de temps après la démyélinisation, et qu'elles freinent les tentatives de réparation. Les protéases sont exprimées physiologiquement pour éliminer les CSPG inhibiteurs, et leur action est stimulée par le dépôt d'une protéine, la laminine, qui favorise le processus de réparation. Nous cherchons à savoir, d'une part, s'il est possible de diriger des protéases inoffensives (ADAMTS4) vers les lésions, par des techniques de pharmacologie, afin d'accélérer l'élimination des CSPG et, d'autre part, si ce traitement permettrait de réparer les tissus. Nos avancées nous éclairent sur les causes des défaillances observées dans le processus de réparation et pourraient permettre d'identifier une substance potentiellement capable de stimuler la réparation des lésions, soit l'ADAMTS4.

---

**Anthony Feinstein, Ph. D.**

**Centre des sciences de la santé Sunnybrook, Toronto**

**134 929,50 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2012)

**Dépistage des dysfonctionnements cognitifs dans le cas de la SP : évaluation d'une batterie de tests automatisés**

Les troubles cognitifs touchent de 40 % à 60 % des personnes atteintes de SP et ont des répercussions négatives sur l'emploi, les relations sociales et la qualité de vie. Bon nombre des personnes touchées par la SP ne subissent pas d'examen de leurs fonctions cognitives en raison de la pénurie de ressources, en particulier dans le domaine de la neuropsychologie. La présente étude comporte un double but : élaborer une batterie de tests cognitifs qui peuvent être facilement administrés par le personnel des cliniques, par exemple les infirmières et les ergothérapeutes, et démontrer que ces tests sont des indicateurs valides d'altération cognitive. Si nos objectifs sont atteints, ces tests informatisés seront mis à la disposition de toutes les cliniques de SP du Canada.

---

**Anthony Feinstein, Ph. D.**

**Centre des sciences de la santé Sunnybrook, Toronto**

**126 210,83 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2013)

**Sclérose en plaques et effets du cannabis sur la vitesse de traitement de l'information : étude par IRMf**

De 40 à 60 % des patients atteints de SP ont des troubles cognitifs. Ils ont généralement plus de difficultés que les autres à exercer leurs activités professionnelles, à s'adonner à leurs loisirs et à entretenir des relations interpersonnelles. Selon des études faisant appel à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), le déficit cognitif observé chez les patients atteints de SP serait lié aux anomalies structurales décelées dans leur cerveau. Qui plus est, selon des études par IRM fonctionnelle (IRMf), le nombre de régions fonctionnelles du cerveau qui sont activées chez les patients atteints de SP pour l'exécution de tâches sollicitant la fonction cognitive est supérieur à la normale. On suppose que c'est de cette façon que le cerveau parvient à compenser le déficit lié aux anomalies structurales. Les patients atteints de SP consomment du cannabis pour différentes raisons; le plus souvent, c'est pour atténuer la douleur et la spasticité. Les travaux que nous avons menés par le passé ont mis en évidence chez certains patients qui fument du cannabis un déficit cognitif additionnel, soit un ralentissement du traitement de l'information, qui a été mesuré à l'aide du test de substitution SDMT (Symbol-Digit-Modality Test). Nous nous proposons dans notre étude d'explorer de quelle façon

l'inhalation de cannabis peut agir sur la fonction cognitive des patients et l'activation des régions fonctionnelles de leur cerveau (évaluée par IRMf) pendant qu'ils passent le SDMT. En fait, cette étude vise à établir dans quelle mesure l'inhalation de cannabis modifie le mécanisme d'activation compensatoire observé chez les patients atteints de SP, si tant est qu'elle ait un effet quelconque sur ce mécanisme, et à caractériser le lien qui pourrait exister entre les effets négatifs présumés du cannabis et la fonction cérébrale. Il est dans l'intérêt des patients et des professionnels de la santé de connaître tous les effets positifs et négatifs du cannabis, afin qu'ils puissent prendre des décisions éclairées en ce qui concerne la prise en charge des symptômes de la SP.

