

# VOICI LES FAITS

Instituts de recherche en  
santé du Canada  
Printemps 2015  
Volume 2, numéro 4

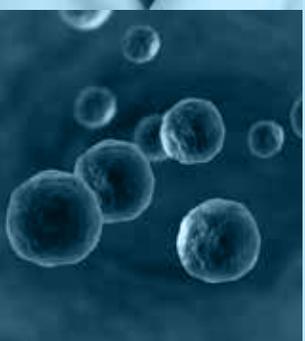
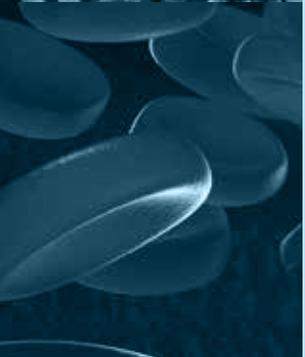


IRSC CIHR

## ÉPIGÉNÉTIQUE : QUAND LES GÈNES S'ACTIVENT OU SE DÉSACTIVENT

**Comment votre  
mode de vie et  
votre environnement  
interagissent avec  
vos gènes**





# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

Épigénétique : choisir l'aventure

## ARTICLES VEDETTES

Les traces des traumatismes : des chercheurs établissent des liens entre le suicide et la violence subie durant la petite enfance

Nouvelle frontière dans l'exploration pharmacologique : l'épigénétique fournit des cibles protéiques et des munitions chimiques dans la conception de puissants agents anticancéreux et anti-inflammatoires

Jusqu'à la souche : la compréhension de l'épigénétique des cellules souches sanguines laisse entrevoir de nouveaux traitements contre le cancer

## DES FAITS PROMETTEURS

Idées fertiles : l'alimentation du père pourrait influencer sur la santé de l'enfant

Un bon départ : l'effet de l'alimentation sur la santé de la mère et du nourrisson

Cartographier le paysage cellulaire : comprendre l'influence de l'épigénétique sur le cancer

## RENFORCER LA RECHERCHE EN SANTÉ

Le Consortium canadien de recherche en épigénétique, environnement et santé des IRSC

## RESTEZ À L'AFFÛT

À titre d'organisme du gouvernement du Canada chargé d'investir dans la recherche en santé, les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) aident à la création de données probantes qui permettent d'améliorer les traitements, la prévention et les diagnostics, et qui mènent à de nouveaux produits et services, ainsi qu'à un système de santé renforcé et axé sur le patient. Formés de 13 instituts reconnus à l'échelle internationale, les IRSC soutiennent des chercheurs et des stagiaires en santé dans tout le Canada. *Voici les faits* présente les investissements stratégiques des IRSC en mettant en lumière leur impact sur la recherche, les politiques et la prestation des soins. Chaque numéro renferme des articles de fond sur des résultats de recherche déjà appliqués, des profils de nouveaux projets prometteurs ainsi que des descriptions de priorités stratégiques des IRSC. Pour en savoir plus, rendez-vous au [www.irsc-cihr.gc.ca](http://www.irsc-cihr.gc.ca).

**Instituts de recherche en santé du Canada**  
160, rue Elgin, 9e étage  
Indice de l'adresse 4809A  
Ottawa (Ontario) K1A 0W9

Aussi accessible sur le Web en formats PDF et HTML  
© Sa Majesté la Reine du chef du Canada (2015)

ISSN 1927-2936

Les textes et les photos présentés dans ce magazine sont publiés avec l'autorisation des personnes concernées.

# NUMÉRO DU PRINTEMPS 2015 DE VOICI LES FAITS

## ÉPIGÉNÉTIQUE : CHOISIR L'AVENTURE

Le génome est souvent décrit comme un plan ou une recette, c'est-à-dire une série d'instructions détaillées pour créer un organisme vivant. Or, ces instructions ne sont pas si catégoriques; elles ressemblent plus à un forfait aventure à composer soi-même qu'à une série d'étapes à suivre dans un ordre déterminé. Bien que le code génétique soit essentiellement immuable, sa lecture et son interprétation peuvent changer.

L'épigénétique explore comment des facteurs environnementaux comme l'alimentation et le stress créent des changements à long terme dans l'expression génique. Les changements épigénétiques sont des marqueurs moléculaires qui se fixent au génome sans modifier l'ADN. Ces marqueurs servent de notes qui indiquent à une cellule de lire ou de ne pas lire tel gène. Un marqueur épigénétique peut déterminer quelles phrases du livre sont mises en évidence ou quelles pages sont ouvertes à un moment particulier.

