

Résumés de recherche 2010

Société canadienne de la SP

TABLE DES MATIÈRES

SUBVENTIONS DE RECHERCHE BIOMÉDICALE	3
SUBVENTIONS DE RECHERCHE CLINIQUE ET SUR LA SANTÉ DES POPULATIONS	25
SUBVENTIONS DE LA FONDATION	29
SUBVENTIONS DE RECHERCHE PILOTE	37
BOURSES DE PERFECTIONNEMENT DONALD PATY	38
BOURSES D'ÉTUDES POSTDOCTORALES	39
BOURSES DE STAGIAIRES DE RECHERCHE	43

SUBVENTIONS DE RECHERCHE BIOMÉDICALE

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

Université McGill, Montréal

300 000 \$

(Du 1^{er} 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, constituée 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 durant la myélinisation et la remyélinisation in vivo. L'identification des substrats protéiniques spécifiques de la 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^{er} avril 2010 au 31 mars 2012)

Favoriser la remyélinisation dans la sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SP) se caractérise d'emblée par des poussées ponctuées 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 la 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 la capacité de ces cellules à reconstituer la myéline détériorée par la SP. Pour atteindre ce but, nous nous servons 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 promotion de la remyélinisation et le rétablissement de la fonction neurologique figurent toujours parmi les cibles thérapeutiques pour la SP.

Jack Antel, M.D.

Université McGill, Montréal

236 500 \$

(Du 1^{er} avril 2009 au 31 mars 2011)

Lésions des oligodendrocytes humains par des cellules immunitaires

La maladie neurologique qu'est la sclérose en plaques (SP) entraîne la détérioration et la destruction des membranes myéliniques qui s'enroulent autour des fibres nerveuses (axones) et qui assurent une bonne propagation de l'influx nerveux dans le système nerveux central (SNC). Les fibres nerveuses elles-mêmes peuvent également être détériorées, même au tout début du processus pathologique. Cette détérioration est attribuable à la pénétration de composants du système immunitaire dans le SNC. Nos travaux visent à définir les mécanismes sous-jacents de l'altération de la myéline et des cellules productrices de myéline, soit les oligodendrocytes, ainsi que des cellules nerveuses et de leurs prolongements. À ce stade-ci, nous pouvons dire que les propriétés des cellules neuronales et des cellules immunitaires impliquées dans la formation des lésions sont elles-mêmes modifiées par le micro-environnement du tissu enflammé du SNC, ce qui donne lieu à de nouveaux mécanismes de détérioration des cellules neuronales. Nous aurons recours à des cellules immunitaires et des cellules dérivées du SNC d'êtres humains pour tenter d'expliquer les mécanismes sous-jacents du processus de détérioration des tissus. Plus précisément, nous étudierons les mécanismes associés à l'immunité innée, qui constitue un des systèmes de défense de l'organisme. Nous espérons que les résultats de nos travaux mèneront à des moyens de contrer la détérioration des tissus et de favoriser leur réparation chez les personnes atteintes de SP.

Jack Antel, M.D.

Université McGill, Montréal

233 200 \$

(Du 1^{er} avril 2009 au 31 mars 2011)

Rôle des microglies en tant que régulateurs de la réponse immunitaire dans le système nerveux central

Les lésions du système nerveux central (SNC) à l'origine des événements cliniques qui surviennent chez les personnes atteintes de SP sont provoquées par la pénétration et l'action néfaste de composants du système immunitaire dans le SNC, en l'occurrence les lymphocytes T. Pour que ces cellules puissent pénétrer dans le SNC, y survivre et y être activées, elles doivent recevoir certains signaux de cellules appartenant à un autre type de défense immunitaire, l'immunité innée. Celle-ci comprend la microglie, type de cellules résidentes du SNC normal. Des cellules spécialisées de l'immunité innée résident également autour des vaisseaux sanguins du SNC. En présence d'inflammation, comme on en observe dans le cas de la SP, un autre type de cellules circulantes de l'immunité innée, les macrophages, s'insinuent dans le SNC par le sang. Nous tentons d'évaluer la capacité de ces différentes cellules de l'immunité innée à soutenir l'activité immunitaire qui se déroule dans le SNC au cours de la SP, de comprendre l'influence que peuvent avoir sur leurs propriétés les signaux provenant des tissus lésés durant le processus pathologique et de voir quels agents thérapeutiques pourraient inhiber toute activité non désirée. Nos travaux comportent l'utilisation de cellules et de tissus humains afin de nous permettre de comprendre le mieux possible le processus de la SP.

Nathalie Arbour, Ph. D.

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

330 000 \$

(Du 1^{er} 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 cette maladie. 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 a pour but d'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, capables 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 chez les personnes atteintes de SP. Nous espérons 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

240 000 \$

(Du 1^{er} avril 2009 au 31 mars 2011)

Imagerie de l'inflammation dans la sclérose en plaques

L'injection d'un produit de contraste durant un examen 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 » sur le plan 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 clair. Alors que les techniques moins sensibles que celles-ci permettaient d'évaluer la capacité des médicaments à prévenir la formation de nouvelles lésions, il se pourrait que les techniques suffisamment sensibles montrent que les médicaments n'empêchent pas la formation de nouvelles lésions, mais réduit l'inflammation au sein des nouvelles lésions qui continuent de se former, mais à un rythme ralenti. 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 avait l'habitude d'attribuer ce phénomène à un processus pathologique différent. Toutefois, 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'avait 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

264 350 \$

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

Imagerie de la démyélinisation et de la remyélinisation dans le cas de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SP) est une maladie inflammatoire démyélinisante dans laquelle la régénération déficiente de la myéline entraîne l'aggravation de l'atteinte neurologique et de l'incapacité. Les chercheurs du monde entier tentent de trouver des moyens de stimuler les mécanismes naturels de reconstitution de la myéline et d'élaborer des techniques de transplantation de cellules souches dans le système nerveux afin d'activer la production de nouvelle myéline. Ces futurs traitements de la SP devront être soumis à des essais cliniques pour en mesurer l'efficacité. À cette fin, le degré de remyélinisation des lésions de la SP devra être déterminé chez les patients.

Deux des méthodes les plus prometteuses dans ce domaine comprennent des techniques avancées de traitement d'images et une forme spécialisée d'IRM mesurant le transfert de magnétisation des molécules de myéline ou la quantité d'eau retenue dans la myéline. Cependant, avant d'être soumises à des essais, ces techniques devront être validées pour nous assurer qu'elles fournissent des mesures fiables de la remyélinisation. Au cours de la première année de cette étude de trois ans, nous avons tenté d'accélérer ces longs examens. Nous nous apprêtons maintenant à appliquer ces techniques avancées d'IRM à des personnes atteintes de SP décédées qui avaient accepté avant leur décès de subir des examens IRM post-mortem, suivis de l'examen de leurs tissus. Les deux types de données que l'IRM et l'autopsie produiront nous permettront de déterminer les liens qui existent entre les données de l'IRM et la quantité de myéline présente dans les lésions.

Joan Boggs, Ph. D.

Hôpital pour enfants malades, Toronto

332 435 \$

(Du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2013)

Fonction du récepteur membranaire de l'œstrogène pour 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, mais que la grossesse procure un effet protecteur chez les femmes touchées par la SP. La protéine qui se fixe à l'œstrogène dans la cellule (récepteur de l'œstrogène) peut se trouver aussi bien dans le noyau que dans la membrane cellulaire. Le récepteur présent dans le noyau est à l'origine des changements lents qui nécessitent une synthèse protéique. Il intervient aussi dans le développement des organes reproducteurs. Le récepteur présent dans la membrane provoque des changements rapides qui affectent le développement et la migration des cellules ainsi que 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. Nous envisageons de définir l'effet du 17alpha-estradiol et d'autres formes d'œstrogène sur le développement des oligodendrocytes et sur la vitesse de migration, de myélinisation et de remyélinisation des axones, en utilisant des cultures de cellules et de tissus cérébraux.

Andrew Chojnacki, Ph. D.