---

**Anthony Traboulee, Ph. D.**

**Université de la Colombie-Britannique, Vancouver**

51 775 \$

(Du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2012)

**Amélioration de la pharmacovigilance et des protocoles des essais cliniques dans le domaine de la SP**

La SP provoque une inflammation disséminée dans le cerveau et la moelle épinière, qui entraîne une détérioration des tissus et la formation de plaques cicatricielles (lésions). Cette détérioration est souvent asymptomatique, mais peut être facilement mise en évidence par l'IRM (imagerie par résonance magnétique). La répétition d'examen d'IRM avec injection d'un agent de contraste permet aux chercheurs et aux cliniciens de vérifier à intervalles réguliers toute persistance de l'inflammation dans le cerveau. Cette approche est utilisée dans les essais cliniques (sur les médicaments) afin de s'assurer de l'innocuité et de l'efficacité des nouveaux traitements. Les études en IRM coûtent cher, et l'accès à ces appareils de haute technologie est limité dans de nombreux établissements du Canada. Au centre de recherche SP/IRM de l'Université de la Colombie-Britannique, nous avons recueilli des données sur la formation des nouvelles lésions de la SP, dans le cadre des études en IRM qui ont été menées au cours des 20 dernières années. Nous poursuivons nos travaux visant à mettre au point des méthodes d'analyse statistique des données fournies par des dizaines de milliers de clichés d'IRM. Ces méthodes nous permettront d'élaborer de meilleurs protocoles de dépistage des risques potentiels des traitements non fondés pour la sécurité des patients et de réduire le nombre de patients exposés à ces traitements et le nombre d'examen d'IRM nécessaires à l'essai. Nos travaux favoriseront l'élaboration de meilleurs traitements par la mise en place de protocoles d'étude plus efficaces et plus sécuritaires. Nous croyons que les nouveaux protocoles seront un atout précieux dans la recherche du remède de la SP.

---

**Christina Wolfson, Ph. D.**  
**Université McGill, Montréal**

**188 891,35 \$**

(Du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2013)

**Étude sur la population des facteurs de risque de la sclérose en plaques :  
contribution du Canada à une étude internationale**

La cause de la sclérose en plaques nous échappe toujours, malgré plus d'une centaine d'années de recherche. Nous avons toutefois dans notre mire des facteurs de risque intéressants tels que certains agents infectieux, le tabagisme et à une carence en vitamine D due à un apport alimentaire insuffisant en cette vitamine et une sous-exposition au soleil. Cela dit, les études effectuées jusqu'ici n'ont pas été suffisamment vastes pour révéler les interactions de ces facteurs de risque potentiels. Or, une étude de grande envergure sur ces interactions est actuellement menée par une équipe de chercheurs de l'Europe et du Canada auprès de participants de cinq pays, présentant des facteurs de risque de SP différents. L'étude cas témoins internationale sur les facteurs environnementaux de la sclérose en plaques (EnvIMS) a été lancée en Norvège, en Italie, en Suède et en Serbie. La présente proposition concerne la participation du Canada à cette recherche effectuée dans cinq pays. Fait important à souligner, tous les chercheurs appliqueront la même méthodologie et utiliseront le même questionnaire pour collecter de l'information sur les infections contractées durant l'enfance, le tabagisme et l'apport en vitamine D provenant du régime alimentaire et de l'exposition au soleil. Le questionnaire a été adapté afin de s'assurer que les sources alimentaires de vitamine D soient appropriées pour chaque pays et que d'autres sujets tiennent compte des variables culturelles. Cette étude cas-témoins est la plus vaste jamais entreprise sur les facteurs de risque de la SP.

