

Résumés de recherche 2012

Société canadienne de la SP



TABLES DES MATIÈRES

SUBVENTIONS DE RECHERCHE BIOMÉDICALE	3
SUBVENTIONS DE RECHERCHE CLINIQUE ET SUR LA SANTÉ DES POPULATIONS	25
SUBVENTIONS DE LA FONDATION	30
BOURSES DE PERFECTIONNEMENT DONALD PATY	34
BOURSES D'ÉTUDES POSTDOCTORALES	35
BOURSES DE STAGIAIRE DE RECHERCHE	41

Dre Guillermina Almazan, Ph. D.

Université McGill, Montréal

286 214,80 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2015)

Voies de signalisation activées par des facteurs trophiques dans les oligodendrocytes : rôle du facteur de croissance semblable à l'insuline-1 (IGF-1) dans la myélinisation

L'un des principaux objectifs de cette étude consiste à évaluer les rôles de l'IGF-1 dans la croissance des oligodendrocytes (OLG) et la myélinisation en identifiant de manière précise les molécules de signalisation impliquées dans ces processus. Selon notre hypothèse, le ciblage sélectif des molécules de signalisation en aval activées par l'IGF-1R pourrait mener à l'élaboration de stratégies thérapeutiques visant à prévenir la mort des oligodendrocytes et à améliorer la remyélinisation dans le contexte de la SP. Nous vérifierons cette hypothèse en ciblant d'abord de manière pharmacologique les lipides phosphatases PTEN et SHIP2, qui régulent négativement les voies de signalisation PI3K/PIP3, pour en définir le rôle dans les processus de myélinisation et de remyélinisation.

Dr Jack Antel, M.D.

Université McGill, Montréal

189 300 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2014)

Lésions des oligodendrocytes humains par des cellules immunitaires

Les troubles neurologiques observés chez les personnes atteintes de sclérose en plaques (SP) sont attribuables à une détérioration ou une déperdition de la myéline et des cellules productrices de cette substance dans le système nerveux central, à savoir les oligodendrocytes. À l'examen des lésions de la myéline, on constate que la détérioration des oligodendrocytes peut être causée par divers mécanismes. À l'aide d'oligodendrocytes provenant d'une banque de tissus du SNC adulte humain prélevés chirurgicalement (et non de tissus de personnes atteintes de SP), nous tentons de comprendre comment ces mécanismes parviennent à détériorer les oligodendrocytes. Il se pourrait, par exemple, que les cellules inflammatoires (lymphocytes) présentes dans les lésions de la SP soient à l'origine du processus de détérioration. Notre premier objectif consiste à déterminer le déclencheur de ce processus. Il se pourrait aussi que les oligodendrocytes présents dans les lésions de la SP soient exposés à des déficits métaboliques, c'est-à-dire à une carence en nutriments et en énergie qui devraient provenir de leur environnement. Notre second

objectif consiste donc, d'une part, à déterminer les propriétés moléculaires des oligodendrocytes qui rendent ceux-ci vulnérables ou résistants à de tels déficits et, d'autre part, à élaborer des méthodes de protection thérapeutiques de ces cellules. Enfin, nous tenterons de voir si les cellules progénitrices à l'origine de la remyélinisation sont sujets aux mêmes déficits que ceux présentés par les oligodendrocytes, ce qui expliquerait les limites du processus de réparation des tissus dans le contexte de la SP.

Dr Douglas Arnold, M.D., Ph. D.

Université McGill, Montréal

238 564 \$

(Du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2013)

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

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

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

Dr Douglas Arnold, M.D., Ph. D.

Université McGill, Montréal

183 194,20 \$

(Du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2013)

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

De nouveaux traitements destinés à améliorer la remyélinisation chez les personnes atteintes de sclérose en plaques (SP) seront bientôt évalués dans le cadre d'essais cliniques au moyen d'une technique d'IRM spéciale, le transfert d'aimantation, et de la mesure du rapport de transfert d'aimantation (RTA), car c'est la seule façon de vérifier concrètement s'ils sont efficaces. Nous avons déjà commencé à utiliser le transfert d'aimantation à des fins expérimentales, mais il reste à finaliser les derniers détails qui nous permettront de parfaire cette technique, en particulier le traitement des données sur le RTA. Plus précisément, nous devons établir quelles sont les méthodes les plus efficaces pour mesurer les variations du RTA et estimer le degré de remyélinisation dans les lésions provoquées par la SP. En outre, nous devons déterminer les variations auxquelles on peut s'attendre chez les personnes atteintes de SP cyclique et de SP progressive afin d'évaluer le nombre de sujets qu'il faudra recruter pour nos essais cliniques.

Dre Steffany Bennett, Ph. D.

Université d'Ottawa, Ottawa

192 365,50 \$

(Du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2014)

Régulation par la connexine de la remyélinisation

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

fonctionnelles du cerveau chez les personnes atteintes de SP. Plus précisément, en combinant de façon originale des stratégies phytochimiques (chimie des plantes), génétiques (modèles murins de la maladie) et moléculaires, nous nous proposons de démontrer que l'on peut :

(a) améliorer la remyélinisation chez l'adulte en modifiant la façon dont les cellules souches du cerveau communiquent avec leurs voisines;

(b) utiliser des composés découverts dans certaines plantes pour cibler ce type de communication intercellulaire et accélérer le renouvellement des cellules fonctionnelles dans les tissus lésés du cerveau.

Dre 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 dans les oligodendrocytes et la myéline

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

cellulaire, appelé le cytosquelette, lequel contribue largement à la myélinisation. Les futures études sur les effets des composés œstrogéniques sur les oligodendrocytes nous permettront peut-être d'identifier certains de ces composés qui pourraient stimuler la remyélinisation tant chez l'homme que chez la femme.

Dr Samuel David, Ph. D.

Université McGill, Montréal

279 059,65 \$

(Du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2014)

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

Ces derniers temps, les chercheurs se sont beaucoup intéressés aux dépôts de fer observés dans les lésions de SP et au rôle qu'ils pourraient jouer dans la physiopathologie de cette maladie. En effet, des données probantes obtenues par IRM portent à croire qu'il y aurait des accumulations de fer dans les lésions cérébrales provoquées par la SP. Cela dit, on ne dispose guère de données allant dans ce sens sur le plan neuropathologique. Autrement dit, on n'a toujours pas de données précises sur le type de cellules dans lesquelles se forment les dépôts de fer, sur les causes de cette accumulation de fer ni sur le rôle qu'elle joue dans la physiopathologie de la SP. Nous nous proposons dans ce projet d'examiner ces questions en utilisant des échantillons de tissu cérébral prélevés sur des personnes atteintes de SP et un modèle murin des maladies auto-immunes du système nerveux central appelé encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). En outre, nous avons l'intention d'évaluer les effets d'un chélateur du fer (substance qui se lie au fer et qui permet ainsi son élimination de l'organisme) sur l'évolution clinique et la physiopathologie de l'EAE. Ces travaux de recherche nous fourniront des données essentielles sur le rôle joué par le fer dans la physiopathologie de la SP.

Dre Shannon Dunn, Ph. D.

Réseau universitaire de la santé

285 000 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2015)

Les PPAR delta en tant que régulateurs de l'évolution de l'EAE

À l'heure actuelle, les traitements contre les formes primaire et secondaire progressive de la SP sont peu nombreux. Nous savons toutefois que ces formes de la maladie entraînent, pour une raison qui demeure obscure, une déperdition de neurones cérébraux. Il est reconnu que cette déperdition est associée à l'activation d'une population de cellules cérébrales appelée « microglie ». Or, nos travaux nous ont permis d'identifier un gène, soit le PPARdelta, capable d'atténuer l'action inflammatoire de la microglie, réduisant ainsi sa capacité de détériorer les fibres nerveuses. Par conséquent, nous croyons qu'en stimulant ce gène, nous pourrions peut-être traiter la forme progressive de la SP. Grâce à notre subvention, nous étudions cette possibilité au moyen d'un certain nombre d'approches visant à accroître l'activité du gène PPARdelta et par l'observation des effets de ces traitements sur un modèle courant de la SP. Il est également possible que la pénurie de médicaments efficaces contre cette forme de la SP s'explique par le fait que les nouveaux médicaments sont souvent éprouvés à l'aide de modèles animaux qui reproduisent la forme cyclique (poussées-rémissions) de la SP. En outre, nous tenterons de mettre au point un nouveau modèle murin (souris) qui conviendrait mieux aux études sur des médicaments contre la forme progressive de la SP.