Jusqu'à présent, les chercheurs se sont concentrés sur l'étude de quelques types de changements épigénétiques, notamment un processus appelé méthylation, par lequel de petites molécules appelées groupes méthyles se lient à l'ADN ou aux protéines qui l'enveloppent, pour ainsi modifier l'expression génique. Les chercheurs ne font que commencer à comprendre l'impact de ces changements sur la santé. Par exemple, des chercheurs sur le cancer tentent de déterminer le rôle possible de l'épigénétique dans l'activation et la désactivation des gènes pouvant transformer une cellule saine en cellule cancéreuse. D'autres chercheurs explorent l'impact possible du stress à des étapes cruciales du développement de l'enfant sur les risques de diverses maladies – de la dépression au diabète – plus tard dans la vie.

À titre d'organisme du gouvernement du Canada chargé d'investir dans la recherche en santé, les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) établissent des priorités stratégiques en réponse aux principaux défis touchant la santé et le système de santé. Dans le présent numéro de *Voici les faits*, nous présentons le Consortium canadien de recherche en épigénétique, environnement et santé (CCREES), une initiative phare visant à soutenir la recherche de pointe sur le rôle des interactions ADN-environnement dans la santé et la maladie. Les initiatives phares des IRSC mettent à profit les atouts de la recherche canadienne et nous aident à faire des investissements stratégiques dans des secteurs prometteurs de la recherche en santé.

La recherche soutenue par les IRSC présentée ici non seulement aide à mieux comprendre l'épigénétique, mais aussi à établir les fondements des progrès futurs dans le diagnostic et le traitement d'un large éventail de maladies. Voici ce dont traitent les articles :

- **UNE CONNAISSANCE ACCRUE DES LIENS ENTRE LES TRAUMATISMES DE L'ENFANCE ET LA SANTÉ MENTALE**
- **UNE NOUVELLE PISTE DE RECHERCHE DE MÉDICAMENTS CONTRE LE CANCER ET LES MALADIES INFLAMMATOIRES**
- **UNE MEILLEURE COMPRÉHENSION DES CELLULES SOUCHES SANGUINES ET DE LEUR RÔLE DANS LA LEUCÉMIE**

### GLOSSAIRE

**ADN** : Acronyme d'« acide désoxyribonucléique »; très longue molécule contenant de l'information biologique transmise d'une génération à l'autre dans tout organisme vivant; ce code dont la séquence est propre à chaque individu (sauf pour les vrais jumeaux) communique des instructions donnant forme aux structures et aux processus essentiels à la vie.

**CHROMATINE** : Complexe de molécules d'ADN enroulées autour de protéines à l'intérieur d'une cellule; cette structure condensée de protéines compose les chromosomes.

**CHROMOSOME** : Structure qui constitue une subdivision de l'ADN dans une cellule; le nombre de chromosomes varie selon les espèces (les humains possèdent deux jeux de 23 chromosomes, chacun hérité d'un des parents).

**ÉPIGÉNÉTIQUE** : Domaine scientifique explorant comment les facteurs environnementaux modifient durablement l'expression génique.

**ÉPIGÉNOMIQUE** : Étude de tous les changements épigénétiques dans un génome.

**EXPRESSION GÉNIQUE** : Les gènes ne sont pas toujours actifs; lorsqu'une cellule fabrique une protéine selon les instructions contenues dans un gène, les scientifiques parlent d'expression génique.

**GÈNE** : Segment d'une séquence d'ADN chargé d'une fonction spécifique; en général, un gène contient le code d'une protéine ayant un rôle défini dans le corps humain.

**GÉNÉTIQUE** : Étude des gènes et de leur fonctionnement.

**GÉNOME** : Terme employé pour désigner l'ensemble du matériel génétique d'un organisme; chez l'humain, le génome se compose de toute l'information génétique que renferment ses 23 paires de chromosomes. La **génomique** est l'étude de l'information contenue dans le génome.

**MÉTHYLATION** : Type de réaction chimique où une petite molécule, appelée groupe méthyle, se fixe à un brin d'ADN ou à une histone; ces changements chimiques constituent des modifications épigénétiques pouvant accroître ou atténuer l'activité d'un gène.