---

**Brenda Banwell, M.D., Hôpital pour enfants malades, Toronto**  
**Amit Bar Or, M.D., Institut neurologique de Montréal, Montréal**  
**Dessa Sadovnick, Ph. D., Université de la Colombie-Britannique, Vancouver**  
**Douglas Arnold, M.D., Institut neurologique de Montréal, Montréal**  
**Ruth Ann Marrie, M.D., Ph. D., Université du Manitoba, Winnipeg**  
**4 300 000 \$**

**Étude prospective sur les caractéristiques des jeunes Canadiens présentant un syndrome démyélinisant acquis, du point de vue de l'épidémiologie clinique, de la pathobiologie et de la neuro-imagerie**

Les maladies démyélinisantes du système nerveux sont des maladies sérieuses qui frappent de plus en plus d'enfants et d'adolescents. Leurs symptômes comprennent des troubles visuels (névrite optique), des troubles locomoteurs (myélite transverse), de l'engourdissement, des troubles de l'équilibre, voire le coma. Certains enfants se rétablissent complètement après un premier épisode de démyélinisation, alors que d'autres subissent des poussées répétées, typiques de la maladie chronique qu'est la sclérose en plaques (SP).

Nos travaux ont plusieurs buts : approfondir les connaissances sur les symptômes de démyélinisation chez l'enfant, déterminer l'aspect de la démyélinisation cérébrale grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), explorer l'influence des gènes (qui renferment certaines instructions et sont présents dans chaque cellule) sur le risque de maladie démyélinisante et comprendre les raisons de l'attaque du cerveau et de la moelle épinière par les cellules immunitaires (censées combattre l'infection). Vingt-trois centres de recherche du Canada participent à cette étude portant sur tous les enfants du pays qui vivent un épisode de démyélinisation. Ces jeunes font l'objet d'un suivi rigoureux durant une période allant jusqu'à huit ans, dans le but d'identifier ceux qui subissent plusieurs épisodes de troubles neurologiques qui confirmeront le diagnostic de SP et d'évaluer, objectif tout aussi important, ceux qui se rétablissent complètement. Tous les enfants et leur famille seront invités à décrire les effets de la maladie démyélinisante sur leur qualité de vie, de sorte qu'on puisse mieux comprendre les répercussions de ce type de maladie sur la santé des jeunes. Enfin, étant donné que la démyélinisation chez l'enfant survient à une période où le cerveau est en voie de développement et durant les années clés du cheminement scolaire, nous évaluerons également l'impact de la démyélinisation sur l'apprentissage.

En comparant les caractéristiques des enfants qui reçoivent un diagnostic de SP à celles des enfants qui se rétablissent complètement, nous espérons recueillir d'importantes informations sur les causes de la SP. Par ailleurs, la capacité d'identifier les patients à risque de SP permettra non seulement d'instituer un traitement

précoce qui pourra freiner les poussées, mais aussi de découvrir éventuellement des moyens de réduire ce risque.

---

**Mark Freedman, M.D., Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa, Ottawa**  
**Harold Atkins, M.D., Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa, Ottawa**  
2 419 701 \$

**Résultats à long terme d'un traitement immunoablatif et d'une greffe de moelle osseuse autologue dans les cas de SP au pronostic sombre**

En 2000, la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP subventionnait une étude multicentrique intitulée « Targeting Multiple Sclerosis as an Autoimmune Disease with Intensive Immunoablative Therapy and Immunological Reconstitution » (Traitement immunoablatif et reconstitution immunitaire : cibles thérapeutiques potentielles pour la maladie auto-immune qu'est la sclérose en plaques) visant à évaluer l'efficacité de la greffe de moelle osseuse (GMO) pour stopper la SP. L'étude comprenait 25 personnes présentant une forme de SP à évolution rapide, qui risquaient de devenir très handicapées. Vingt-quatre d'entre elles ont été soumises à une GMO. Deux autres participants présentant une forme analogue de SP, mais ne souhaitant pas recevoir de GMO, formaient le groupe témoin. Le recrutement pour cette étude a commencé en octobre 2000, et la première greffe a été réalisée en octobre 2001. La période de suivi des patients varie de un mois à huit ans.