Dr Eleanor Fish, Ph. D.

Institut général de recherche de Toronto, Toronto

338 295 \$

(Du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2014)

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

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

Dre 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 du neurone

La sclérose en plaques (SP) se caractérise par la démyélinisation et la détérioration de prolongements neuronaux (neurites), consécutives à l'infiltration dans le cerveau de cellules immunitaires activées. La persistance des troubles neurologiques qui accompagnent cette maladie est attribuable, croit-on, aux neurites sectionnées dans les régions du cerveau touchées par la SP et à l'incapacité de ces prolongements à s'autorégénérer. L'impact potentiel des cellules immunitaires sur la régénération neuronale reste méconnu. Nous avons néanmoins constaté que les cellules immunitaires avaient un effet inhibiteur important sur l'excroissance des neurites et sur leur réparation. Les lymphocytes T et les lymphocytes B influent sur la régénération neuronale lorsqu'ils sont activés par divers stimuli. 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 immunocytes-neurones liées à l'inflammation du système nerveux central et ouvrent la voie à de nouveaux moyens de favoriser la régénération axonale dans un contexte de SP.

Dre 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

Les lymphocytes sont des cellules du système immunitaire qui combattent l'infection. Capables de reconnaître les envahisseurs étrangers tels que les virus, certains d'entre eux peuvent se tourner contre des tissus de l'organisme hôte et causer de l'inflammation. D'habitude, le système immunitaire maintient ces lymphocytes dans un état de « tolérance » afin d'éviter toute réaction autodéterminée. Mais lorsque cette tolérance disparaît, l'auto-immunité s'installe. Il est maintenant reconnu que les interactions entre les lymphocytes et certaines cellules accessoires spécialisées, appelées cellules dendritiques (CD), présentes

dans le système nerveux central (SNC), jouent un grand rôle dans la propagation de l'inflammation et la progression de la maladie. Cela dit, la nature de ces interactions n'a pas encore été complètement élucidée. Notre équipe s'intéresse à la voie de la lymphotoxine, étant donné son rôle important dans la régulation de la fonction des CD. Nous savons que les inhibiteurs de cette voie préviennent les poussées chez des modèles animaux de sclérose en plaques en induisant une tolérance chez les cellules T. Notre objectif consiste à découvrir le rôle de ces voies importantes dans les événements cellulaires à l'origine de l'inflammation observée dans le système nerveux central et, ultimement, à établir le bien-fondé de l'utilisation des inhibiteurs de la voie de la lymphotoxine ainsi que d'autres médicaments modulateurs de la fonction des CD dans le traitement de la SP.

Dr Marc Horwitz, Ph. D.

Université de la Colombie-Britannique, Vancouver

341 799,55 \$

(Du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2014)

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

Plusieurs virus ont déjà été mis en cause dans la physiopathologie de la SP. Notamment, plusieurs séries d'observations indiquent que le virus d'Epstein-Barr (VEB), l'agent causal de la mononucléose infectieuse, serait un facteur déclencheur de la SP. En effet, des études épidémiologiques ont révélé que le risque de SP est dix fois plus élevé chez les personnes qui ont été infectées par le VEB durant leur enfance que chez les autres et qu'il est vingt fois plus élevé chez celles qui ont eu une mononucléose infectieuse. On a également mis en évidence la présence de lymphocytes B infectés par le VEB dans le cerveau de personnes atteintes de SP. Les vaisseaux sanguins du cerveau sont constitués de cellules endothéliales spécialisées. Ces cellules forment une barrière, dite hématoencéphalique (BHE), qui empêche notamment les cellules immunitaires et certaines molécules de pénétrer dans le cerveau et contribue ainsi à protéger ce dernier. Mais en cas de lésion, cette barrière peut devenir plus perméable et laisser passer des cellules intervenant dans la réaction inflammatoire caractéristique de la SP, qui vont s'attaquer à la gaine de myéline. Autrement dit, l'augmentation de la perméabilité de la BHE serait l'une des premières phases de la physiopathologie de la SP. Ce projet vise à établir si le VEB est capable d'infecter les cellules endothéliales qui forment la BHE et si l'inflammation qui résulte de cette infection fragilise cette barrière à tel point qu'elle laisse pénétrer dans le cerveau des cellules immunitaires qui vont détruire la gaine de myéline des axones. Ce projet vise à établir si le VEB est capable d'infecter les cellules endothéliales qui forment la BHE et si l'inflammation qui résulte de cette infection fragilise cette barrière à tel point qu'elle laisse pénétrer dans le cerveau des cellules immunitaires qui vont détruire la gaine de myéline des axones.

Dr Tim Kennedy, Ph. D.

Université McGill, Montréal

327 812,70 \$

(Du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2014)

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

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

Dr Stephen Kerfoot, Ph. D.

Université Western Ontario

271 950 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2015)

Caractérisation des mécanismes pathogènes des cellules B ayant reconnu l'antigène et potentiel de ces cellules en tant que cibles thérapeutiques pour les maladies auto-immunes chroniques du système nerveux central

De récents essais sur des traitements de la SP ayant pour cible les cellules B ont mis en évidence le rôle critique de ces cellules dans la sclérose en plaques, bien que leurs

mécanismes d'action ne soient toujours pas élucidés. Il faut savoir qu'une fois activées, les cellules B peuvent se différencier en de multiples sous-types ayant chacun un mécanisme d'action qui peut favoriser la SP. L'identification et la caractérisation de ces sous-types de cellules B « mémoire » à longue vie s'avèrent à la fine pointe de la recherche biologique sur la cellule B qui devra cependant être appliquée au contexte de l'auto-immunité. Je propose donc d'effectuer une série d'études visant à identifier, d'une part, les sous-types de cellules B auto-immunes activées qui sont à l'origine de l'auto-immunité du SNC et, d'autre part, les mécanismes par lesquels ils favorisent la SP. Nous travaillerons à l'aide d'un nouveau modèle animal de la SP porteur de cellules B spécifiques d'un antigène, colorés avec des pigments fluorescents, afin d'identifier toutes les cellules issues de la toute première réponse auto-immune. La caractérisation de divers sous-types de cellules sera basée sur leur profil d'expression des protéines d'activation, leur localisation anatomique (qui influe grandement sur leur mécanisme d'action) et leur capacité de favoriser la SP. Enfin, nous mesurerons le degré de vulnérabilité de chacun de ces sous-types de cellules B aux interventions thérapeutiques par la mise au point de médicaments qui cibleraient la protéine CD20 et l'intégrine alpha 4, étant donné que ces cibles sont à la base de deux des traitements les plus récents et les plus efficaces de la SP.

Dr Bradley Kerr, Ph. D.

Université de l'Alberta, Edmonton

236 092,10 \$

(Du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2014)

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

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

douleur neuropathique d'un traitement clinique visant à réduire l'inflammation et l'impact de ce dernier sur les transporteurs du glutamate chez notre modèle de SP.

Dr Rashmi Kothary, Ph. D.

Institut de recherche en santé d'Ottawa, Ottawa

360 240 \$

(Du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2014)

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

La sclérose en plaques est une maladie caractérisée par la détérioration de la gaine des fibres nerveuses (myéline) par le système immunitaire. Elle peut entraîner des troubles de la coordination et une paralysie partielle. La gaine de myéline (tel un roulé à la gelée) est formée par l'oligodendrocyte, qui doit subir de nombreuses transformations avant de pouvoir s'acquitter de sa tâche. Nous tenterons de comprendre les mécanismes moléculaires du processus en question. Nos travaux sont centrés sur les protéines appelées intégrines, présentes à la surface des oligodendrocytes. Ces protéines se révèlent des médiatrices importantes des signaux émis entre le milieu extracellulaire et la machinerie intracellulaire, signaux qui indiqueront à l'oligodendrocyte le moment où il devra enrouler ses longs prolongements autour de l'axone pour le myéliniser ainsi que la manière dont il devra s'y prendre. Ces protéines se révèlent des médiatrices importantes des signaux émis entre le milieu extracellulaire et la machinerie intracellulaire, signaux qui indiqueront à l'oligodendrocyte le moment où il devra enrouler ses longs prolongements autour de l'axone pour le myéliniser ainsi que la manière dont il devra s'y prendre. La kinase liée aux intégrines (KLI) constitue un nœud important dans la cascade de signaux. Notre but est de déterminer le rôle des intégrines et de la KLI dans la myélinisation. Nous ferions ainsi un premier grand pas vers l'élaboration de meilleurs traitements des maladies causées par un mécanisme aberrant, comme celui de la SP.