Université de Calgary

160 430 \$

(Du 1^{er} 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 la gaine de myéline 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 la multiplication pourrait nous permettre de favoriser la remyélinisation chez les personnes atteintes 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

279 431 \$

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

Rôle des prostaglandines D2 et E2 et de leurs récepteurs dans le cas de l'EAE

Nous avons découvert que quatre membres d'une famille d'enzymes, les phospholipases A2 (PLA2), jouent des rôles différents dans les trois phases de l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE - modèle animal de la SP), à savoir le déclenchement de la maladie, son évolution et la survenue de rémissions. Cette découverte est attribuable au recours à un certain nombre de nouvelles substances qui bloquent sélectivement l'action des PLA2. Ces substances sont en voie de développement aux fins du traitement de la SP. Par ailleurs, on reconnaît aux PLA2 une fonction régulatrice dans la production des prostaglandines par deux enzymes : la cyclooxygénase-1 et la cyclooxygénase-2 (COX-1 et COX-2). Les prostaglandines ont des propriétés pro-inflammatoires ou des effets protecteurs, selon le type de récepteur auquel elles se lient à la surface des cellules. Jusqu'à maintenant, aucun des nombreux récepteurs des prostaglandines ni leur rôle dans le cas de la SP n'ont été étudiés. Nous proposons d'étendre notre recherche sur les PLA2 à l'étude de l'expression et du rôle de diverses prostaglandines et de leurs récepteurs dans le cas de l'EAE chez la souris. Ces travaux pourraient également fournir des informations importantes, susceptibles de mener à l'élaboration de nouveaux traitements contre la SP.

Au cours de la dernière période de cette subvention de trois ans, nous avons presque atteint notre but premier, soit l'étude de l'expression des enzymes qui synthétisent la PGD2 et la PGE2 ainsi que celle de leurs nombreux récepteurs (DP1, DP2, EP1, EP2, EP3, EP4) et des divers types de cellules, immunocytes et cellules du SNC, qui expriment ces molécules. Les données recueillies serviront à la prochaine étape de l'étude qui se déroulera dans l'année à venir.

Shannon Dunn, Ph. D.
Université de Toronto, Toronto

221 224 \$

(Du 1^{er} avril 2009 au 31 mars 2011)

Le PPAR-alpha en tant que médiateur des différences liées au sexe dans l'auto-immunité

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire se dérègle et s'attaque à la gaine de myéline des fibres nerveuses du cerveau et de la moelle épinière. Cette gaine assure la transmission efficace des signaux qui circulent entre le cerveau et les autres parties du corps. Lorsqu'elle est détériorée, l'influx nerveux est perturbé et certains symptômes apparaissent, tels une faiblesse musculaire et des troubles visuels, sensitifs et cognitifs.

Pour des raisons toujours obscures, la SP touche trois fois plus de femmes que d'hommes. Notre recherche a pour but de déterminer les causes sous-jacentes des différences liées au sexe dans la prévalence de la SP. À cette fin, nous nous servons du modèle animal de la SP, soit l'encéphalomyélite allergique (auto-immune) expérimentale (EAE). Les résultats d'autres études menées par notre groupe, entre autres, montrent que les différences liées au sexe dans le déclenchement de l'EAE peuvent être associées en partie à la capacité des hormones sexuelles mâles (androgènes) de tempérer l'activité des cellules T qui réagissent avec la myéline. De plus, nous avons fait des progrès dans l'identification des gènes médiateurs des effets des androgènes sur la réponse immunitaire. Nos travaux révèlent que les hormones sexuelles mâles induisent l'expression du récepteur activable par les proliférateurs des peroxyosomes (PPAR-alpha) dans les cellules T et que ce gène possède des propriétés suppressives sur l'activité des cellules T. Notre équipe vise tout d'abord à approfondir les connaissances sur les mécanismes par lesquels les hormones sexuelles mâles limitent l'activité des cellules T qui réagissent avec la myéline dans le cas de l'EAE et, en second lieu, à vérifier l'hypothèse voulant que ces hormones freinent l'activité des cellules T en stimulant l'expression du PPAR-alpha. Cette étude fournira des explications sur l'écart entre les hommes et les femmes quant à la prévalence de la SP. En outre, une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires des hormones sexuelles mâles à l'origine de la suppression de la réponse immunitaire pourrait aboutir à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques pour la SP.

Shannon Dunn, Ph. D.

Réseau universitaire de la santé, Université de Toronto, Toronto

211 100 \$

(Du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2012)

Étude sur les PPAR delta et PPAR gamma en tant que régulateurs négatifs de la réponse inflammation 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 peroxyosomes), 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 pires que chez les autres souris et ils ne s'atténuent pas. Les mécanismes d'action de ces molécules et le type de cellules au sein desquelles elles agissent ne sont pas encore connus. Cette

étude vise en premier lieu à élucider les mécanismes d'inhibition de l'EAE enclenchés par les PPAR. Pour ce faire, nous identifierons d'abord les cellules à l'intérieur desquelles ces molécules agissent. Puis, nous tenterons de voir si l'EAE s'atténue lorsque l'activité des PPAR s'accroît. Enfin, nous nous pencherons sur les mécanismes par lesquels les PPAR inhibent l'IL-12p40, cytokine connue pour stimuler la réponse inflammatoire dans le cas de l'EAE.

Eleanor Fish, Ph. D.

Institut général de recherche de Toronto, Toronto

252 650 \$

(Du 1^{er} avril 2009 au 31 mars 2011)

Rôle de l'IFN- β dans la pathogenèse de la sclérose en plaques

L'interféron bêta (IFN- β) s'est montré cliniquement efficace contre la sclérose en plaques : il a permis de réduire le taux de poussées de SP et le nombre de nouvelles lésions cérébrales. Bien que les bienfaits de l'IFN- β soient connus depuis longtemps, ses mécanismes d'action demeurent inexplicés. Nous avons tenté de les comprendre en utilisant un modèle murin (souris) expérimental non porteur du gène de l'IFN- β . Ces animaux sont vulnérables aux maladies comme la SP et présentaient des taux cérébraux anormalement élevés de sous-populations précises de cellules inflammatoires, soit les CD4 et les CD11b. Ces taux correspondaient aux taux élevés de substances chimiques qui recrutent ces cellules dans le sérum des animaux dépourvus en IFN- β . Nous savons que les cellules T CD4 autoréactives pourraient intervenir dans le déclenchement de la SP. Or, nous avons observé une augmentation de la production de ces cellules chez les animaux dépourvus en IFN- β . Par ailleurs, on vient d'apprendre qu'une sous-population de cellules T CD4, soit les Th17, pouvait aussi compter parmi les déclencheurs de la SP. Le fait que les animaux dépourvus en IFN- β présentent des taux de Th17 anormalement élevés au cours d'une maladie démyélinisante laisse croire que l'IFN- β freine la production des cellules qui participent au déclenchement de la maladie. Le traitement par IFN- β atténue l'expression de cytokines et de facteurs de croissance particuliers, reconnus pour leur rôle clé dans la production de cellules Th17. Prises dans leur ensemble, nos données portent à croire que le traitement par l'IFN- β peut freiner non seulement l'activité du système immunitaire, mais aussi la production de cellules qui déclenchent la SP.

Paula Foster, Ph. D.

Institut de recherche Robarts, London

209 956 \$

(Du 1^{er} avril 2009 au 31 mars 2011)

Recours à l'IRM cellulaire pour évaluer l'efficacité de la greffe de cellules souches chez un modèle animal de la sclérose en plaques

La greffe de cellules souches fait l'objet d'une évaluation à titre de traitement potentiel des cas graves de sclérose en plaques. De nombreuses questions demeurent cependant quant à la méthode de transplantation à utiliser pour obtenir les meilleurs résultats possible. Les essais sur ce type de traitement sont effectués à l'aide de modèles animaux (souris) de la sclérose en plaques. Il est difficile de savoir ce qu'il advient des cellules souches transplantées en recourant aux techniques habituelles qui permettent uniquement d'observer ces cellules dans les tissus au moyen d'un microscope, et ce, au terme de l'étude seulement. Nous avons donc mis au point des techniques d'imagerie capables de repérer ces cellules et de suivre leur évolution chez les animaux vivants. Cette nouvelle technique porte le nom d'IRM (imagerie par résonance magnétique) cellulaire. C'est elle que nous utiliserons pour voir ce que deviendront les cellules souches transplantées dans la moelle épinière des souris atteintes d'une maladie semblable à la sclérose en plaques. Notre but est de créer des protocoles de greffe de cellules souches qui optimisent la réparation des tissus et le rétablissement des patients en déterminant le site de greffe idéal, le moment propice pour procéder à cette intervention et le nombre de cellules souches à transplanter.

Alyson Fournier, Ph. D.