À ce jour, les patients soumis à une GMO n'ont pas subi de poussée, et leurs clichés d'IRM ne montrent aucune nouvelle lésion active de SP. Soulignons qu'un rétablissement fonctionnel inattendu a été observé chez plusieurs d'entre eux et qu'aucun n'a pris de médicament modificateur de l'évolution de la SP.

Afin de voir si le traitement immunoablatif pourra empêcher la progression de la SP à long terme, un suivi prolongé est essentiel. Par ailleurs, les chercheurs ont annexé à leurs travaux un certain nombre de nouveaux projets, notamment des études en IRM et l'évaluation des voies visuelles et de la fonction cognitive, dans le but de mieux comprendre les mécanismes du rétablissement observé au cours de la première étude. La Fondation pour la recherche scientifique sur la sclérose en plaques finance l'étude intitulée « Résultats à long terme d'un traitement immunoablatif et d'une greffe de moelle osseuse autologue dans les cas de SP au pronostic sombre ». Toutes les personnes atteintes de SP ayant subi une GMO peuvent participer à ces travaux. Les chercheurs ont prévu de mener des études cliniques, immunologiques et en IRM approfondies auprès des participants, entre 2007 et 2012.

---



**Luanne Metz, M.D., Université de Calgary, Calgary**  
**4 047 255 \$**

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

Cet essai clinique comparatif avec placebo, de phase III, est subventionné par la Société canadienne de la SP. Il permettra d'évaluer la capacité de la minocycline à prévenir ou à retarder la poursuite de l'activité pathologique chez les personnes soupçonnées d'être atteintes de SP. Les effets de la minocycline sur ces paramètres d'évaluation seront comparés à ceux d'un placebo. Les travaux se déroulent un peu partout dans le pays, soit aux cliniques de SP situées à Vancouver, Burnaby, Edmonton, Toronto-Sunnybrook, London, Kingston, Ottawa, Montréal, Québec, Greenfield Park et Halifax.

Les essais cliniques prennent du temps. C'est pourquoi les résultats ne sont pas attendus avant environ cinq ans. Il reste que la minocycline est prometteuse en tant que traitement potentiel contre la SP. Les résultats d'autres études seront également connus au cours des prochaines années. Tous ces travaux nous aideront à définir le rôle de la minocycline dans le cas de la SP. Les conclusions d'une étude menée récemment au Canada sur la minocycline combinée au Copaxone<sup>MD</sup> donnent à penser que cette association médicamenteuse peut être bénéfique et que la poursuite de la recherche dans ce domaine serait justifiée. La minocycline fait actuellement l'objet de deux autres études cliniques menées en Europe et à Calgary. La première porte sur l'association de ce médicament à Rebif<sup>MD</sup> et l'autre vise à évaluer les propriétés neuroprotectrices de la minocycline sur la névrite optique.

Les personnes qui ont déjà la SP ou qui ont présenté un syndrome clinique isolé (SCI) qui remonte à plusieurs semaines ne sont pas admissibles à cet essai. Seules celles qui s'inscrivent dans les premières semaines suivant l'apparition d'un premier symptôme évocateur de la SP peuvent y participer. Cet essai sur la minocycline vise à comparer les effets de la minocycline à ceux d'un placebo afin de voir si la minocycline peut empêcher l'évolution d'un SCI vers la SP. Alors qu'il existe d'autres traitements (interféron et acétate de glatiramère) capables de produire cet effet, la minocycline a le grand avantage d'être administrée par voie orale plutôt que par injection.

La plupart des gens ne savent pas ce que veut dire SCI. Voici donc de quoi il s'agit.