**SONDE CHIMIQUE** : Petite molécule conçue pour interagir avec une protéine particulière, de façon à ce que les chercheurs puissent mieux comprendre la fonction de cette protéine.

# LES TRACES DES TRAUMATISMES

## Des chercheurs établissent des liens entre le suicide et la violence subie durant la petite enfance

**Au milieu des années 2000, un chercheur canadien a montré que les expériences vécues par de jeunes rats pouvaient avoir des effets durables sur leur comportement. Le Dr Michael Meaney a constaté que les rats affichaient des comportements anxieux lorsqu'ils étaient privés de soins maternels attentifs, et que ces comportements étaient associés à des changements dans l'activité génique. Ces résultats ont ouvert une nouvelle piste de recherche pour le Dr Gustavo Turecki, chercheur financé par les IRSC à l'Institut universitaire en santé mentale Douglas.**

Le Dr Turecki s'est demandé s'il pourrait observer des résultats similaires chez l'humain. Sur des échantillons de tissus cérébraux obtenus de la Banque de cerveaux Douglas-Bell Canada, les Drs Turecki et Meaney ainsi qu'un troisième chercheur, le Dr Moshe Szyf, ont réussi à montrer pour la première fois que la violence subie durant l'enfance laissait des traces moléculaires dans le cerveau.

« L'expérience clinique nous révèle depuis longtemps que beaucoup de personnes ayant subi de la violence durant l'enfance peuvent avoir de la difficulté à gérer leurs émotions plus tard dans la vie », indique le Dr Turecki, qui dirige une équipe multidisciplinaire au Groupe McGill d'études sur le suicide (GMES). « En revanche, les mécanismes moléculaires qui mènent à des effets durables sur le comportement, y compris au suicide, sont encore mal connus. »

Le Dr Turecki contribue maintenant à élucider ces mécanismes dans le cadre de cette nouvelle discipline qu'est l'épigénétique.

« Nous sommes tous nés avec un code génétique immuable », explique le Dr Turecki. « L'épigénétique est la science qui étudie la régulation du génome, c'est-à-dire sa façon de s'adapter aux stimuli et de décider quels processus activer et désactiver. Les cellules du foie et du cerveau d'un individu partagent le même ADN, mais elles fonctionnent différemment parce que certains gènes sont actifs tandis que d'autres ne le sont pas. »

Il compare le code génétique à un livre contenant de nombreux chapitres pouvant être lus sélectivement. « Lorsque vous lisez le chapitre 10, cela ne veut pas dire qu'il n'y a rien d'écrit au chapitre 1. L'épigénétique détermine quelles pages sont ouvertes et à quels moments, et quelles phrases sont mises en évidence. »

En 2009, avec le financement des Instituts de recherche en santé du Canada, les Drs Turecki, Meaney et Szyf ont montré que les individus ayant subi de la violence durant l'enfance affichaient des marques épigénétiques différentes sur l'ADN au niveau de l'hippocampe, une partie du



cerveau ayant un rôle dans la formation des souvenirs<sup>1</sup>.

« Le projet a suscité une grande fébrilité », se rappelle le Dr Naguib Mechawar, qui mettait sur pied son propre laboratoire au GMES à l'époque. « L'étude a été très médiatisée. »

Parallèlement à leur travail en laboratoire pour détecter les traces de violence dans le cerveau des victimes de suicide, les chercheurs ont procédé à des entretiens structurés avec les membres des familles afin de reconstituer le passé des victimes. La compréhension de l'ampleur et de la nature de la violence ou de la négligence aide les chercheurs à interpréter les changements moléculaires dans le cerveau.

« Depuis des années, les études épidémiologiques nous disent que les expériences négatives et la position sociale peuvent influencer sur les taux de morbidité (maladie) et de mortalité », explique la Dre Stephanie Lloyd, anthropologue associée à l'équipe. « En fin de compte, la recherche [en épigénétique] vise à en finir avec le vieux débat qui oppose nature et culture pour faire place à une coproduction où la nature et la culture s'échangent constamment de l'information. »

Les conclusions de la fameuse étude de 2009 portaient sur une variante du récepteur NR3C1, qui joue un rôle dans la réponse du cerveau au stress. L'équipe du Dr Turecki a détecté moins de copies du récepteur dans le cerveau des victimes de suicide qui avaient