Institut neurologique de Montréal, Université McGill, Montréal

399 980 \$

(Du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2013)

Influence des cellules immunitaires sur la viabilité et la régénération des 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 dans cette maladie est attribuable, croit-on, aux neurites sectionnées dans les régions du cerveau touchées par la SP et à leur incapacité de s'autorégénérer. Les effets potentiels des cellules immunitaires sur la régénération neuronale demeurent méconnus. Nous avons constaté que les cellules immunitaires avaient un effet inhibiteur important sur l'excroissance des neurites et sur leur réparation. Nous poursuivons nos travaux visant à élucider le mécanisme d'action moléculaire de cette activité inhibitrice et à identifier des antagonistes moléculaires et pharmacologiques susceptibles de favoriser le processus de réparation. Nos résultats permettent de mieux saisir les interactions entre les immunocytes et les neurones, liées à l'inflammation du système nerveux central, et ouvrent la voie à de nouveaux moyens de favoriser la régénération axonale dans le cas de la SP.

Sylvie Fournier, Ph. D.
Université McGill, Montréal

178 180 \$

(Du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2012)

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

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire du système nerveux central (cerveau et moelle épinière) dans laquelle des cellules T du système immunitaire jouent un rôle important. Il existe deux grands types de cellules T : les CD4+ et les CD8+. Au fil des ans, les cellules T CD4 ont été à peu près les seules à être tenues responsables de la maladie. Or, de récentes observations laissent supposer que les cellules T CD8+ peuvent également intervenir dans le déclenchement et l'évolution de la SP. Les mécanismes par lesquels les lymphocytes T CD8+ parviennent à causer de l'inflammation dans le système nerveux central des personnes atteintes de SP sont toujours méconnus. Nous avons créé un modèle animal chez lequel une maladie neurologique semblable à la SP apparaît spontanément et avons montré que la maladie de ces animaux était causée par l'activation des lymphocytes CD8+ dans le tissu nerveux. Cette étude nous permettra de mettre au jour les mécanismes d'activation des lymphocytes T CD8+ à l'origine des lésions du tissu nerveux. Ainsi, nous comprendrons mieux la SP et pourrons élaborer de nouveaux traitements contre cette maladie.

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

408 335 \$

(Du 1^{er} 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

La sclérose en plaques (SP) est une maladie auto-immune dans laquelle des éléments du système nerveux central sont attaqués par des lymphocytes, cellules du système immunitaire qui combattent l'infection. Capables de reconnaître les envahisseurs étrangers comme les virus, certains d'entre eux peuvent se tourner contre des tissus de leur propre organisme 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. Mais la nature de ces interactions n'a pas encore été complètement élucidée. Notre équipe s'intéresse à la voie de la lymphotoxine et à la voie CD40 en raison des moyens de

régulation clés de la fonction des CD qu'elles représentent. Nous savons en outre que les inhibiteurs de ces voies préviennent les poussées chez des modèles animaux de sclérose en plaques en induisant une tolérance des 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 dans le traitement de la SP.

Tim Kennedy, Ph. D.

Université McGill, Montréal

311 718 \$

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

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

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

Notre projet de recherche a trois buts :

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

Notre objectif est de mieux comprendre les oligodendrocytes afin de trouver les moyens de promouvoir la remyélinisation.

Bradley Kerr, Ph. D.

Université de l'Alberta, Edmonton

148 912 \$

(Du 1^{er} avril 2009 au 31 mars 2011)

Étude de nouvelles cibles thérapeutiques pour la douleur neuropathique associée à la sclérose en plaques : les transporteurs du glutamate

La douleur chronique influe grandement sur la qualité de vie des personnes atteintes de SP. La douleur « neuropathique » d'origine neurologique est le type de douleur le plus répandu et le plus difficile à traiter chez les personnes atteintes de SP.

Malheureusement, les médicaments capables de la soulager sont très rares, étant donné qu'on sait peu de choses sur les causes sous-jacentes de ce type de douleur. Deux importants neurotransmetteurs, en l'occurrence le glutamate et l'aspartate (acides aminés), sont essentiels à une bonne communication entre les cellules du système nerveux. Lorsque leur concentration est trop élevée, les cellules peuvent devenir surexcitées et, ainsi, perturber le traitement de l'information. Les signaux émis par l'environnement, tel l'effleurement de la peau, peuvent alors être interprétés comme douloureux.

Les transporteurs du glutamate jouent un rôle important dans le contrôle des niveaux de glutamate et d'aspartate mis à la disposition des cellules. Nous mettrons à l'épreuve des médicaments qui agissent précisément sur la fonction des transporteurs du glutamate et tenterons de voir comment ils influent sur la douleur neuropathique chez un modèle animal de la SP. Nos travaux apporteront des connaissances vivement souhaitées sur les causes sous-jacentes de la douleur chronique chez les personnes atteintes de SP et permettront d'évaluer une cible potentielle importante pour le traitement de la douleur neuropathique associée à cette maladie.

Rashmi Kothary, Ph. D.

Institut de recherche en santé d'Ottawa, Ottawa

304 320 \$

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

Kinase liée aux intégrines et myélinisation du SNC

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

la KLI dans la myélinisation et de mettre au jour les voies de signalisation précises impliquées dans ce processus. Ce faisant, nous franchirions un premier grand pas vers l'élaboration de meilleurs traitements de la sclérose en plaques.

Steve Lacroix, Ph. D.

Université Laval, Québec

253 178 \$

(Du 1^{er} 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 et 500 000 personnes en Amérique du Nord et en Europe, respectivement. 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 à l'origine de la SP. Toutefois, la plupart des chercheurs sont d'avis que la SP entraîne la dégradation de la barrière hémato-encéphalique (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, sensorielles 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, 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 négatifs de l'IL-1 au cours de la SP et à voir s'il est possible d'annuler préférentiellement les effets négatifs de l'IL-1 sans en supprimer les effets positifs.

Wayne Moore, M.D.

Université de la Colombie-Britannique, Vancouver

355 936 \$

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

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

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique ultra-sensible de détection des anomalies focales (plaques) dans la sclérose en plaques (SP). Ces dernières années, les études d'IRM ont permis de déceler de subtiles anomalies dans le cerveau et la moelle épinière, réparties sur une étendue plus grande que celle des anomalies observées auparavant. Il est possible que ce fait soit à la base de la

progression de la maladie. On ignore encore quels changements dans le tissu cérébral occasionnent ces anomalies IRM diffuses. Néanmoins, nos travaux laissent supposer que seuls certains constituants moléculaires de la myéline ne sont pas suffisamment nombreux dans certaines régions, ce qui contraste avec les plaques, dont tous les constituants de la myéline ont disparu. Les appareils d'IRM dont le champ d'intensité est élevé donnent des images plus précises que ceux des générations précédentes. Notre projet nous permettra d'examiner les clichés de tissu cérébral fournis par un appareil d'IRM à haut champ magnétique, de définir les changements histologiques (tissu) dans les zones d'altération, de déterminer le rôle de ces changements dans la formation de nouvelles plaques ainsi que leur responsabilité éventuelle dans l'apparition des subtils changements mis en évidence par l'IRM. Ces zones seront étudiées quant à la déperdition des divers constituants de la myéline, la détérioration axonale et la perte d'intégrité des vaisseaux sanguins. Ces travaux permettront de mieux comprendre comment et où se forment les plaques de SP et d'identifier les facteurs de progression de la maladie.

Alan Peterson, Ph. D.

Université McGill, Montréal

205 320 \$

(Du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2012)

Génération et caractérisation d'un modèle conditionnel de myélogénèse interrompue

La gaine de myéline qui recouvre les fibres nerveuses est essentielle à l'intégrité et au bon fonctionnement du système nerveux. Chez les sujets atteints d'une maladie comme la sclérose en plaques, la détérioration de la myéline (ou démyélinisation) observée dans le système nerveux central perturbe la propagation des signaux électriques (ou influx nerveux). Aussi, les axones qui constituent la voie de transmission de ces signaux peuvent être détériorés de façon permanente. Mon équipe et moi-même avons élaboré un modèle murin grâce auquel nous tentons de caractériser le processus faisant obstacle à la myélinisation dans le système nerveux périphérique. Notre démarche vise à fournir de nouveaux indices sur les changements touchant la structure cellulaire et la programmation de l'expression des gènes dans les cellules productrices de myéline, en réponse au dérèglement du développement du système nerveux périphérique. Dans le cadre de notre proposition de recherche, nous prévoyons modifier certains éléments de notre modèle expérimental en vue de provoquer ce type de dérèglement dans la formation et la préservation de la myéline dans le système nerveux central. Ces modifications permettront également d'évaluer le moment où le processus de production ou de maintien de la myéline s'interrompt. Nous pensons que ce nouveau modèle fournira des indications importantes sur la façon dont les cellules productrices de myéline assurent la formation et la préservation de la gaine de myéline qui recouvre les nerfs. En outre, ce modèle devrait, selon nous, s'avérer utile dans l'évaluation de stratégies

thérapeutiques conçues pour prévenir la dégradation de la myéline au fil du temps ou pour stimuler la régénération de la myéline en cas de démyélinisation.