Malgré l'apparition d'un épisode neurologique évocateur de la SP, il arrive parfois que les données ne soient pas suffisantes pour justifier un diagnostic ferme de sclérose en plaques, même si le neurologue ne trouve aucune autre explication aux symptômes du patient. On parlera alors de SP possible ou probable. L'ensemble de signes et de symptômes observés durant la période où le diagnostic de SP est soupçonné mais non confirmé est appelé « syndrome clinique isolé » (SCI). On qualifie ce syndrome d'« isolé » parce que le patient n'a subi qu'un épisode neurologique au lieu d'épisodes répétés

comme dans le cas de la SP. Pour établir le diagnostic de SP chez les personnes qui présentent un SCI, il faut du temps et un bon suivi. Un deuxième examen en IRM peut être effectué au bout de quelques mois. Entre 70 % et 80 % des personnes présentant un SCI verront leur état évoluer vers la SP dans les deux années suivant l'apparition du syndrome : des changements seront mis en évidence par l'IRM ou un deuxième épisode de symptômes cliniques surviendra. Le risque de survenue d'un second épisode neurologique, plus de deux ans après le premier, est beaucoup plus faible qu'au cours des deux premières années.

---

## BOURSES DE PERFECTIONNEMENT DONALD PATY

---

**Dre Shannon Dunn**

Réseau universitaire de la santé

150 000 \$

(Du 1<sup>er</sup> juillet 2011 au 30 juin 2014)

**Dr Bradley Kerr**

Université de l'Alberta

150 000 \$

(Du 1<sup>er</sup> juillet 2009 au 30 juin 2012)

**Dre Ruth Ann Marrie, M.D., Ph. D.**

Université du Manitoba

150 000 \$

(Du 1<sup>er</sup> juillet 2011 au 30 juin 2014)

**Dre Shalina S. Ousman**

Université de Calgary

150 000 \$

(Du 1<sup>er</sup> juillet 2009 au 30 juin 2012)

**Dre Jacqueline Quandt**

Université de la Colombie-Britannique

150 000 \$

(Du 1<sup>er</sup> juillet 2010 au 30 juin 2013)

**Dre Helen Tremlett**

Université de la Colombie-Britannique

150 000 \$

(Du 1<sup>er</sup> juillet 2010 au 30 juin 2013)

---

## BOURSES D'ÉTUDES POSTDOCTORALES

<b>BOURSIER</b>	<b>DIRECTEUR</b>	<b>ÉTABLISSEMENT</b>	<b>TITRE DE L'ÉTUDE</b>
Dre Sura Alwan	Dre Dessa Sadovnick	Université de la Colombie-Britannique	Registre des grossesses des femmes atteintes de SP en Amérique du Nord
Dr Vladimir Bamm	Dr George Harauz	Université de Guelph	Interrelations entre la phosphorylation et la citrullination dans l'isoforme 18,5 kDa de la PBM et leurs effets sur le processus de liaison de la calmoduline et sur les interactions avec l'actine, la tubuline et les ions métalliques bivalents
Dre Lindsay Berrigan	Dr John Fisk	Université de Dalhousie	Impact de la maladie mentale sur la fonction cognitive des personnes atteintes de SP et divers aspects de la santé de ces personnes
Dr Robert Brown	Dr Douglas Arnold	Université McGill	Analyse longitudinale de la démyélinisation et de la remyélinisation dans le cas de la sclérose en plaques
Zhihong Chen	Dr Bruce Trapp	Clinique de Cleveland	Effets neuroprotecteurs de la microglie préactivée par le LPS
Dr Ajit Dhaunchak	Dr David Coleman	Université McGill	Rôle de la tmem10 et de la tmeff2 dans la myélinisation et le développement du SNC
Dre Debra Fulton	Dr Alan Peterson	Université McGill	Identification et validation des sites de liaison des facteurs de transcription et des relations de coopérativité des facteurs