## Les faits à l'œuvre

**Codirigée par les Drs Mechawar et Turecki, et essentielle aux recherches du GMES, la Banque de cerveaux Douglas-Bell Canada contient des échantillons provenant de milliers de cerveaux humains. Connue pour se spécialiser dans le suicide, cette banque distribue chaque année quelque 1 000 échantillons de tissus cérébraux à des chercheurs du Canada et du monde entier. Plus d'une vingtaine d'articles scientifiques découlant de la recherche sur ces tissus sont publiés annuellement.**

subi de la violence durant l'enfance. Cela laisse supposer que les événements survenant à un jeune âge peuvent influencer sur les gènes de façon à augmenter les risques de détresse émotionnelle plus tard dans la vie.

L'étude a corroboré les résultats de travaux antérieurs sur des animaux et a incité l'équipe à étendre ses recherches à tout le génome. En 2012, les chercheurs ont découvert que les traumatismes subis au début de la vie modifiaient la méthylation de l'ADN – un type de réaction chimique agissant sur la régulation des gènes – dans plusieurs gènes<sup>2</sup>.

Sans ces échantillons, le Dr Turecki et ses collègues ne pourraient étudier les changements épigénétiques dans les tissus cérébraux. La banque comporte toutefois certaines limites. Ainsi, par leurs recherches sur les rats, les Drs Meaney et Szyf ont montré que les expériences du début de la vie pouvaient façonner le cerveau, et que certains



« L'épigénétique détermine quelles pages sont ouvertes et à quels moments, et quelles phrases sont mises en évidence. »

effets pouvaient même être inversés. Cependant, des études similaires ne sont pas possibles sur des humains. « On peut manipuler des animaux et les exposer à différentes conditions, explique le Dr Turecki, mais il est évidemment impossible d'exposer et soustraire des personnes à des situations de violence pour ensuite observer les différences. »

Un autre défi consiste à comprendre le cerveau des « victimes résilientes », c'est-à-dire celles qui ont été traumatisées durant l'enfance sans se suicider plus tard. La banque manque aussi d'échantillons témoins provenant de sujets ne souffrant pas de troubles neurologiques.

« Cela rend difficile d'examiner ces questions de manière aussi approfondie que nous le voudrions », note le Dr Mechawar. « Bien que nous soyons emballés par nos résultats, nous connaissons les limites de notre étude et nous essayons de ne pas généraliser nos conclusions. »

La Dre Lloyd souligne que le GMES reste prudent dans l'interprétation de ses conclusions. « Si nous affirmons que le suicide découle de la méthylation, cela réduit le suicide à une conséquence de la violence subie durant la petite enfance, ce que personne au GMES n'oserait prétendre, selon moi. »

La compréhension accrue des changements épigénétiques pourrait mener un jour à de meilleurs traitements et interventions pour les personnes à risque de suicide. D'ici là, le Dr Turecki s'efforce de maintenir un lien entre son travail en laboratoire et les besoins des personnes vivant avec la dépression. Au début de

sa carrière, il a réalisé qu'il voulait combiner la recherche avec le travail de psychiatre.

« Si je n'avais pas de contact avec les patients, je devenais plus détaché des problèmes », fait-il valoir. « L'expérience clinique m'a aidé à développer mes connaissances et à générer des hypothèses. »

À l'Institut Douglas, il suit environ 250 patients qui lui arrivent souvent avec une dépression que les médecins de famille sont impuissants à traiter.

« Chaque personne possède sa propre histoire. On ne réussit pas toujours à aider les gens, mais quand on y arrive, c'est extrêmement gratifiant. C'est ce qui me motive à continuer. »

1 McGowan, P.O., et coll. « Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse », *Nature Neuroscience*, vol. 12, no 3, 2009, p. 342-348. doi : 10.1038/nn.2270.

2 Labonté, B., et coll. « Genome-wide Epigenetic Regulation by Early-Life Trauma », *Archives of General Psychiatry*, vol. 69, no 7, 2012, p. 722-731. doi : 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2287.