Christopher Power, M.D.

Université de l'Alberta, Edmonton

297 858 \$

(Du 1^{er} avril 2009 au 31 mars 2012)

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

La sclérose en plaques est une maladie neurologique répandue qui semble principalement causée par un dérèglement du système immunitaire. Elle peut entraîner diverses incapacités physiques. Le génome humain comprend 8 % de rétrovirus, qui ont été intégrés au cours de millions d'années d'évolution. Nos travaux ont montré que, dans des circonstances immunitaires particulières, une certaine protéine rétrovirale, la syncytine-1, est en forte concentration dans les cellules gliales du cerveau des personnes atteintes de SP. En fait, des cultures cellulaires et un modèle animal de SP nous ont permis d'établir la contribution de la syncytine-1 à l'activation du système immunitaire et à la détérioration des cellules productrices de myéline. Notre étude portera sur la caractérisation de la forme particulière de syncytine-1 qui cause les maladies neurologiques. Nous avons également l'intention de nous servir d'outils uniques basés sur des stratégies d'interférence par l'ARN afin, dans un premier temps, de réguler l'expression du récepteur pour la syncytine-1 et, dans un deuxième temps et à plus longue échéance, d'identifier son rôle dans la progression de la sclérose en plaques. Enfin, nous avons créé une nouvelle souris transgénique qui exprime la syncytine-1. Elle nous permettra d'étudier un nouveau mécanisme cellulaire fondamental de détérioration des cellules, soit le stress du réticulum endoplasmique (RE), ainsi que des modulateurs potentiels (thérapeutiques) de ce mécanisme. Notre étude vise à définir le rôle des virus dans la sclérose en plaques et à élaborer de nouveaux outils pour mieux comprendre les maladies immunitaires et neurologiques.

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

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

374 997 \$

(Du 1^{er} 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 circulants 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 le passage de leucocytes agressifs. Ces cellules, croit-on, sont à l'origine de la détérioration des cellules cérébrales. Notre étude sera centrée sur la BHE intacte et la BHE détériorée ainsi que sur le rôle de cette barrière dans le déclenchement des maladies inflammatoires du cerveau. Nous voulons, d'une part, comprendre les mécanismes moléculaires qui régissent le passage des monocytes au travers de la BHE saine et, d'autre part, étudier les molécules qui affectent la survie et la maturation de telles cellules immunitaires dans le cerveau humain.

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

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

330 000 \$

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

**Nouvelles molécules d'adhérence de la barrière hémato-encéphalique régulant
l'inflammation du système nerveux central**

Les cellules immunitaires circulant dans le sang se rendent aux sites d'inflammation locale où elles déclenchent et maintiennent des réponses immunitaires spécifiques des tissus. D'habitude, elles ne pénètrent pas facilement dans le cerveau, dont l'accès est protégé par la barrière hémato-encéphalique (BHE). Mais dans le cas de la sclérose en plaques, maladie du système nerveux central (SNC), un grand nombre de cellules immunitaires, en l'occurrence les lymphocytes Th1 et Th17, passent au travers de la BHE et finissent par produire des lésions. La pénétration de cellules immunitaires circulantes dans le cerveau dépend de nombreux facteurs dont l'intervention de molécules d'adhérence cellulaire (MAC) qui permettent aux cellules immunitaires d'adhérer à la BHE et d'y effectuer des brèches. Nous avons identifié une molécule d'adhérence cellulaire spécifique de leucocyte activé (ALCAM - Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule). Il s'agit d'une nouvelle molécule d'adhérence cellulaire exprimée par les cellules endothéliales de la BHE, qui, selon nos observations, joue un rôle critique dans la migration des cellules immunitaires dans le SNC. C'est pourquoi l'ALCAM constitue une cible attrayante pour les nouveaux traitements de la SP. Notre étude sera centrée sur cette voie nouvellement découverte, empruntée par les cellules immunitaires pour pénétrer dans le cerveau, et sur son rôle dans la formation des lésions de la SP.

Jacqueline Quandt, Ph. D.

Université de la Colombie-Britannique, Vancouver

210 660 \$

(Du 1^{er} 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 atteintes neurologiques les plus invalidantes, après les traumatismes. Étant donné que les médicaments actuels ne sont que partiellement efficaces, les médicaments les plus prometteurs dans le traitement de la SP devront posséder des propriétés immuno-modulatrices et neuroprotectrices. Le tempol est un anti-oxydant multifonctionnel capable de désactiver divers stress oxydants comme celui qui provient d'une surproduction de radicaux libres, principaux agents de détérioration tissulaire à médiation immunitaire dans le cas de la SP. Cet anti-oxydant peut également prévenir ce type de stress. Nous avons montré que le tempol réduit l'incidence et la gravité de la maladie dans les modèles animaux de SP. La présente proposition de recherche porte sur l'étude de plusieurs mécanismes par lesquels le tempol peut freiner la maladie : la prévention ou la réduction de la génération de cellules T pathogéniques, la limitation de l'affaiblissement de la barrière hémato-encéphalique (sang-cerveau) et de l'accès des cellules immunitaires au système nerveux central (SNC) ou la désactivation des radicaux libres visant à prévenir la détérioration des tissus. Nos travaux permettront, d'une part, d'évaluer le potentiel du tempol en tant que nouveau traitement de la SP destiné à amoindrir la détérioration des tissus et à favoriser leur réparation et, d'autre part, de mieux comprendre les processus réactifs en jeu dans l'inflammation du SNC.

Stéphane Richard, Ph. D.

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

319 080 \$

(Du 1^{er} 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 des anomalies de la myélinisation chez la souris. Une meilleure compréhension de la fonction des protéines « quaking » nous permettra d'identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans la différenciation de l'oligodendrocyte. Nous avons déjà fourni des données importantes, 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^{er} 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. Nous proposons donc 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 thérapeutique de ces cellules dans divers modèles de SP et de fournir des données importantes quant à leurs applications thérapeutiques possibles.

George Robertson, Ph. D.
Université Dalhousie, Halifax

244 050 \$

(Du 1^{er} avril 2009 au 31 mars 2011)

Modulation des signaux apoptotiques dans l'encéphalomyélite allergique expérimentale

L'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE) est un modèle animal de la sclérose en plaques (SP). Tout comme la SP, elle peut entraîner une paralysie causée par la destruction 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 (démyélinisation), les communications entre les cellules nerveuses et le cerveau sont perturbées. Se manifestent alors les caractéristiques cliniques 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 démyélinisation résistent à l'apoptose (mort cellulaire programmée) qui les élimine habituellement. Nous avons montré que cette 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.

Luc Vallières, Ph. D.

Université Laval, Québec

221 460 \$

(Du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2012)

Recrutement de monocytes dans le cerveau : régulation par la toxine pertussique

Nous avons récemment identifié une nouvelle population de précurseurs monocytiques qui « patrouillent » les vaisseaux sanguins du cerveau en rampant le long de la membrane interne de ces derniers. Ces cellules peuvent pénétrer dans le cerveau où elles stimulent la production de phagocytes mononucléaires connus pour leur rôle essentiel dans le déclenchement de la SP. Notre but est de mettre au jour les mécanismes de recrutement de ces cellules à la barrière hémato-encéphalique (sang-cerveau). Nous vérifierons l'hypothèse voulant que l'adhésion de ces cellules aux vaisseaux sanguins puisse être renforcée par un mécanisme auquel participeraient une cytokine pro-inflammatoire, l'interleukine-6, une protéine chimioattractrice, la CX3CL1, et une molécule d'adhésion, la $\alpha 4\beta 7$. Pour tenter de valider ce mécanisme, nous utiliserons un modèle simple d'infection par la toxine pertussique, parce que ce produit bactérien est employé couramment pour induire l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, modèle murin de SP complexe. En éclairant les mécanismes moléculaires à l'origine du recrutement des phagocytes mononucléaires à la barrière hémato-encéphalique (sang-cerveau) en réponse à l'inoculation de la toxine pertussique, nous devrions non seulement parvenir à comprendre les mécanismes par lesquels des toxines présentes dans l'environnement peuvent influencer sur le déclenchement de la SP, mais aussi à définir des cibles potentielles pour traiter cette maladie dévastatrice.