Dr Steve Lacroix, Ph. D.

Université Laval

285 000 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2015)

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

La plupart des chercheurs sont d'avis que la SP entraîne la dégradation de la barrière hémato-encéphalique (sang-cerveau) et la détérioration 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 abîmée et les fonctions motrices, sensibles et autonomes sont altérées. Il importe de souligner que la SP se caractérise 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 que l'interleukine-1 (IL-1, cytokine pro-inflammatoire) est une molécule clé intervenant dans la régulation de l'auto-immunité. Chez un modèle murin de la SP, soit l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE), la neutralisation de l'interleukine 1 bêta (IL-1 β) ou le blocage du récepteur préviennent l'apparition de l'EAE chez la souris. Tout comme les facteurs de nécrose tumorale, l'IL-1 β pourrait exercer des effets paradoxaux. Cette hypothèse est avancée dans des comptes rendus d'étude controversés sur le rôle de l'IL-1 β dans le processus de remyélinisation du SNC. Nous poursuivons trois objectifs principaux : 1) déterminer si le système de l'IL-1 peut avoir des effets négatifs ou positifs sur la SP, 2) comprendre les mécanismes de médiation de ces effets et 3) tenter d'inhiber les effets négatifs de l'IL-1 β sans pour autant contrecarrer ses effets positifs.

Dr Fang Liu, M.D., Ph. D.

Centre de toxicomanie et de santé mentale

285 000 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2015)

Nouveaux traitements contre la sclérose en plaques ayant pour cibles des interactions entre protéines

Il est primordial que les traitements de la sclérose en plaques soient améliorés puisque les traitements actuels ne parviennent pas à maîtriser totalement les symptômes de cette maladie et qu'ils n'en modifient pas notablement l'évolution. La majorité des études menées dans le domaine de la sclérose en plaques ont porté sur le système immunitaire. En conséquence, les traitements actuels visent principalement à freiner la réponse immunitaire dans le but d'atténuer la gravité de la SP.

Notre objectif consiste à explorer une nouvelle approche dans le traitement de la SP. En effet, nous mettrons à profit une technique émergente qui utilise un petit peptide (fragment protéique) capable d'empêcher la liaison de deux autres protéines. L'une de ces protéines interagissantes est un récepteur du glutamate, connu depuis longtemps comme facteur de mort cellulaire dans divers contextes et maladies. La toxicité du glutamate peut également mener à la destruction de cellules nerveuses chez les personnes atteintes de SP. Or, selon les premières observations que nous avons faites à partir de modèles animaux de la SP, le

peptide en question semble capable de bloquer ce processus. Nos données préliminaires montrent également qu'il peut prévenir l'aggravation de la paralysie, tout en protégeant les neurones et d'autres cellules présentes dans la moelle épinière. Nous tenterons de confirmer et d'approfondir ces premiers résultats prometteurs, dans l'espoir d'obtenir suffisamment de données probantes pour permettre éventuellement la mise en place d'essais cliniques sur ce traitement.

Dr Alex Mackay, DPhil.

Université de la Colombie-Britannique

277 312,35 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2015)

Mise en corrélation d'images obtenues par l'IRM anatomique et l'IRM fonctionnelle avec des troubles cognitifs de personnes atteintes de SP

De 45 à 65 p. 100 des personnes atteintes de SP sont touchées par des troubles cognitifs, lesquels ont un impact négatif important sur leur qualité de vie en ce qui a trait à l'accomplissement des activités de la vie quotidienne, au maintien d'une vie sociale et à la capacité de demeurer sur le marché du travail. Bien que les lésions de la SP puissent apparaître dans n'importe quelle partie du système nerveux central, les types de troubles cognitifs entraînés par la SP demeurent semblables d'une personne à l'autre. Cette observation nous porte à croire que la fonction cérébrale normale dépend de l'intégrité de tous les réseaux cérébraux présents dans le cerveau. Les lésions de la SP présentes dans l'un de ces réseaux, quel que soit leur emplacement, peuvent altérer le fonctionnement de ce réseau. L'évaluation neuropsychologique complète d'une personne atteinte de SP prend beaucoup de temps. Elle ne peut donc pas généralement être pratiquée lors d'une consultation habituelle à la clinique. Dans notre étude, nous utiliserons deux nouvelles techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour visualiser les réseaux cérébraux, et nous comparerons les données ainsi obtenues à celles des tests cognitifs. L'une de ces techniques sert à déterminer la teneur en eau de la myéline contenue dans le cerveau. Elle nous sera utile, sachant qu'une déperdition de la myéline entraîne un ralentissement de la propagation de l'influx nerveux, source de détérioration de la fonction cérébrale. La seconde technique, soit l'IRM fonctionnelle au repos (IRMf), mesure le degré de connectivité des divers réseaux cérébraux, ce qui nous permettra d'évaluer tout affaiblissement de la force de connexion de ces réseaux, autre facteur de dysfonctionnement cérébral. Si nos résultats sont probants, ces techniques d'IRM permettront d'identifier les personnes atteintes de SP les plus vulnérables aux troubles cognitifs et d'évaluer les effets des médicaments modificateurs de l'évolution de la SP sur la fonction cognitive.

Dr George Robert Wayne Moore, MD, CM, FRCPC, FRCPath.

Université de la Colombie-Britannique

283 760,40 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2015)

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

Notre étude vise à définir les modifications du cerveau à la source des données des examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) auxquels ont été soumises des personnes atteintes de sclérose en plaques (SP), maladie caractérisée par une détérioration de la gaine (myéline) qui entoure les fibres nerveuses (axones) du cerveau et de la moelle épinière. Les modifications observées consistent en des zones focales de détérioration (plaques) qui montrent une démyélinisation complète et une déperdition partielle d'axones ainsi que des anomalies à l'extérieur des plaques. Certaines régions en périphérie de ces plaques semblent normales sur les clichés d'IRM obtenus lors d'examens habituels. Elles sont désignées sous le nom de « substance blanche d'apparence normale » (SBAN), même si certaines anomalies sont décelées par des techniques d'IRM sophistiquées et non traditionnelles. D'autres régions apparemment indemnes montrent de subtiles anomalies lors des examens d'IRM habituels. On parle alors d'« anomalies diffuses de la substance blanche » (ADSB). La présence de telles anomalies peut jouer un rôle important dans la progression de la SP. Or, nos travaux ont montré la présence de composés lipidiques (gras) anormaux, mais aussi de protéines relativement normales, dans les régions où des ADSB sont détectées. Cette observation est associée à un certain degré de déperdition axonale. Nous tenterons de caractériser davantage ces ADSB et d'en trouver la cause. Ces études devraient aboutir à une meilleure compréhension des mécanismes de déperdition de la myéline et des axones dans le contexte de la SP.

Dre Catherine Pallen, Ph. D.

Université de la Colombie-Britannique

275 998,50 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2015)

Rôle de la protéine thyrosine phosphatase alpha dans la maturation des oligodendrocytes, la myélinisation et la remyélinisation

La SP se caractérise par une détérioration de la myéline (gaine protectrice des fibres nerveuses) causée par le système immunitaire. Or, l'accumulation des lésions entraîne des

dysfonctions neurologiques dont des troubles du mouvement. L'un des principaux objectifs de la recherche sur la SP consiste à élaborer des traitements capables de favoriser la réparation de la myéline (remyélinisation) pour renverser ou limiter le processus de détérioration. Mais pour le moment, l'atteinte de cet objectif est entravée par l'insuffisance des connaissances actuelles sur la remyélinisation et sur les similitudes et les différences entre ce processus et le processus normal de myélinisation. Durant plusieurs années, nous avons étudié la PTPa, molécule présente en grande quantité dans le cerveau, et avons remarqué la présence d'anomalies de la myéline chez les souris qui ne produisaient pas de PTPa. Par ailleurs, nous avons montré que les processus de croissance et de maturation normaux des cellules productrices de myéline (oligodendrocytes) dépendaient de la présence de cette molécule. Notre recherche sera maintenant approfondie, dans l'espoir d'identifier les mécanismes par lesquels la PTPa peut promouvoir la transmission de signaux aux oligodendrocytes pour amener ceux-ci à maturité et les pousser à fabriquer de la myéline. Nous tenterons également de voir, au moyen de modèles expérimentaux de détérioration de la myéline, si la PTPa contribue à la remyélinisation. Nos résultats permettront d'améliorer les connaissances sur les mécanismes moléculaires qui contrôlent ces processus complexes et pourraient également aboutir à des stratégies de conception rationnelle de traitements contre la SP.