			de transcription qui régissent l'expression des gènes de la myéline dans l'oligodendrocyte
Dre Georgina Galicia-Rosas	Dre Jennifer Gommerman	Université de Toronto	Évaluation des mécanismes d'action de la LTBR-Ig dans le cas de l'EAE
Dr Steve Gendron	Dr Alexandre Prat	Centre de recherche du CHUM	Rôle de l'intégrine alpha 8 bêta 1 et des sémaphorines/plexines dans un contexte de sclérose en plaques
Dr Alan Gillett	Dr Peter van den Elzen	Université de la Colombie-Britannique	Effet des variants de l'apo E sur la présentation des antigènes lipidiques et l'activation des cellules T dans un contexte de sclérose en plaques
Dr Jeffery Haines	Dre Patrizia Casaccia	École de médecine Mount Sinai	Rôles de la n-cofiline, de la LIM kinase et de la phosphatase slingshot dans les processus de myélinisation et de remyélinisation auxquels participent les oligodendrocytes
Dre Dong Han	Dr Timothy Kennedy	Université McGill	Mécanismes régulateurs de la formation et du maintien de la myéline dans le SNC
Dre Sarah Haylock-Jacobs	Dr V. Wee Yong	Université de Calgary	Expression, fonctions immunologiques et propriétés réparatrices des protéoglycanes à sulfate de chondroïtine dans l'EAE et la SP

Dr Andrew Jarjour	Dr Charles ffrench-Constant	Université d'Édimbourg	Étude du rôle d'un complexe de polarité dans le développement de l'oligodendrocyte, la myélinisation et la remyélinisation
Dre Elaine Kingwell	Dre Helen Tremlett	Université de la Colombie-Britannique	Survie et prédicteurs de mortalité chez les personnes atteintes de SP en Colombie-Britannique
Dre Soo Yuen Leong	Dr Jack Antel	Université McGill	Caractérisation et analyse fonctionnelle des progéniteurs oligodendrocytaires prémyélinisants O4(+) du cerveau humain
Dr Sébastien Lévesque	Dr Steve Lacroix	Université Laval	Effets dichotomiques du système de l'IL-1 sur la SP
Dre Veronique Miron	Dr Charles ffrench-Constant	Université d'Édimbourg	Identification des cytokines inflammatoires favorisant la myélinisation et la remyélinisation médiées par l'oligodendrocyte : implications pour la sclérose en plaques
Dre Lyndsay Murray	Dr Rashmi Kothary	Université d'Ottawa	Régulation de la remyélinisation par les micro-ARN
Dre Jiwon Oh	Dr Peter Calabresi	Université Johns Hopkins	Mise en correspondance des images IRM à 7 tesla avec les troubles cognitifs de personnes atteintes de SP)
Dre Olga Rojas	Dre Jennifer Gommerman	Université de Toronto	Évaluation de fonctions nouvellement découvertes de la cellule B effectrice dans l'EAE et la SP

Dre Afsaneh Shirani	Dre Helen Tremlett	Université de la Colombie-Britannique	Changements temporels de la progression des incapacités et aspects démographiques de la sclérose en plaques
Dr Kenrick Vassall	Dr George Harauz	Université de Guelph	Isomérisation de la proline et sa mésincorporation dans les protéines myéliniques
Dre Emilie Viel	Dre Nathalie Arbour	Centre hospitalier de l'Université de Montréal	Fonctions intracellulaires des cellules immunitaires CD146 dans un contexte de SP
Dre Yunling Wang	Dr Stéphane Richard	Université McGill	Caractérisation du lien entre les micro-ARN et les protéines QK1 dans l'oligodendrocyte