Peter van den Elzen, M.D.
Université de la Colombie-Britannique, Vancouver
165 000 \$

(Du 1^{er} 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 classe 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^{er} avril 2010 au 31 mars 2012)

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

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utilisée depuis de nombreuses années pour visualiser le cerveau des personnes atteintes de sclérose en plaques (SP). Les données qu'elle fournit ne correspondent cependant pas toujours aux symptômes physiques des patients. Nous proposons de nouvelles approches dans le domaine de l'IRM pour mieux comprendre le déroulement de la sclérose en plaques chez les patients. Ces techniques innovatrices sont centrées sur deux des principaux domaines de recherche sur la SP qui doivent être approfondis : le dépistage des lésions et le contenu en fer du cerveau. Elles introduisent une « trace » de fer libre pour mesurer le contenu relatif en fer du cerveau, et un nouveau « microscope » qui permet de visualiser des lésions qui étaient jusque-là invisibles. La plupart des méthodes employées sont de nature « quantitative », fournissant une mesure absolue qui peut servir au suivi de l'évolution de la maladie. Elles font appel à un champ magnétique trois fois plus puissant que celui des appareils habituellement utilisés en pratique clinique. Les appareils IRM dotés d'un champ magnétique très

intense sont beaucoup plus sensibles aux variations du fer. Ils intensifient le signal, permettant ainsi d'obtenir des images de plus haute résolution que les appareils ordinaires. Pour recueillir de nouvelles données sur la SP, nous appliquons ces méthodes 1) à l'étude de l'évolution dans le temps des lésions de SP et 2) à l'évaluation des changements survenus dans la substance grise profonde chez des personnes atteintes de SP et des personnes en santé.

V. Wee Yong, Ph. D.

Université de Calgary

394 662 \$

(Du 1^{er} 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. La mise au point de stratégies capables de surmonter ces facteurs négatifs pourrait donc améliorer la reconstitution de la myéline. 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 chondroïtine sulfate (CSPG) sont déposées sur le site de la lésion, peu de temps après la démyélinisation, et qu'elles retardent 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 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 si ce traitement permettrait la réparation des tissus. Ces avancées nous éclairent sur les causes des défaillances observées dans le processus de réparation et pourrait permettre l'identification d'une substance potentiellement capable de stimuler la réparation des lésions, soit l'ADAMTS4.

SUBVENTIONS DERECHERCHE CLINIQUE ET SUR LA SANTÉ DES POPULATIONS

Lenora Brown, M.D.

Université de Calgary

42 580,45 \$

(Du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2011)

Évaluation des fonctions du corps calleux dans le cas de la SP : établissement d'un critère d'évaluation

La sclérose en plaques (SP) altère le fonctionnement de diverses régions du cerveau. L'une des grandes difficultés auxquelles nous sommes confrontés dans nos essais cliniques réside dans le fait que nous ne pouvons pas mesurer avec précision les effets des traitements médicamenteux susceptibles de protéger les tissus ou de réparer les lésions de la SP. Le corps calleux est une région du cerveau fréquemment touchée par la SP. Il s'agit de la principale structure de transfert de l'information entre les deux hémisphères cérébraux. Dans le cadre de notre étude, nous évaluerons le fonctionnement de cette structure cérébrale. L'un des tests prévus consiste à mesurer le temps de réponse des patients à une stimulation tactile indolore du bout des doigts. Le résultat de ce test correspond à l'état du corps calleux (en présence de lésions, le temps de réponse est allongé). Nos travaux préliminaires ont montré que les résultats obtenus à ce test sont fonction de la détérioration du corps calleux chez les personnes atteintes de SP, ce qui porte à croire que la poursuite de la recherche sur cette méthode de mesure pourrait se révéler utile sur le plan scientifique et clinique dans l'évaluation des bienfaits des traitements.

Anthony Feinstein, Ph. D.

Centre des sciences de la santé Sunnybrook, Toronto

134 929,50 \$

(Du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2012)

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

La SP entraîne des troubles cognitifs chez plus de la moitié des personnes atteintes de cette maladie. Pour évaluer ce genre de troubles, les patients devraient avoir accès à un neuropsychologue. Or, il n'y a qu'un petit nombre de ces spécialistes à l'œuvre auprès des personnes atteintes de SP. Par conséquent, de nombreux patients ne peuvent bénéficier de leurs services. La présente proposition de recherche a pour but de remédier à ce problème par la mise au point d'une batterie de tests cognitifs assistés par ordinateur. Ces tests simples peuvent être administrés par le personnel infirmier, un ergothérapeute ou un assistant de recherche affilié à

une clinique. L'étude vise à montrer que ces tests donnent des résultats semblables à ceux qui sont administrés par les neuropsychologues. Si nous atteignons notre but, l'accès de la collectivité de la SP à des tests cognitifs sera de beaucoup étendu, ce qui favorisera l'amélioration de la qualité des soins dispensés aux patients.

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

Université du Manitoba, Winnipeg

111 288 \$

(Du 1^{er} avril 2009 au 31 mars 2011)

Fréquence de la comorbidité dans la sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SP) est une maladie chronique invalidante dont plus de 50 000 Canadiens sont atteints. Dans le cas d'autres maladies chroniques, la comorbidité (existence d'une maladie concomitante) a des effets négatifs sur la santé. Basée sur les réclamations soumises aux instances administratives du ministère de la Santé du Manitoba, la présente étude a trois buts : 1) identifier le type et la fréquence de la comorbidité chez les personnes atteintes de SP, 2) voir comment elle évolue au fil du temps et 3) relever les différences entre nos résultats et les données recueillies sur la population en général. Lorsque nous connaissons les maladies concomitantes les plus fréquentes chez les personnes atteintes de SP et celles dont la fréquence est en hausse, nous pourrions nous pencher sur les maladies concomitantes les plus susceptibles d'affecter l'évolution de la SP dans la population. La prochaine phase de l'étude portera sur l'évaluation de l'influence de la comorbidité sur divers aspects de la santé des personnes atteintes de SP.

Anthony Traboulee, Ph. D.

Université de la Colombie-Britannique, Vancouver

92 768 \$

(Du 1^{er} avril 2009 au 31 mars 2011)

Amélioration de la pharmacovigilance et des protocoles des essais cliniques dans le domaine de la SP, grâce aux données historiques de l'IRM

La SP provoque une inflammation disséminée dans le cerveau et d'autres parties du système nerveux central, entraînant 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 en 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 lors des 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. Basés sur les résultats de dizaines de milliers d'examen en IRM, nous élaborerons de nouvelles méthodes statistiques qui nous permettront d'améliorer les protocoles des essais cliniques dans le domaine de la SP. Notre but est de réduire au minimum le nombre de patients soumis à des traitements non fondés sur des données probantes ainsi que le nombre de clichés d'IRM nécessaire à chaque essai. Nous formulerons des directives destinées à mieux déceler les risques potentiels des traitements sans fondement scientifique pour la sécurité des patients. Nos travaux favoriseront la mise au point de meilleurs traitements par la mise en place de protocoles d'études plus efficaces et plus sécuritaires. Nous croyons qu'un tel outil sera important dans la recherche d'un moyen de guérir la SP.

Daria Trojan, Ph. D.

Université McGill, Montréal

201 670 \$

(Du 1^{er} avril 2009 au 31 mars 2011)

Troubles du sommeil chez les personnes atteintes de SP : bienfaits potentiels d'un traitement et effets sur la neurodégénération

La plupart des personnes atteintes de sclérose en plaques (SP) éprouvent de la fatigue, symptôme généralement considéré comme le plus invalidant. Dans notre étude précédente, nous avons montré que ces personnes présentent des troubles du sommeil et que ces troubles sont liés à la fatigue. Notre étude vise à :

- 1) évaluer la qualité du sommeil et les troubles du sommeil chez les personnes atteintes de SP;
- 2) voir s'il existe un lien entre la fatigue et les résultats des études sur le sommeil;
- 3) déterminer les relations potentielles entre ces résultats, d'une part, et la somnolence diurne et la qualité de vie, d'autre part;
- 4) voir si un questionnaire sur la qualité du sommeil permettrait de prédire avec justesse les résultats d'études sur le sommeil chez les personnes atteintes de SP.