Dr Alan Peterson, Ph. D.

Université McGill

158 688 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2014)

Transgènes exprimant la recombinase Cre ciblés pour le lignage oligodendrogial : une ressource

Les études en cours dans mon laboratoire sont conçues pour mettre au jour et caractériser les mécanismes régulateurs par lesquels les oligodendrocytes régissent la synthèse de la myéline dans le système nerveux central. Pour ce faire, nous utilisons des modèles murins (souris) dont la séquence régulatrice de l'ADN est liée à un gène qui code une substance facilement décelable. Ces travaux nous ont fourni des informations uniques sur la structure des séquences d'ADN ciblant l'expression des oligodendrocytes à divers stades de maturation. Nous nous proposons maintenant de tirer profit de ces données et d'utiliser les séquences caractérisées pour élaborer de nouveaux outils expérimentaux. Ces outils nous permettront de mieux contrôler les expérimentations dans lesquelles le ciblage génétique est utilisé pour étudier le processus de développement de l'oligodendrocyte et sa capacité de régénération. Prévoyant que nos outils amélioreront considérablement l'efficacité et les résultats des études actuelles et futures sur la biologie de l'oligodendrocyte, nous veillerons à ce qu'ils soient mis au point rapidement et distribués à tous les chercheurs.

Dr Christopher Power, M.D., FRCPC

Université de l'Alberta

285 000 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2015)

L'inflammasome et sa régulation par les neurostéroïdes dans le contexte de la sclérose en plaques

L'inflammation est une des principales causes des maladies neurologiques comme la sclérose en plaques (SP). Or, les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents de l'inflammation cérébrale sont toujours méconnus, bien qu'on ait récemment rapporté que certains stéroïdes synthétisés dans le cerveau avaient un effet protecteur, de par leur régulation de la réponse immunitaire. Dans le cadre de la présente étude, nous tenterons de définir le rôle des mécanismes inflammatoires cérébraux dans le contexte de la SP ainsi que les effets des stéroïdes endogènes du cerveau (neurostéroïdes) sur la neuro-inflammation. Notre approche combinée permettra d'analyser 1) des échantillons cliniques, 2) les données provenant d'un modèle animal et 3) des actions des neurostéroïdes. Cette analyse sera basée sur les essais en cours dans nos laboratoires. Nous nous attendons à ce que divers éléments des mécanismes inflammatoires du cerveau soient régulés de manière sélective par des neurostéroïdes particuliers, ce qui pourrait donner lieu à de nouvelles méthodes de prévention ou de traitement de la SP.

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

Université de Montréal

280 787,13 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2015)

Rôle de la Ninjurin-1 dans l'inflammation du SNC

La barrière hématoencéphalique (BHE) empêche les cellules et les molécules circulantes du sang périphérique de s'infiltrer dans le cerveau. Chez les personnes atteintes de sclérose en plaques (SP), cette barrière est ébréchée, ce qui permet le passage de leucocytes agressifs. Ces cellules seraient 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 développement de cellules dendritiques agressives qui attaquent la myéline et les axones. Nous voulons, d'une part, comprendre les mécanismes moléculaires favorisant le passage des cellules dendritiques au travers de la BHE saine et, d'autre part, étudier les molécules qui

affectent la survie et la maturation des cellules dendritiques agressives dans le cerveau humain.

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

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

431 775 \$

(Du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2014)

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

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

Dr Stéphane Richard, Ph. D.

Université McGill

285 000 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2015)

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

Notre étude porte sur le rôle des protéines « quaking » dans le processus de myélinisation. Nous avons découvert que l'absence de ces protéines donne lieu à un dérèglement du processus de myélinisation chez la souris. Une meilleure compréhension de la fonction des protéines « quaking » nous permettra de définir les mécanismes moléculaires de la

différenciation de l'oligodendrocyte. Nous avons déjà effectué une observation importante, à savoir que les isoformes de la protéine QKI-6/7 peuvent induire la maturation de l'oligodendrocyte à partir de progéniteurs neuronaux 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 QKI 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.

Dr George Robertson, Ph. D.

Université Dalhousie, Halifax

255 739,05 \$

(Du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2014)

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

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

Dr Fabio Rossi, Ph. D.

The University of British Columbia, Vancouver

284 489,85 \$

(Du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2014)

Rôle des monocytes circulants dans la progression de l'EAE

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

Dr Wolfram Tetzlaff, Ph. D.

Université de la Colombie-Britannique, Vancouver

187 241,20 \$

(Du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2013)

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

La SP se caractérise par une démyélinisation des neurones (détérioration de la myéline, la gaine isolante qui les enveloppe). Or, dans ce cas, la remyélinisation, soit la reconstitution de la gaine de myéline, est insuffisante. On a émis l'hypothèse que c'est l'interruption de la maturation des précurseurs des oligodendrocytes (OPC), lesquels donnent naissance aux cellules qui synthétisent la myéline, qui serait à l'origine de ce ralentissement de la remyélinisation. En fait, ce sont les débris de myéline qui s'accumulent dans les lésions caractéristiques de la SP qui inhibent la maturation des OPC. Les résultats de nos travaux préliminaires ont révélé qu'il était possible de contrer cette inhibition en stimulant la voie de signalisation mTOR. Nous avons donc l'intention de réaliser une série d'expériences sur des

cultures cellulaires afin de mieux comprendre cette voie de signalisation. Nous utiliserons également un modèle murin dans lequel nous inactiverons, dans des cellules bien précises, plusieurs gènes qui inhibent normalement la voie mTOR. Autrement dit, nous nous proposons d'observer ce qui se passe lorsqu'on lève l'obstacle à la maturation des OPC dans plusieurs modèles de démyélinisation. Ces expériences servent à valider le principe selon lequel la stimulation de la voie mTOR favoriserait la réparation de la gaine de myéline et ouvrent donc de nouvelles pistes de recherche pour le traitement de la SP. Notre second projet s'articule autour de questions soulevées il y a longtemps : la démyélinisation joue-t-elle un rôle direct dans la mort de l'axone (la région du neurone le long de laquelle se propage l'influx nerveux) et quelle est la durée de vie des axones démyélinisés). Nous emploierons une stratégie d'inactivation génique semblable à celle décrite pour le premier projet sur un modèle murin.

Dr Luc Vallières, Ph. D.

Université Laval

285 000 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2015)

Mécanisme à l'origine du recrutement des leucocytes à la barrière hématoencéphalique

La sclérose en plaques (SP) et l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE), modèle animal de la SP, sont des maladies inflammatoires qui peuvent subir l'influence de facteurs environnementaux, tels les microbes et leurs toxines. Nous cherchons à comprendre l'effet des agents microbiens sur la circulation des leucocytes dans la vasculature céphalorachidienne. Notre étude portera sur le mécanisme d'action de l'anatoxine coquelucheuse (toxine généralement utilisée pour induire l'EAE). Par ailleurs, nous vérifierons l'hypothèse selon laquelle l'anatoxine coquelucheuse activerait l'inflammasome NLRP6, induisant ainsi la production de médiateurs inflammatoires tels que l'IL-6 et l'IL-33. Nos travaux devraient permettre de mieux comprendre l'influence que peuvent avoir des agents microbiens sur l'évolution de la SP et, peut-être, d'identifier une cible thérapeutique.