---

## BOURSES DE STAGIAIRE DE RECHERCHE

---

Étudiants au doctorat

<b>BOURSIER</b>	<b>DIRECTEUR</b>	<b>ÉTABLISSEMENT</b>	<b>TITRE DE L'ÉTUDE</b>
Bravina Balachandar	Dre Christine Till	Université York	Corrélats neuraux du dysfonctionnement cognitif chez les enfants atteints d'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD)
Érik Bélanger	Dr Daniel Côté	Université Laval	Évaluation <i>in vivo</i> de lésions semblables à celles de la SP, à l'aide de la microscopie non linéaire
Élodie Brison	Dr Pierre Talbot	INRS-Institut Armand-Frappier	D'une maladie respiratoire à une incapacité apparentée à celles de la SP : importance de la protéine de spicule dans le coronavirus respiratoire humain OC43
Zografos Caramanos	Dr Douglas Arnold	Université McGill	Utilisation et utilité de l'imagerie par résonance magnétique quantitative pour la description des atteintes neurologiques et la prédiction d'incapacités chez les personnes touchées par la sclérose en plaques
Chelsea Davidson	Dre Deborah Burshtyn	Université de l'Alberta	Rôle potentiel des récepteurs immunitaires LILRB2 et LILRB1 dans la progression de la SP
Miguel De Avila	Dr George Harauz	Université de Guelph	Interactions entre la protéine basique de la myéline et les domaines SH3



Marcio De Paula	Dre Guillermina Almazan	Université McGill	Rôle de la voie de signalisation de l'IGF-1 dans le développement de l'oligodendrocyte, la myélinisation et la remyélinisation
Trisha Finlay	Dre Shalina Ousman	Université de Calgary	Rôle de l'alpha-B cristalline dans la fonction de l'oligodendrocyte
Rezwan Ghassemi	Dr Douglas Arnold	Université McGill	Mesures IRM des lésions cérébrales chez les enfants atteints de SP
Nicolas Guizard	Dr Louis Collins	Institut neurologique de Montréal	Quantification et trajectoire de l'atrophie cérébrale chez les personnes atteintes de SP
Lamia Naouel Hachehouche	Dr Alexandre Prat	Centre hospitalier de l'Université de Montréal	IL-26 et IL-26R dans un contexte de sclérose en plaques
Constantina Lafoyiannis	Dre Brenda Banwell	Hôpital pour enfants malades	Tomographie en cohérence optique, données de l'IRM et cognition dans le cas de la sclérose en plaques pédiatrique
Dre Catherine Larochelle	Dr Alexandre Prat	Centre hospitalier de l'Université de Montréal	Implication de la Mel-CAM dans l'activation des cellules endothéliales de la barrière hématoencéphalique et dans leurs interactions avec les cellules immunitaires dans un contexte de SP

Joshua Lee	Dre Dessa Sadovnick	Université de la Colombie-Britannique	Étude sur les Canadiens d'origine asiatique atteints de sclérose en plaques (CAMS)
Ellen Meng-I Lu	Dre Helen Tremlett	Université de la Colombie-Britannique	Troubles liés à la grossesse et à l'accouchement chez les femmes atteintes de sclérose en plaques
John-Paul Michalski	Dr Rashmi Kothary	Institut de recherche en santé d'Ottawa, Ottawa	Rôle de la kinase liée aux intégrines dans la myélinisation à médiation oligodendrocytaire du système nerveux central
Camille Olechowski	Dr Bradley Kerr	Université de l'Alberta	Dysfonction des transporteurs du glutamate comme cause sous-jacente de la douleur neuropathique chez les personnes ayant la sclérose en plaques
Ryan O'Meara	Dr Rashmi Kothary	Institut de recherche en santé d'Ottawa, Ottawa	Rôle de la kinase liée aux intégrines dans le développement des oligodendrocytes
Natalia Pikor	Dre Jennifer Gommerman	Université de Toronto	Analyse de la fonction immunitaire et des mutations génétiques dans les cas d'EAE chronique comparés aux cas d'EAE rémittente
Camille Pittet	Dre Nathalie Arbour	Centre hospitalier de l'Université de Montréal	Rôles immunorégulateurs possibles des ligands du PDCD1 dans le système nerveux central humain