Au total, 60 personnes atteintes de SP et 30 témoins en santé participeront à cette étude. Tous seront évalués par un médecin, passeront une nuit en laboratoire où on étudiera leur sommeil et seront ensuite soumis à une évaluation de leur somnolence. Ils devront subir des prises de sang dans le but de mesurer certains facteurs immunologiques et hormonaux et répondront à un questionnaire sur la fatigue, la qualité de leur sommeil, le degré de somnolence, le syndrome des jambes sans repos, la dépression, le stress et la qualité de vie. Cette étude permettra d'en apprendre davantage sur les troubles du sommeil chez les personnes atteintes de SP ainsi que

sur les répercussions de ces troubles sur les symptômes cliniques des personnes atteintes de cette maladie. Il se pourrait qu'elle débouche sur l'élaboration d'un questionnaire facile à administrer sur les troubles du sommeil chez les personnes atteintes de SP. Nous nous attendons à ce que nos travaux permettent d'améliorer la prise en charge de ces personnes et d'atténuer leur fatigue, symptôme des plus accablants de la SP.

SUBVENTIONS DE LA FONDATION

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 enfants du Canada 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), des engourdissements, l'altération du sens 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 (qui sont censées combattre l'infection). Vingt-trois centres de recherche du Canada participent à cette étude qui vise à englober tous les enfants du pays qui présentent une démyélinisation. Ces enfants sont suivis attentivement durant une période allant jusqu'à huit ans, afin d'identifier ceux qui subissent plusieurs épisodes de troubles neurologiques qui confirmeront le diagnostic de la SP et d'évaluer, objectif tout aussi important, ceux qui se rétablissent complètement. Tous les enfants et leur famille seront invités à nous 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 toujours 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 atteints de SP à celles des enfants qui se sont complètement rétablis, 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 peut-être des moyens de réduire le risque.

George Ebers, M.D., Université d'Oxford, Oxford

Dessa Sadovnick, Ph. D., Université de la Colombie-Britannique, Vancouver

4 453 477 \$

Étude coopérative canadienne sur la susceptibilité génétique à la SP (ÉCCSGSP) – génétique moléculaire

Plusieurs développements majeurs sont survenus au cours des douze derniers mois de notre subvention. En effet, plusieurs données ont été recueillies sur un des plus grands mystères de la SP, soit le mode de transmission héréditaire de la maladie.

Commençons par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), région génétique reconnue depuis longtemps pour être associée à la SP. Son véritable impact n'a été révélé qu'au cours des deux dernières années, grâce à la découverte de deux nouveaux mécanismes, notamment l'épistasie (interaction entre plusieurs gènes) et l'épigénétique (modifications de la structure de l'ADN, mais non de sa séquence, attribuables à l'environnement; ces modifications sont temporaires, n'étant transmises qu'à une ou deux générations). Il semblerait que le rôle de cette région génétique est beaucoup plus important qu'on ne l'avait d'abord cru et que l'accroissement très marqué de cette influence provient de ces deux mécanismes.

Le risque de SP est en fait déterminé par l'interaction des deux régions génétiques parentales du CMH, mais n'a rien à voir avec la transmission récessive. Il existe des formes protectrices de cette région génétique et des formes de susceptibilité. La forme protectrice transmise par un parent l'emporte sur toute forme de susceptibilité transmise par le second. Par conséquent, le risque est fonction de la paire de gènes présente dans cette région ainsi que de l'interaction entre ces gènes, appelée « épistasie ». Imaginez cela comme une forme compliquée de compatibilité entre les groupes sanguins.

L'« épigénétique » est le second nouveau mécanisme révélé par l'Étude coopérative canadienne sur la susceptibilité à la SP (ÉCCSSP). Nous avons longtemps cru qu'il était impossible que l'environnement altère les gènes de manière temporaire ou à brève échéance. Or, c'est exactement ce qui se passe dans le cas de la SP. Au cours de l'an dernier, la vieille opposition entre « hérédité et milieu » a finalement cédé devant le fait que l'intégration de la génétique à l'environnement et à l'épigénétique est le principal mécanisme à l'œuvre dans la susceptibilité génétique à la sclérose en plaques et le principal mode de détermination du risque de SP.

Trois modes d'interaction spécifiques entre l'environnement et les gènes pointent vers le CMH. De toute évidence, cette région détermine presque l'entièreté du risque génétique de SP. La première preuve d'un lien entre l'environnement et la génétique fut la découverte que l'effet du mois de naissance n'agissait que sur les porteurs de formes particulières de cette région génétique. Il s'agit là du premier effet du mois de naissance à être localisé dans une région génétique spécifique, toutes maladies confondues. La deuxième preuve provient de l'observation de modifications épigénétiques dans la région du risque de SP. Nous avons pu montrer que cette région subissait des modifications chimiques temporaires – c'est-à-dire transmises à une, deux ou trois générations – qui avaient une influence critique sur le risque de SP. La troisième preuve réside dans le fait que ces modifications surviennent chez les mères exposées à un certain facteur environnemental. La vitamine D pourrait figurer parmi les facteurs candidats, étant donné que la région génétique critique du CMH associée au risque de SP est régulée par cette vitamine. La région en question renferme une molécule d'ADN étirée à laquelle la vitamine D se lie, ce qui permet à celle-ci de maîtriser l'expression de cette région génétique.

Quant au profil de transmission héréditaire, nous pouvons dire qu'il est rare de voir trois générations d'une même famille touchées par la SP, quatre générations étant rarissime. Ce phénomène serait attribuable au fait que la marque épigénétique laissée par l'interaction entre l'environnement et la génétique est temporaire. Le principal candidat soupçonné est la méthylation de l'ADN, et cette modification a été programmée de manière naturelle pour être temporaire. Ainsi, la maladie peut disparaître d'une famille en l'espace de une ou de deux générations et ne plus jamais y être transmise.

Il y a beaucoup à faire maintenant pour que les familles touchées par la SP puissent bénéficier de ces avancées. Les projets liés à l'ÉCCSGSP portent sur des moyens de prédire et de prévenir la SP.

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) à juguler 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 complétée 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 greffé à leurs travaux un certain nombre de nouveaux projets, notamment de nouvelles 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 5

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, comparativement à un placebo, à prévenir ou à retarder la poursuite de l'activité pathologique chez les personnes soupçonnées d'être atteintes de SP. 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. Les résultats ne sont donc pas attendus avant environ cinq ans. La minocycline demeure toutefois 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^{md} 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 dont une sur l'association de ce médicament à Rebif^{md}, en Europe, et une autre visant à évaluer les propriétés neuroprotectrices de la minocycline sur la névrite optique, à Calgary.

Les personnes qui ont déjà la SP ou qui ont présenté un syndrome clinique isolé (SCI) il y a plus de quelques semaines ne sont pas admissibles à cet essai. Seules celles qui s'inscrivent dans les quelques 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 y a 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 retourne.

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 observés. On parlera alors de SP possible ou probable. Le terme employé pour désigner cet état où le diagnostic de SP est soupçonné mais non confirmé est « syndrome clinique isolé » (SCI). On le qualifie d'« isolé » parce qu'il n'y a eu qu'un seul 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 suivantes : des changements seront mis en évidence par l'IRM ou un épisode de nouveaux symptômes cliniques surviendra. Le risque de survenue d'un deuxième épisode neurologique après deux ans est beaucoup plus faible qu'au cours des deux premières années.

Dessa Sadovnick, Ph. D., Université de la Colombie-Britannique, Vancouver
George Ebers, M.D., Université d'Oxford, Oxford
4 502 164 \$

Étude coopérative canadienne sur la susceptibilité génétique à la SP (ÉCCSGSP) – phase V : épidémiologie génétique et bases de données, dont une banque d'ADN

La SP est la maladie neurologique la plus répandue parmi les jeunes adultes du Canada. L'Étude coopérative canadienne sur la susceptibilité génétique à la SP (ÉCCSGSP) est basée sur les dossiers de plus de 30 000 familles dont au moins un

membre a la sclérose en plaques. Elle a également été mise à profit dans plusieurs études jalons sur la SP.

L'ÉCCSGSP possède une base de données unique, la plus complète qui soit, dotée d'une myriade de caractéristiques complexes :

- données de nature évolutive (non figées dans le temps);
- données de nature longitudinale;
- échanges réguliers avec les familles et capacité de mise à jour des données cliniques et biologiques;
- collaboration des familles;
- données cliniques et moléculaires sur des personnes atteintes ou non de SP, y compris des personnes à divers stades de la maladie et des proches intermédiaires;
- données sur des conjoints témoins;
- données sur les frères et sœurs témoins;
- données sur de nombreuses personnes ayant dépassé la tranche d'âge associée au risque de SP;
- données sur diverses ethnies;
- essentiellement, « accès égal » aux cliniques, donc vaste gamme de statuts socio-économiques.