Dr 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 population particulière de cellules réagissant aux lipides peut aussi être impliquée dans la réponse au virus d'Epstein-Barr (VEB). C'est pourquoi nous tentons également d'évaluer l'influence du VEB sur la reconnaissance des lipides par le système immunitaire. Nos travaux pourraient donc mener à la mise au point de nouveaux traitements de la SP, à base de lipides.

Robin Yates, Ph. D.

Université de Calgary, Calgary

215 420,10 \$

(Du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2013)

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

La sclérose en plaques (SP) est caractérisée par le déclenchement d'une réponse immunitaire anormale au cours de laquelle les cellules T s'en prennent par erreur aux protéines de la gaine de myéline qui recouvre les neurones, ce qui se traduit par des troubles neurologiques. Certes, ce sont les cellules T qui déclenchent la réaction inflammatoire caractéristique de la SP, mais il est important de noter que ce sont les cellules présentatrices d'antigène (CPA) qui activent les cellules T lorsqu'elles engloutissent les débris de myéline. En fait, une fois engloutis par les CPA, les débris de myéline sont digérés dans des organites appelés phagosomes et endosomes. Puis, en leur présentant certains fragments protéiques produits lors de la digestion, les CPA activent les cellules T, qui vont alors s'attaquer à la myéline (c'est ce qu'on appelle la démyélinisation). Nous disposons de nouvelles données probantes très intéressantes qui portent à croire que certaines réactions chimiques (liées au maintien de l'équilibre entre oxydants et antioxydants) ayant lieu dans les phagosomes et les endosomes peuvent influencer sur la digestion de ces protéines, un processus qui joue un rôle crucial dans l'activation des cellules T responsables de l'inflammation associée à la SP. Les travaux que nous nous proposons de mener permettront d'examiner en détail comment

les CPA digèrent les protéines de la myéline et de mettre plusieurs médicaments et suppléments à l'essai dans des cultures cellulaires et dans un modèle murin de la SP en vue d'évaluer dans quelle mesure ils peuvent « reprogrammer » la digestion de ces protéines. En modifiant ce processus dans les CPA (sans toutefois l'arrêter), on pourrait maîtriser l'évolution de la SP sans pour autant supprimer les réponses immunitaires normales de l'organisme.

V. Wee Yong, Ph. D.

Université de Calgary, Calgary

394 662 \$

(Du 1^{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. Par conséquent, des stratégies capables de supprimer ces facteurs négatifs pourraient donc stimuler la remyélinisation. Nous avons mieux compris les conditions qui entravent les mécanismes de réparation, de même que celles qui assurent une remyélinisation complète. Plus précisément, nous avons découvert que des protéines appartenant à la famille des protéoglycanes de type sulfate de chondroïtine (CSPG) sont déposées au site de la lésion, peu de temps après la démyélinisation, et qu'elles freinent les tentatives de réparation. Les protéases sont exprimées physiologiquement pour éliminer les CSPG inhibiteurs, et leur action est stimulée par le dépôt d'une protéine, la laminine, qui favorise le processus de réparation. Nous cherchons à savoir, d'une part, s'il est possible de diriger des protéases inoffensives (ADAMTS4) vers les lésions, par des techniques pharmacologiques, afin d'accélérer l'élimination des CSPG et, d'autre part, si ce traitement permettrait de réparer les tissus. Nos avancées nous éclairent sur les causes des défaillances observées dans le processus de réparation et pourraient permettre d'identifier une substance potentiellement capable de stimuler la réparation des lésions, soit l'ADAMTS4.

Dre Michelle Driedger, Ph. D.

Université du Manitoba

279 700,55 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2015)

Améliorer le processus décisionnel lié aux politiques en matière de santé dans les situations d'incertitude : étude de cas relative au traitement endovasculaire contre la sclérose en plaques

Les décideurs des politiques en matière de santé doivent souvent agir dans des contextes d'incertitude. Ainsi, la controverse suscitée par l'hypothèse d'un lien entre la SP et l'IVCC et par le traitement « Libération » proposé aux personnes atteintes de sclérose en plaques nous offre l'occasion de nous pencher sur l'élaboration de politiques en matière de santé dans de telles circonstances. Les données scientifiques sur lesquelles sont fondées l'hypothèse du lien entre la SP et l'IVCC, de même que l'efficacité et l'innocuité du traitement « Libération », demeurent incertaines, alors que les décideurs sont soumis à la pression exercée par les demandes incessantes des patients, alimentées par la couverture médiatique et l'abondance des échanges dans les médias sociaux comme Facebook et Twitter. Nous nous sommes fixé quatre objectifs : (1) déterminer les types et les sources d'incertitude des décideurs des politiques en matière de santé, (2) définir l'impact du climat d'incertitude sur le processus décisionnel, (3) identifier des stratégies qui aideront les décideurs à gérer et à restreindre l'incertitude et (4) concevoir un outil de mesure de l'incertitude. Ces objectifs seront poursuivis à l'aide des quatre méthodes suivantes : (1) l'analyse de la couverture journalistique et des propos échangés dans les médias sociaux, (2) des interviews avec des décideurs et des cliniciens, (3) des discussions avec des groupes de personnes atteintes de SP et (4) la création de tests. Notre recherche permettra de combler une importante lacune au sein de la collectivité de la SP, de mieux comprendre le phénomène de l'incertitude du point de vue scientifique et d'élaborer des outils pratiques qui aideront les décideurs à prendre de meilleures décisions au sujet de la SP.

**Titulaire d'une bourse décernée dans le cadre d'un partenariat entre le Conseil manitobain de la recherche en matière de santé et la Société canadienne de la SP*

Anthony Feinstein, Ph. D.

Centre des sciences de la santé Sunnybrook, Toronto

126 210,83 \$

(Du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2013)

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

De 40 à 60 % des patients atteints de SP ont des troubles cognitifs. Ils ont généralement plus de difficultés que les autres à exercer leurs activités professionnelles, à s'adonner à leurs loisirs et à entretenir des relations interpersonnelles. Selon des études faisant appel à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), le déficit cognitif observé chez les patients atteints de SP serait lié aux anomalies structurales décelées dans leur cerveau. Qui plus est, selon des études par IRM fonctionnelle (IRMf), le nombre de régions fonctionnelles du cerveau qui sont activées chez les patients atteints de SP pour l'exécution de tâches sollicitant la fonction cognitive est supérieur à la normale. On suppose que c'est de cette façon que le cerveau parvient à compenser le déficit lié aux anomalies structurales. Les personnes atteintes de SP consomment du cannabis pour différentes raisons, le plus souvent pour atténuer la douleur et la spasticité. Nos travaux antérieurs ont permis de déceler chez certains patients qui fument du cannabis un déficit cognitif additionnel, soit un ralentissement du traitement de l'information, qui a été mesuré à l'aide du test de substitution SDMT (Symbol-Digit-Modality Test). Nous nous proposons maintenant d'explorer de quelle façon l'inhalation de cannabis peut agir sur la fonction cognitive des patients et l'activation des régions fonctionnelles de leur cerveau (évaluée par IRMf) pendant qu'ils passent le SDMT. En fait, la présente étude vise à établir dans quelle mesure l'inhalation de cannabis modifie le mécanisme d'activation compensatoire observé chez les patients atteints de SP, si tant est qu'elle ait un effet quelconque sur ce mécanisme, et à caractériser le lien qui pourrait exister entre les effets négatifs présumés du cannabis et la fonction cérébrale. Il est dans l'intérêt des patients et des professionnels de la santé de connaître tous les effets positifs et négatifs du cannabis, afin qu'ils puissent prendre des décisions éclairées en ce qui concerne la prise en charge des symptômes de SP.