Matthew Quinn	Dr Ravi Menon	Université de Western Ontario	Vers le dépistage des lésions de la substance grise chez les personnes atteintes de SP, à l'aide de techniques d'imagerie par résonance magnétique à haut champ
Jean-François Richard	Dr Luc Vallières	Université Laval	Rôle du recrutement des granulocytes chez un modèle murin (souris) de sclérose en plaques
Monica Roy	Dr Luc Vallières	Université Laval	Identification des chimiokines participant au recrutement intracérébral des leucocytes
Bretta Russell-Schulz	Dr Alex MacKay	Université de la Colombie-Britannique	Relation entre la fraction liquidienne (eau) de la myéline et l'électrophysiologie de la substance blanche dans le corps calleux et le tractus corticospinal chez les personnes atteintes de SP
Graham Smith	Dr George Harauz	Université de Guelph	Interactions cytosquelettiques de la protéine basique de la myéline dans le processus de formation de l'oligodendrocyte
Wulin Teo	Dr Peter Stys	Université de Calgary	Mécanismes de formation cellulaires et moléculaires des axones sphéroïdes dans un modèle ex vivo de lésion axonale

Jonathan Thiessen	Dre Melanie Martin	Université du Manitoba	Corrélation entre le contenu de la myéline et les paramètres quantitatifs de l'imagerie par résonance magnétique
Li-Chun Wang	Dre Guillermina Almazan	Université McGill	Rôle du gène CDO dans la régulation par la MAPK p38 alpha/bêta de la différenciation des oligodendrocytes et la myélinisation
Magdalena Wojtowicz	Dr John Fisk	Université de Dalhousie	Corrélatifs neuraux fonctionnels et structurels de la fonction cognitive chez les personnes atteintes de sclérose en plaques
Xiaojun Xie	Dre Vanessa Auld	Université de la Colombie-Britannique	Caractérisation des intégrines dans les cellules gliales de Drosophila
Monan (Angela) Zhang	Dre Shannon Dunn	Université de Toronto	Comprendre les différences entre les sexes observées dans un contexte de sclérose en plaques : rôle sexuellement dimorphique des récepteurs activés par les proliférateurs des peroxyosomes (PPAR-alpha) dans l'atténuation de la réponse pathogène de la cellule T auxiliaire 1 (Th1) chez l'humain et chez la souris

Étudiants à la maîtrise

<b>BOURSIER</b>	<b>DIRECTEUR</b>	<b>ÉTABLISSEMENT</b>	<b>TITRE DE L'ÉTUDE</b>
Michael Keough	Dr V. Wee Yong	Université de Calgary	Modification du microenvironnement en vue de favoriser la remyélinisation
Antonia Kobert	Dr Amit Bar-Or	Université McGill	Effets de facteurs dérivés des cellules gliales sur la réponse des cellules B associée à la SP
Alma Mohebiany	Dre Nathalie Arbour	Centre hospitalier de l'Université de Montréal	Établissement de la contribution <i>in vivo</i> de l'interleukine 15 dans la pathogenèse de la sclérose en plaques chez des modèles animaux
Sarah Neil	Dre Jacqueline Quandt	Université de la Colombie-Britannique	Caractérisation des effets anti-inflammatoires du tempol sur un modèle animal de sclérose en plaques
Alexandre Paré	Dr Steve Lacroix	Université Laval	Rôle des cellules immunitaires productrices de neurotrophine chez un modèle animal de SP
Marina Sonkin	Dre Brenda Banwell	Hôpital pour enfants malades	Rôle de l'IRM du tenseur de diffusion dans l'amélioration de la différenciation entre la sclérose en plaques et l'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD) chez l'enfant

Afiqah Yusuf	Dre Lisa Koski	Université McGill	Étude des liens entre l'excitabilité corticale et la fatigue, à l'aide d'une approche multimodale
Fatma Zaguia	Dr Jack Antel	Université McGill	Rôle de l'expression du HLA-E par l'oligodendrocyte dans la pathogenèse de la sclérose en plaques