L'ÉCCSGSP a permis de rassembler une panoplie de ressources uniques au cours de plus de vingt ans de démarches organisationnelles, de dévouement et de collaboration. Ces ressources comprennent :

1. une base de données cliniques sur la grande majorité des patients ambulatoires du pays;
2. une banque et une base de données ADN uniques en ce qu'elles fournissent des renseignements sur l'ADN de membres d'une même famille, atteints ou non de SP, présentant des liens de parenté rarement étudiés, en plus de paires de sœurs et de frères et de familles où plusieurs membres sont atteints de SP, soit des paires de cousins germains touchés et des parents intermédiaires; des oncles/tantes-nièces/neveux et paires de parents intermédiaires; des groupes de trois ou de quatre personnes issues de familles ne comptant pas plusieurs membres atteints de la maladie (par ex. personne touchée et ses deux parents non touchés; personne touchée et ses deux parents non touchés et un frère ou une sœur non touché);
3. l'établissement de risques de récurrence manifestes chez divers membres de la famille d'une personne touchée, de la même génération que les cas index;
4. la banque de données la plus élaborée sur l'histoire naturelle de la SP.

Ces ressources constituent une base solide pour la recherche sur la prévalence, la pathogenèse et l'histoire naturelle de la SP. Du point de vue de la population touchée par la SP, y compris les personnes ayant la SP et les membres de leur famille, l'ÉCCSGSP a comblé le fossé souvent creusé entre la recherche et les services à la clientèle ou cliniques. Il est maintenant possible de répondre à certaines questions posées par les personnes qui ont la SP et leurs proches :

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

Du point de vue des chercheurs, l'ÉCCSGSP est à la fine pointe de la recherche dans son domaine. Des comptes rendus de recherche revus par des pairs ont été publiés dans des revues médicales générales à fort impact (par ex. *Lancet*, *Nature Genetics*, *New England Journal of Medicine*) ainsi que dans d'importantes publications sur la neurologie, la génétique et les domaines scientifiques en général, notamment le prestigieux *Proceeds of the National*

Academy of Sciences. Soulignons qu'au cours des quelques dernières années, plusieurs articles de fond ont porté sur des résultats de l'ÉCCSGSP. Voici certains des domaines de pointe auxquels est consacrée l'ÉCCSGSP :

- redéfinition du rôle du complexe majeur d'histocompatibilité (antigènes leucocytaires humains – HLA);
- influence du genre (féminin, masculin);
- importance des facteurs environnementaux;
- les facteurs environnementaux touchent l'ensemble de la population et non seulement une famille en particulier;
- gènes et issue de la maladie;
- nature des changements temporels dans la prévalence de la SP;
- interactions gènes-environnement.

Certains peuvent se demander pourquoi l'ÉCCSGSP est toujours en cours, étant donné que nous avons rendu compte de nos progrès à la fin de chaque phase. En fait, c'est justement la nature longitudinale de cette étude qui a mené à la collecte de données uniques sur l'étiologie de la SP, dont le rôle du genre dans cette maladie et l'implication de facteurs épigénétiques.

Finalement, les résultats de l'ÉCCSGSP obtenus jusqu'ici ont permis non seulement de mieux comprendre les rôles relatifs de la génétique et de l'environnement dans l'étiologie de la SP (notre objectif initial), mais également d'approfondir les connaissances dans d'autres domaines clés :

- rôle du genre dans le cas de la SP;
- effets de la maternité;
- impact de la génétique sur l'évolution de la maladie;
- indices quant aux changements observés dans la prévalence de la SP;
- indices quant aux changements observés dans les taux de SP chez les immigrants;
- hétérogénéité de la SP;
- données probantes étayant le fait que la SP progressive primaire n'est pas une entité distincte;
- impact de l'environnement sur la prédisposition à la SP et l'évolution de la maladie;
- rôle de l'épigénétique (c'est-à-dire de facteurs non génétiques provoquant des modifications dans l'expression des gènes, en particulier les haplotypes HLA dans le cas de la SP).

SUBVENTIONS DE RECHERCHE PILOTE

Dr Andrew Emili

Université de Toronto

35 000 \$

(Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2010)

Évaluation neuroprotéomique de la sclérose en plaques

Dr Anthony Feinstein

Centre des sciences de la santé Sunnybrook

35 000 \$

(Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2010)

Validation et applicabilité d'une approche basée sur un protocole Internet pour l'évaluation de la fonction cognitive chez les personnes atteintes de sclérose en plaques

Dre Stacey Hart

Université Ryerson

30 250 \$

(Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2010)

Inquiétude face à la maladie, dynamique relationnelle et détresse chez les couples affectés par la SP

Dre Margaret Schneider

Université Wilfrid Laurier

21 605 \$

(Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2010)

Participation et accès des Ontariens atteints de SP à des activités physiques

Dre Maria Vrontakis

Université du Manitoba

35 000 \$

(Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2010)

Rôle de la galanine dans la remyélinisation du SNC chez un modèle murin de SP intoxiqué à la cuprizone

BOURSES DE PERFECTIONNEMENT DONALD PATY

Dre Nathalie Arbour

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

150 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2008 au 30 juin 2011)

Dr Bradley Kerr

Université de l'Alberta

150 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2009 au 30 juin 2012)

Dre Shalina S. Ousman

Université de Calgary

150 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2009 au 30 juin 2012)

Dre Jacqueline Quandt

Université de la Colombie-Britannique

150 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2010 au 30 juin 2013)

Dre Helen Tremlett

Université de la Colombie-Britannique

150 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2010 au 30 juin 2013)

BOURSES D'ÉTUDES POSTDOCTORALES

BOURSIER	SUPERVISEUR	ÉTABLISSEMENT	TITRE DE L'ÉTUDE
Dre Sura Alwan	Dre Dessa Sadovnick	Université de la Colombie-Britannique	Registre des grossesses des femmes atteintes de SP en Amérique du Nord
Dr Joseph Antony	Dre Shannon Dunn	Hôpital pour enfants malades	Étude du rôle des PPAR en tant que régulateurs négatifs de la neuro-inflammation congénitale)
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
Dr Benoit Barrette	Dr Klaus-Armin Navé	Institut MaxPlanck	Caractérisation de la réponse inflammatoire dans le SNC de la souris Cnp1Cre*Pex5 porteuse d'une anomalie des péroxisomes oligodendrogliaux
Dre Jayasree Basivireddy	Dre Jacqueline Quandt	Université de la Colombie-Britannique	Étude d'une nouvelle protéine SPARC dans le traitement régénératif de la sclérose en plaques
Dr Zhihong Chen	Dr Bruce Trapp	Clinique de Cleveland	Effets neuroprotecteurs de la microglie préactivée par le LPS
Dr Ajit Singh Dhaunchak	Dr David Coleman	Université McGill	Rôle de la tmem10 et du tmeff2 dans la myélinisation et le développement du SNC
Dre Axinia Samentha	Dr Wee Yong	Université de Calgary	Favoriser le remyélinisation dans des

Doering			modèles de maladies démyélinisantes
Dre Lama Fawaz	Dr Amit Bar-Or	Université McGill	Réponses de la cellule B effectrice dans le syndrome démyélinisant aigu pédiatrique et d'autres maladies auto-immunes
Dre Debra Fulton	Dr Alan Peterson	Université de la Colombie-Britannique	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 la sclérose en plaques
Dr Denis Gris	Dre Jenny Ting	Université de la Caroline du Nord à Chapel Hill	Rôle des NLR dans la sclérose en plaques
Dre Dong Han	Dr Timothy Kennedy	Université McGill	Mécanismes régulateurs de la formation et du maintien de la myéline dans le SNC
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
Dr Sukhdev Singh Kamboj	Dr Sam David	Université McGill	Rôle des prostaglandines D2 et E2 et de leurs récepteurs dans

			l'encéphalomyélite allergique expérimentale
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
Dr Shannon Kolind	Drs Heidi Johansen-Berg et Sean Deoni	Université d'Oxford	Corrélations entre les changements révélés par l'IRM cérébrale et les symptômes cliniques de la sclérose en plaques : relaxation multicomposante le long des voies de fibres nerveuses spécifiques
Dr Sébastien Lévesque	Dr Steve Lacroix	Université Laval	Effets dichotomiques du système de l'IL-1 sur la SP
Dre Samantha Lloyd-Burton	Dre Jane Roskams	Université de la Colombie-Britannique	Rôle de la protéine matricielle MSARC dans la régulation des processus fonctionnels de la microglie au cours de la SP
Dre Véronique 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 Danette Nicolay	Dre Wendy Macklin	Université du Colorado à Denver	Voie de signalisation de l'acide rétinoïque dans le développement des oligodendrocytes
Dre Jiwon Oh	Dr Peter Calabresi	Université de Toronto	Mise en correspondance des images IRM à 7 tesla avec les troubles cognitifs de personnes atteintes de SP
Dr Scott Ryan	Dr Rashmi Kothary	Institut de recherche en santé	Dysfonction spécifique de l'organite chez un

		d'Ottawa	modèle murin de SP
Dr Raphael Schneider	Dre Nathalie Arbour	Centre de Recherche du CHUM	Modulation des fonctions du lymphocyte T CD8 par l'IL-27 et l'IL-15 dans le contexte de la sclérose en plaques
Dre Émilie Viel	Dre Nathalie Arbour	Centre hospitalier de l'Université de Montréal	Implication de la Mel-CAM dans l'activation des cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique et dans leurs interactions avec les cellules immunitaires dans un contexte de SP
Dre Jing Wang	Dre Freda Miller	Hôpital pour enfants malade	Voie PKC-CBP atypique et genèse de l'oligodendrocyte
Dre Yunling Wang	Dr Stéphane Richard	Université McGill	Caractérisation du lien entre les micro-ARN et les protéines QK1 dans l'oligodendrocyte.