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

Université du Manitoba

155 593,55 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2015)

Impact de la comorbidité et des tendances séculaires sur les hospitalisations et la mortalité dans le contexte de la SP

La sclérose en plaques (SP) touche 70 000 Canadiens dont un grand nombre est aux prises avec d'autres maladies (maladies concomitantes) et envisage la possibilité d'une diminution de leur espérance de vie. Nous ne connaissons pas bien les liens entre la sclérose en plaques et les maladies concomitantes. À long terme, notre étude vise à faire la lumière sur les

interactions entre la SP et les maladies concomitantes afin de réduire la morbidité et la mortalité que pourrait entraîner la présence de plusieurs maladies chez les personnes atteintes de SP. Dans ce but, nous comparerons les taux d'hospitalisations et de survie de ces personnes à ceux de la population en général et mesurerons la fréquence et les raisons de ces hospitalisations ainsi que les causes de décès chez les personnes touchées par la SP. Nous nous intéresserons également à l'évolution dans le temps 1) des taux d'hospitalisations et de survie et 2) de l'impact des maladies concomitantes sur ces deux paramètres. Notre analyse sera basée sur les réclamations soumises aux instances administratives du ministère de la Santé de la province. Les données qui ressortiront de notre étude permettront aux cliniciens de donner l'heure juste aux patients quant au pronostic de la SP et aideront les décideurs dans l'élaboration de politiques en matière de santé. En outre, elles contribueront grandement à déterminer quelles sont les maladies concomitantes qui ont le plus d'impact sur les taux d'hospitalisations et de survie des personnes atteintes de SP, de sorte que nous puissions trouver des moyens d'atténuer cet impact.

Dr Neil Rector, Ph. D, C.Psych.

Institut de recherche Sunnybrook

263 305,30 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2015)

Étude comparative à répartition aléatoire sur les bienfaits supplémentifs de la thérapie cognitivo-comportementale et de l'exercice dans le traitement de la dépression et des troubles cognitifs chez les personnes atteintes de SP

La sclérose en plaques n'a pas que des répercussions physiques. En effet, la moitié au moins des personnes atteintes de SP présente des troubles dépressifs et des troubles cognitifs au cours de leur maladie. Alors que les troubles cognitifs peuvent se manifester en l'absence de dépression, celle-ci, par contre, peut aggraver un dysfonctionnement cognitif. Cela dit, on ignore toujours si le traitement de la dépression peut atténuer les troubles cognitifs. Cette question est au cœur de nos travaux. Certaines études ont montré que la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), qui n'entraîne aucun effet secondaire, était tout aussi efficace contre la dépression qu'un antidépresseur. D'autres travaux ont révélé que l'exercice était bénéfique dans le traitement des troubles de l'humeur et des troubles cognitifs. Nous nous proposons donc d'évaluer d'abord la TCC, ensuite l'exercice, puis la TCC combinée à l'exercice quant à leurs effets sur la dépression et les troubles neuropsychologiques chez les personnes atteintes de SP comparativement à un groupe témoin (en attente de traitement). Bien que nous nous attendions à ce que tous les types de traitements actifs soient efficaces contre la dépression et les troubles cognitifs, nous croyons que l'efficacité du programme combiné (TCC-exercice) sera supérieure à toute intervention qui ne ferait appel qu'à une seule méthode de traitement.

Dre Daria Trojan, M.D., MSc, B.A.

Université McGill

284 712,15 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2015)

Essai clinique comparatif à répartition aléatoire du traitement de l'apnée du sommeil par la ventilation en pression positive continue dans le contexte de la sclérose en plaques

Lors d'une étude récente subventionnée par la Société canadienne de la SP, nous avons pu établir que l'apnée obstructive du sommeil (AOS) était le trouble du sommeil le plus répandu chez les personnes atteintes de sclérose en plaques (SP). Selon nos observations, ce trouble est associé à une augmentation du niveau de fatigue chez ces personnes. Les données préliminaires obtenues auprès des participants à notre étude montrent que le traitement des troubles du sommeil (et surtout de l'AOS) peut atténuer sensiblement la fatigue et d'autres symptômes chez certaines personnes touchées par la SP. Il nous faut donc évaluer systématiquement l'effet du traitement de AOS dans le cadre d'une étude scientifique rigoureuse afin de nous assurer que ce traitement est efficace contre la fatigue et d'autres symptômes. La meilleure thérapie pour contrer l'apnée du sommeil dans la population en général est la ventilation en pression positive continue (VPPC). Ce traitement a été bien toléré par la plupart de nos patients atteints de SP qui l'ont essayé. Notre étude clinique comparative et à répartition aléatoire mettra à contribution des personnes atteintes de SP présentant une AOS. D'une durée de six mois, elle permettra d'évaluer les effets de la VPPC sur diverses variables, notamment la fatigue, la qualité du sommeil, la somnolence, la douleur, l'incapacité et la qualité de vie.

Dre Christina Wolfson, Ph. D.

Université McGill, Montréal

188 891,35 \$

(Du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2013)

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

La cause de la sclérose en plaques nous échappe toujours, malgré plus d'une centaine d'années de recherche. Nous avons toutefois dans notre mire des facteurs de risque intéressants tels que certains agents infectieux, le tabagisme et une carence en vitamine D due à un apport alimentaire insuffisant en cette vitamine et à une sous-exposition au soleil. Cela dit, les études effectuées jusqu'ici n'ont pas été suffisamment vastes pour révéler les

interactions de ces facteurs de risque potentiels. Or, une étude de grande envergure sur ces interactions est actuellement menée par une équipe de chercheurs de l'Europe et du Canada auprès de participants de cinq pays, présentant des facteurs de risque de SP différents. L'étude cas témoins internationale sur les facteurs environnementaux de la sclérose en plaques (EnvIMS) a été lancée en Norvège, en Italie, en Suède et en Serbie. La présente proposition concerne la participation du Canada à cette recherche effectuée dans cinq pays. Fait important à souligner, tous les chercheurs appliqueront la même méthodologie et utiliseront le même questionnaire pour collecter de l'information sur les infections contractées durant l'enfance, le tabagisme et l'apport en vitamine D provenant du régime alimentaire et de l'exposition au soleil. Le questionnaire a été adapté afin de s'assurer que les sources alimentaires de vitamine D soient appropriées pour chaque pays et que d'autres sujets tiennent compte des variables culturelles. Cette étude cas témoins est la plus vaste jamais entreprise sur les facteurs de risque de la SP.

SUBVENTIONS DE LA FONDATION

Dre Brenda Banwell, M.D., Hôpital pour enfants malades, Toronto

Dr Amit Bar-Or, M.D., Institut neurologique de Montréal, Montréal

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

Dr Douglas Arnold, M.D., Institut neurologique de Montréal, Montréal

Dre Ruth Ann Marrie, M.D., Ph. D., Université du Manitoba, Winnipeg

4 300 000 \$

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

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

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

En comparant les caractéristiques des enfants qui reçoivent un diagnostic de SP à celles des enfants qui se rétablissent complètement, nous espérons recueillir d'importantes

informations sur les causes de la SP. Par ailleurs, la capacité d'identifier les patients à risque de SP permettra non seulement d'instituer un traitement précoce qui pourra freiner les poussées, mais aussi de découvrir éventuellement des moyens de réduire ce risque.

Dr Mark Freedman, M.D., Institut de recherche de L'Hôpital d'Ottawa, Ottawa

Dr Harold Atkins, M.D., Institut de recherche de L'Hôpital d'Ottawa, Ottawa

2 419 701 \$

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

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

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

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

Dre Luanne Metz, M.D., Université de Calgary

4 047 255 \$

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

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

Les essais cliniques prennent du temps. C'est pourquoi les résultats ne sont pas attendus avant environ cinq ans. Il reste que la minocycline est prometteuse en tant que traitement potentiel contre la SP. Les résultats d'autres études seront également connus au cours des prochaines années. Tous ces travaux nous aideront à définir le rôle de la minocycline dans le cas de la SP. Les conclusions d'une étude menée récemment au Canada sur la minocycline combinée au Copaxone^{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 menées en Europe et à Calgary. La première porte sur l'association de ce médicament à Rebif^{md}, et l'autre vise à évaluer les propriétés neuroprotectrices de la minocycline sur la névrite optique.

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

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

Malgré l'apparition d'un épisode neurologique évocateur de la SP, il arrive parfois que les données ne soient pas suffisantes pour justifier un diagnostic ferme de sclérose en plaques, même si le neurologue ne trouve aucune autre explication aux symptômes du patient. On parlera alors de SP possible ou probable. L'ensemble de signes et de symptômes observés durant la période où le diagnostic de SP est soupçonné mais non confirmé est appelé

« syndrome clinique isolé » (SCI). On qualifie ce syndrome d'« isolé » parce que le patient n'a subi qu'un épisode neurologique au lieu d'épisodes répétés comme dans le cas de la SP. Pour établir le diagnostic de SP chez les personnes qui présentent un SCI, il faut du temps et un bon suivi. Un deuxième examen en IRM peut être effectué au bout de quelques mois. De 70 à 80 % des personnes présentant un SCI verront leur état évoluer vers la SP dans les deux années suivant l'apparition du syndrome : des changements seront mis en évidence par l'IRM ou un deuxième épisode de symptômes cliniques surviendra. Le risque de survenue d'un deuxième épisode neurologique après deux ans est beaucoup plus faible qu'au cours des deux premières années.

Dr Peter Stys, M.D., Université de Calgary

3 800 000 \$

Pathobiologie de la SP : interactions complexes entre la dégénérescence et l'inflammation

La sclérose en plaques (SP) est une maladie chronique caractérisée par l'inflammation et la dégénérescence cérébrales. Alors que nous ignorons toujours la cause première de la SP, il appert qu'un cercle vicieux de dégénérescence et de détérioration créé par des cellules inflammatoires entraîne des lésions et des incapacités chez les patients, et ce, malgré le recours aux meilleurs médicaments disponibles. Grâce aux examens pathobiologiques, nous savons depuis plus d'une centaine d'années que la SP détruit les fibres nerveuses, mais ce phénomène demeure inexpliqué. Notre étude portera sur les mécanismes moléculaires à l'origine des lésions permanentes des fibres nerveuses du cerveau et de la moelle épinière chez les personnes touchées par la SP. Nous tenterons aussi d'identifier les cellules immunitaires les plus impliquées dans la dissémination de cette détérioration cellulaire. Enfin, des études faisant appel à des techniques d'imagerie par résonance magnétique de pointe seront effectuées dans l'espoir de mieux comprendre les processus en cours aux tout premiers stades de la SP et d'être mieux en mesure de prévoir l'évolution des lésions cérébrales et l'installation d'incapacités permanentes éventuelles.

BOURSES DE PERFECTIONNEMENT DONALD PATY

Dre Shannon Dunn

Réseau universitaire de la santé

150 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2011 au 30 juin 2014)

Dr Bradley Kerr

Université de l'Alberta

150 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2015)

Dre Ruth Ann Marrie

Université du Manitoba

150 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2011 au 30 juin 2014)

Dre Shalina Ousman

Université de Calgary

150 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2015)

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

15 0 000 \$

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

BOURSES D'ÉTUDES POSTDOCTORALES

Dre Lindsay Berrigan

Travaux dirigés par le Dr John Fisk

Université de Dalhousie

39 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Impact de la maladie mentale sur la fonction cognitive et les résultats cliniques des personnes atteintes de SP

Dr Robert Brown

Travaux dirigés par le Dr Douglas Arnold

Université McGill

39 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Analyse longitudinale de la démyélinisation et de la remyélinisation dans le contexte de la sclérose en plaques

Dre Debra Fulton

Travaux dirigés par le Dr Alan Peterson

Université McGill

39 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Identification et validation des facteurs de transcription et de la coopérativité entre les facteurs de transcription qui régissent l'expression des gènes de la myéline dans l'oligodendrocyte

Dr Steve Gendron

Travaux dirigés par le Dr Alexandre Prat

Centre de recherche du Chum

39 000 \$

(Du 1^{er} juin 2012 au 30 juin 2013)

Rôle de l'intégrine alpha 8 bêta 1 et des sémaphorines/plexines dans un contexte de sclérose en plaques

Dr Jeffery Haines

Travaux dirigés par la Dre Patrizia Casaccia

École de médecine Mount Sinai

39 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Rôles de la n-cofiline de la LIM kinase et de la phosphatase slingshot dans les processus de myélinisation et de remyélinisation auxquels participent les oligodendrocytes

**Titulaire d'une bourse d'études postdoctorales décernée dans le cadre d'un partenariat entre le Fonds de la recherche en santé du Québec et la Société canadienne de la SP*

Dre Dong Han

Travaux dirigés par le Dr Timothy Kennedy

Université McGill

39 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Mécanismes régulateurs de la formation et du maintien de la myéline dans le SNC

Dre Sarah Haylock-Jacobs

Travaux dirigés par le Dr V. Wee Yong

Université de Calgary

39 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Expression et fonctions immunologiques des protéoglycanes à sulfate de chondroïtine dans les contextes de l'EAE et de la SP

Dre Soo Yuen Leong

Travaux dirigés par le Dr Jack Antel

Université McGill

39 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Caractérisation et analyse fonctionnelle des progéniteurs oligodendrocytaires prémyélinisants O4(+) du cerveau humain

Dr Sébastien Lévesque

Travaux dirigés par le Dr Steve Lacroix

Université Laval

39 000 \$

(Du 1^{er} avril 2012 au 30 mars 2013)

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

Dre Veronique Miron

Travaux dirigés par le Dr Charles French-Constant

Université d'Édimbourg

39 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Identification des maladies inflammatoires favorisant la myélinisation et la remyélinisation médiées par l'oligodendrocyte : implications pour la sclérose en plaques

Dre Lyndsay Murray

Travaux dirigés par le Dr Rashmi Kothary

Université d'Ottawa

39 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Régulation de la remyélinisation par les micro-ARN

Dre Laura Pilutti

Travaux dirigés par le Dr Robert Motti

Université de l'Illinois

39 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Accroissement de l'activité physique chez les personnes atteintes de sclérose en plaques

Dre Stacey Reinke

Travaux dirigés par les Drs Christopher Power et David Broadhurst

Université de l'Alberta

39 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Recours à la métabolomique dans l'identification des biomarqueurs du diagnostic et du pronostic de la sclérose en plaques et dans l'étude des mécanismes moléculaires de la SP

Dre Olga Rojas

Travaux dirigés par la Dre Jennifer Gommerman

Université de Toronto

39 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Évaluation de fonctions nouvellement découvertes de la cellule B effectrice dans l'EAE et la SP

Dre Dalia Rotstein

Travaux dirigés par la Dre Tanuja Chitnis

Hôpital Brigham and Women's

48 500 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Prédicteurs de la réponse au traitement chez les personnes atteintes de SP

Dr Scott Ryan

Travaux dirigés par le Dr Stuart Lipton

Institut de recherche médicale Sanford-Burnham

39 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

La myélinisation en tant que cible dans l'élaboration d'une stratégie thérapeutique contre la sclérose en plaques

**Titulaire de la bourse d'études postdoctorales Asad Wali de la Société canadienne de la SP*

Dre Afsaneh Shirani

Travaux dirigés par la Dre Helen Tremlett

Université de la Colombie-Britannique

48 500 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Changements temporels de la progression des incapacités et aspects démographiques de la sclérose en plaques

Dre Leslie Summers deLuca

Travaux dirigés par la Dre Susan Schwab

Faculté de médecine de l'Université de New York

39 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Régulation de la production de S1P dans le système nerveux central et rôle de la signalisation S1P dans la névroglie de Bergmann chez un modèle animal de la sclérose en plaques

Dr Kenrick Vassall

Travaux dirigés par le Dr George Harauz

Université de Guelph

39 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Analyse des transitions conformationelles de la protéine basique de la myéline

Dre Emilie Viel

Travaux dirigés par la Dre Nathalie Arbour

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

39 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Implication de l'interleukine-27 dans la sclérose en plaques : modulation des cellules T CD8 à mémoire humaines

BOURSES DE STAGIAIRE DE RECHERCHE

BOURSES DE STAGIAIRE DE RECHERCHE AU DOCTORAT

Nadine Akbar

Travaux dirigés par la Dre Brenda Banwell

Université de Toronto

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Mise en corrélation d'images obtenues par IRM avec des troubles cognitifs dans le contexte de la sclérose en plaques pédiatrique

Euan Allan

Travaux dirigés par le Dr Robin Yates

Université de Calgary

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Modulation de l'apprêtement des antigènes de la glycoprotéine myéline oligodendrocyte par l'altération de l'équilibre redox dans le phagosome

Bravina Balachandar

Travaux dirigés par la Dre Christine Till

Université York

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Entraînement de la mémoire opérationnelle de patients chez qui la SP s'est manifestée durant l'enfance : effets sur divers aspects de la fonction cognitive

Érik Bélanger

Travaux dirigés par le Dr Daniel Côté

Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard (CRULRG)