BOURSES DE STAGIAIRES DE RECHERCHE

Bourses de stagiaire pour les étudiants au doctorat

BOURSIER	SUPERVISEUR	ÉTABLISSEMENT	TITRE DE L'ÉTUDE
Erik Bélanger	Dr Daniel Côté	Université Laval	Évaluation in vivo de lésions semblables à celles de la SP à l'aide de la microscopie non linéaire
Elodie 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
Sarah Jane Bull	Dr Timothy Kennedy	Institut neurologique de Montréal	Rôle du DCC dans les jonctions paranodales et le maintien de l'intégrité de la myéline
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
Danielle Culp	Dre Stacey Hart	Université Ryerson	Dysfonction sexuelle et satisfaction sexuelle chez les personnes atteintes de sclérose en plaques : comment le modèle d'intrusivité peut contribuer à la compréhension des relations entre les deux états?
Miguel De Avila	Dr George Harauz	Université de Guelph	Interactions entre la protéine basique de la

			myéline et les domaines SH3
Marcio Luiz De Paula	Dre Guillermina Almazan	Université McGill	Rôle de la voie de signalisation de l'IGF-1 dans le développement des oligodendrocytes, la myélinisation et la remyélinisation
Trisha Finlay	Dre Shalina S. Ousman	Université de Calgary	Rôle de l'alpha-B cristalline dans la fonction de l'oligodendrocyte
Rezwan Ghassemi	Dr Doug Arnold	Université McGill	Mesures IRM des lésions cérébrales chez les enfants atteints de SP
Alan Gillett	Dr Tomas Olsson	Karolinska Institutet	Mécanismes génétiques et fonctionnels dans la régulation de la neuro-inflammation
Yoko Ishigami	Dr Raymond Klein	Université de Dalhousie	Mesure des composantes de l'attention chez les personnes atteintes de SP, à l'aide du test du réseau attentionnel
Saeed Kalantari	Dr Alex MacKay	Université de la Colombie-Britannique	Mesures de la teneur en eau de la myéline chez les personnes atteintes de SP : rôle de l'échange des molécules d'eau
Allison Kraus	Dr Marek Michalak	Université de l'Alberta	Démyélinisation chez la souris dépourvue de calnexine
Ayse Kuspinar	Dre Nancy Mayo	Université McGill	Effets physiques, mentaux et immunomodulateurs de l'exercice sur les personnes atteintes de sclérose en plaques
Dina Lafoyiannis	Dres Brenda Banwell et Mary Desrocher	Hôpital pour enfants malade	Tomographie en cohérence optique, données de l'IRM et cognition dans le cas de la sclérose en plaques

			pédiatrique
Catherine Larochelle, M.D.	Dr Alexandre Prat	Centre hospitalier de l'Université de Montréal	Implication de la Mel-CAM dans l'activation des cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique et dans leurs interactions avec les cellules immunitaires dans un contexte de SP
Ashleigh McLean	Dre Steffany Bennett	Université d'Ottawa	Étude du rôle de la Cx32 dans la démyélinisation consécutive à l'induction de l'EAE
John-Paul Michalski	Dr Rashmi Kothary	Institut de recherche en santé d'Ottawa	Rôle de la kinase liée aux intégrines dans la myélinisation à médiation oligodendrocytaire du système nerveux central
Ryan O'Meara	Dr Rashmi Kothary	Institut de recherche en santé d'Ottawa	Rôle de la kinase liée aux intégrines dans le développement des oligodendrocytes
Natalia Pikor	Dre Jennifer Gommerman	Université de Toronto	Dissection de la fonction immunitaire et des mutations génétiques dans les cas d'EAE chronique par rapport aux cas d'EAE rémittente
Camille Pittet	Dre Nathalie Arbour	Centre hospitalier de l'Université de Montréal	Rôles immunorégulateurs possibles des ligands du PDCD 1 (mort cellulaire programmée) dans le système nerveux central humain
Katrin Schulz	Dr Samuel David	Université McGill	Mécanismes de l'efflux de fer dans les cellules gliales du SNC
Graham Smith	Dr George Harauz	Université de Guelph	Étude des interactions cytosquelettiques de la protéine basique de la

			myéline dans le développement des oligodendrocytes
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
Pei-Shan Wang	Dre Catherine Pallen	Université de la Colombie-Britannique	Rôle de la protéine tyrosine phosphatase alpha dans la myélinisation du SNC
Magdalena Wojtowicz	Dr John Fisk	Université de Dalhousie	Corrélatifs neuraux fonctionnels et structuraux 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

Bourses de stagiaire pour les étudiants à la maîtrise

BOURSIER	SUPERVISEUR	ÉTABLISSEMENT	TITRE DE L'ÉTUDE
Nadine Akbar	Dr Anthony Feinstein	Centre des sciences de la santé Sunnybrook	Validation d'une version électronique du questionnaire neuropsychologique destiné aux personnes atteintes de SP
Mark Akins	Dre Steffany Bennett	Université d'Ottawa	Ciblage de la connexine 32 (Cx32) afin de favoriser la remyélinisation du tractus optique et du corps calleux
Haim Ben Ami	Dr Roger Tam	Université de la Colombie-Britannique	Méthodes exactes et reproductibles d'IRM morphométrique du corps calleux chez des

			personnes atteintes de sclérose en plaques
Jochen Fahr	Dr Michael Kallos	Université de Calgary	Production et purification de protéines au moyen de cellules souches embryonnaires murines - étude et évaluation de procédés à l'aide d'une protéine cible pour le traitement de la sclérose en plaques
Kimia Honarmand	Dr Anthony Feinstein	Centre des sciences de la santé Sunnybrook	Utilisation du cannabis contre la sclérose en plaques : étude cognitive et de neuro-imagerie
Michael Keough	Dr 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 de cellules gliales inflammatoires sur le processus d'activation des cellules T par les cellules B dans des cas de SP
Shruti Krishnamoorthy	Dre Paula Foster	Université de Western Ontario	Recours à l'IRM cellulaire pour évaluer l'efficacité de la greffe de cellules souches chez un modèle animal de la sclérose en plaques
Marc-André Lécuyer	Dr Alexandre Prat	Université de Montréal	Rôle de l'ALCAM chez un modèle animal de SP, l'EAE (encéphalomyélite allergique expérimentale)
Joshua Lee	Dre Dessa Sadovnick	Université de la Colombie-Britannique	Étude sur les Canadiens d'origine asiatique atteints de sclérose en

			plaques
Ellen Meng-I Lu	Dre Helen Tremlett	Université de la Colombie-Britannique	Conséquences défavorables de la grossesse et de l'accouchement sur des femmes atteintes de SP
Alma Mohebiany	Dre Nathalie Arbour	Centre hospitalier de l'Université de Montréal	Établissement de la contribution in vivo de l'interleukine 15 dans la pathogenèse de la sclérose en plaques chez des modèles animaux
Amy Styles	Dre Christina Wolfson	Université McGill	Facteurs de risque de sclérose en plaques liés à l'environnement et aux habitudes de vie : étude internationale
Raphael Turcotte	Dr Daniel Côté	Université Laval	Imagerie quantitative du transport des molécules d'eau dans le SNC
Fatma Zaguia	Dr Jack Antel	Université McGill	Rôle de l'expression du HLA-E par les oligodendrocytes dans la pathogenèse de la sclérose en plaques