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Évaluation in vivo de lésions semblables à celles de la SP à l'aide de la microscopie non linéaire

Élodie Brison

Travaux dirigés par le Dr Pierre Talbot

INRS-Institut Armand-Frappier

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

D'une maladie respiratoire à une incapacité apparentée à celles de la SP : importance de la protéine de spicule dans le coronavirus respiratoire humain OC43

Zografos Caramanos

Travaux dirigés par le Dr Douglas Arnold

McGill University

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

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

Jacquelyn Cragg

Travaux dirigés par les Drs Matt Ramer et Jaimie Borisoff

Université de la Colombie-Britannique

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Plasticité et spasticité : cellule de Renshaw et modulation du réflexe spinal

**Titulaire de la bourse de stagiaire de recherche au doctorat Dr McIlroy de la Société canadienne de la SP*

Miguel De Avila

Travaux dirigés par le Dr George Harauz

Université de Guelph

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Interactions entre la protéine basique de la myéline et les domaines SH3

Marcio DePaula

Travaux dirigés par la Dre Guillermina Almazan

Université McGill

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Rôle de la voie de signalisation de l'IGF-1 dans le développement de l'oligodendrocyte, la myélinisation et la remyélinisation

Gregory Duncan

Travaux dirigés par le Dr Wolfram Tetzlaff

International Collaboration on Repair Discoveries (ICORD)

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Rôle de la remyélinisation dans la protection des axones démyélinisés contre la dégradation

Nicolas Guizard

Travaux dirigés par le Dr Louis Collins

Institut neurologique de Montréal

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Quantification et trajectoire de l'atrophie cérébrale chez les personnes atteintes de SP

Lamia Naouel Hachehouche

Travaux dirigés par le Dr Alexandre Prat

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

IL-26 et IL-26R dans un contexte de sclérose en plaques

**Titulaire d'une bourse d'études postdoctorales décernée dans le cadre d'un partenariat entre le Fonds de la recherche en santé du Québec et la Société canadienne de la SP*

Mohammad Karim

Travaux dirigés par les Drs Paul Gustafson et John Petkau

Université de la Colombie-Britannique

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Interférence de séries causales avec les données observationnelles sur la sclérose en plaques

**Titulaire d'une bourse de stagiaire de recherche au doctorat décernée dans le cadre d'un partenariat entre la Banque nationale Groupe financier et la Société canadienne de la SP*

Michael Keough

Travaux dirigés par le Dr Wee Yong

Université de Calgary

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Altération du microenvironnement à effet inhibiteur dans le but de promouvoir la maturation des oligodendrocytes et la remyélinisation

**Titulaire de la bourse d'études postdoctorales Waugh de la Société canadienne de la SP*

Catherine Larochelle

Travaux dirigés par le Dr Alexandre Prat

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Implication de la Mel-CAM dans l'activation des cellules endothéliales de la barrière hématoencéphalique et des lymphocytes ainsi que dans ses interactions avec ces cellules dans le contexte de la SP

Joshua Lee

Travaux dirigés par la Dre Dessa Sadovnick

Université de la Colombie-Britannique

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

La sclérose en plaques chez les personnes d'origine asiatique : déterminants génétiques environnementaux et épigénétiques de la diversité des profils cliniques et du degré de vulnérabilité

Ellen Meng-I Lu

Travaux dirigés par la Dre Helen Tremlett

Université de la Colombie-Britannique

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Troubles périnataux associés à la sclérose en plaques

Camille Olechowski

Travaux dirigés par le Dr Bradley Kerr

Université de l'Alberta

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Dysfonction des transporteurs du glutamate comme cause sous-jacente de la douleur neuropathique chez les personnes ayant la sclérose en plaques

Ryan O'Meara

Travaux dirigés par le Dr Rashmi Kothary

Institut de recherche de L'Hôpital d'Ottawa

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Rôle de la kinase liée aux intégrines dans le développement des oligodendrocytes

Natalia Pikor

Travaux dirigés par la Dre Jennifer Gommerman

Université de Toronto

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Analyse de la fonction immunitaire et des mutations génétiques dans les cas d'EAE chronique comparés aux cas d'EAE rémittente

Camille Pittet

Travaux dirigés par la Dre Nathalie Arbour

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Rôles immunorégulateurs possibles des ligands du PDCD1 dans le système nerveux central humain

Neda Razaz-Rahmati

Travaux dirigés par les Drs Helen Tremlett et Clyde Hertzman

Université de la Colombie-Britannique

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Enfants d'un parent atteint de SP : impact de la maladie chronique du parent sur les stades précoces du développement de l'enfant

Jean-François Richard

Travaux dirigés par le Dr Luc Vallières

Université Laval

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Mécanisme à l'origine du recrutement des leucocytes à la barrière hématoencéphalique

Li-Chun Wang

Travaux dirigés par la Dre Guillermina Almazan

Université McGill

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Rôle du gène CDO dans la régulation par la MAPK p38 alpha/bêta de la différenciation des oligodendrocytes et la myélinisation

Magdalena Wojtowicz

Travaux dirigés par le Dr John Fisk

Université de Dalhousie

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Corrélatés neuraux fonctionnels et structurels de la fonction cognitive chez les personnes atteintes de sclérose en plaques

Xiaojun Xie

Travaux dirigés par la Dre Vanessa Auld

Université de la Colombie-Britannique

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Caractérisation des intégrines dans les cellules gliales de Drosophila

Monan (Angela) Zhang

Travaux dirigés par la Dre Shannon Dunn

Université de Toronto

20 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Comprendre les différences entre les sexes observées dans un contexte de sclérose en plaques : rôle sexuellement dimorphique des récepteurs activés par les proliférateurs des peroxysomes (PPAR-alpha) dans l'atténuation de la réponse pathogène de la cellule T auxiliaire 1 (Th1) chez l'humain et chez la souris

Fei Zhao

Travaux dirigés par la Dre Shannon Dunn

Université de Toronto

20 000 \$

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

Rôle du PPAR-delta dans la limitation de l'action des cellules T facilitatrices pathogènes dans le contexte de l'EAE

**Titulaire d'une bourse de stagiaire de recherche au doctorat décernée dans le cadre d'un partenariat entre le Groupe Co-operators et la Société canadienne de la SP*

BOURSES DE STAGIAIRE DE RECHERCHE À LA MAÎTRISE EN SCIENCES

Emilie Chamma

Travaux dirigés par le Dr Daniel Côté

Université Laval

18 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Mesures de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et du degré d'activation in vivo des cellules endothéliales au moyen de la microscopie optique chez un modèle animal de sclérose en plaques

Paulina Drohomysky

Travaux dirigés par la Dre Shannon Dunn

Université de Toronto

18 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Évaluation du rôle du récepteur delta activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR α) dans la réponse microgliale des souris atteintes de l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE)

Camille Juzwik

Travaux dirigés par la Dre Alyson Fournier

Université McGill

18 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Influence des cellules immunitaires sur la viabilité la réparation et la morphologie des neurones dans le contexte de la SP

Antonia Kobert

Travaux dirigés par le Dr Amit Bar-Or

Université McGill

18 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Effets de facteurs solubles dérivés des HBEC sur la réponse cellulaire B associée à la SP

Magdalena Lysenko

Travaux dirigés par la Dre Christine Till

Université York

18 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Étude par l'IRM fonctionnelle de l'activation des réseaux reliés au contrôle exécutif chez les adolescents et les jeunes adultes atteints de sclérose en plaques)

**Titulaire de la bourse de stagiaire de recherche à la maîtrise en sciences Alistair Fraser de la Société canadienne de la SP*

Sarah Neil

Travaux dirigés par la Dre Jacqueline Quandt

Université de la Colombie-Britannique

Caractérisation des effets anti-inflammatoires du tempol sur un modèle animal de sclérose en plaques

18 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Alexandre Paré

Travaux dirigés par le Dr Steve Lacroix

Université Laval

18 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Rôle des cellules immunitaires productrices de neurotrophine chez un modèle animal de SP

Olivia Saint-Laurent

Travaux dirigés par le Dr Alexandre Prat

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

18 000 \$

(Du 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2013)

Caractérisation des changements survenant à la barrière hémato-encéphalique chez les souris atteintes de la forme cyclique de l'encéphalomyélite allergique expérimentale d'apparition spontanée