## RESSOURCES COMPLÉMENTAIRES

Groupe McGill d'études sur le suicide  
<http://mgss.ca/> [en anglais seulement]

Banque de cerveaux Douglas-Bell Canada  
<http://www.douglas.qc.ca/page/brain-bank?locale=fr>

Gustavo Turecki: Childhood abuse affects the brain. Have you heard of epigenetics?  
<http://podcasts.mcgill.ca/health-2/gustavo-turecki-childhood-abuse-affects-the-brain-have-you-heard-of-epigenetics-en/> [en anglais seulement]

Vidéo avec le Dr Turecki  
<https://www.youtube.com/watch?v=OfxZgKZAxD8>

# NOUVELLE FRONTIÈRE DANS L'EXPLORATION PHARMACOLOGIQUE

L'épigénétique fournit des cibles protéiques et des munitions chimiques dans la conception de puissants agents anticancéreux et anti-inflammatoires

Dans son bureau de l'Université de Toronto, la Dre Cheryl Arrowsmith ouvre une image multicolore complexe sur son écran d'ordinateur. Il pourrait tout aussi bien s'agir d'une œuvre d'art moderne : lignes bleues qui s'articulent autour de cercles rouges sur fond de globes multicolores. Pour la Dre Arrowsmith, spécialiste en biologie structurale, l'image représente une nouvelle frontière largement inexplorée en pharmacologie.

Ces taches de couleur illustrent en fait une protéine qui détermine si certains gènes sont activés ou désactivés, et que la Dre Arrowsmith appelle protéine épigénétique. L'image représente aussi une nouvelle sonde chimique mise au point par son laboratoire et minutieusement conçue pour épouser parfaitement la structure de cette protéine.

Le laboratoire de la Dre Arrowsmith fait partie d'un réseau de recherche qui prépare le terrain pour la création de médicaments à cible épigénétique en vue de traiter tout un éventail de maladies allant du cancer aux maladies inflammatoires<sup>1</sup>.

« Il existe tellement de données sur l'importance des protéines épigénétiques dans la maladie et leur potentiel comme cibles pharmacologiques que nous croyons que la meilleure stratégie d'exploration est de créer des sondes chimiques et de les utiliser sur le plus grand nombre possible de modèles de maladie », explique la Dre Arrowsmith. Elle est d'ailleurs tellement passionnée par l'épigénétique que son équipe fabrique des sondes chimiques en « libre accès », qu'elle met à la disposition du monde entier pour l'étude de modèles de

maladie sans imposer de droits de licence ni de restrictions à leur utilisation.

Au cours de la dernière décennie, l'épigénétique s'est imposée comme la nouvelle frontière dans l'exploration du fonctionnement – et du dysfonctionnement – des cellules<sup>2</sup>. Nous savons que chacune des cellules du corps contient exactement les mêmes gènes, mais le corps se compose de différents types de cellules. Cela soulève donc la question suivante : comment des cellules renfermant toutes les mêmes instructions peuvent-elles développer des fonctions différentes?

« C'est à cause des protéines épigénétiques », répond la Dre Arrowsmith.

Ce groupe de quelques centaines de protéines agit comme un régulateur qui décide quels gènes sont actifs dans une cellule durant son développement. Cela détermine, par exemple, si une certaine cellule évoluera en cellule hépatique produisant des enzymes digestives, ou encore en cellule cutanée protectrice.

Le développement des connaissances en épigénétique a suscité un grand intérêt dans

## Sondes chimiques

**La recherche de la Dre Arrowsmith comporte d'abord l'utilisation des techniques de radiocristallographie et de résonance magnétique nucléaire (RMN) pour déterminer la structure tridimensionnelle exacte d'une protéine épigénétique. Les membres de l'équipe repèrent ensuite des zones cibles où une petite molécule pourrait se lier solidement à la protéine. En collaboration avec des chimistes du milieu universitaire et de l'industrie pharmaceutique, le groupe trouve alors une petite molécule, la sonde chimique, qui se liera efficacement et durablement à la protéine pour ralentir ou accélérer son action.**

le milieu médical, car si les gènes sont difficilement modifiables, ce n'est pas le cas des protéines épigénétiques. Leur action est réversible, ce qui en fait d'excellentes cibles pharmacologiques potentielles.

« L'application de sondes chimiques à des [protéines] épigénétiques représente la nouvelle frontière en chimie thérapeutique », affirme le Dr Colby Zaph de l'Université de la Colombie-Britannique, un des collaborateurs de la Dre Arrowsmith financés par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC).

En 2013, aux États-Unis, l'usage de quatre thérapies épigénétiques sur des patients était approuvé, toutes contre le cancer, et plus d'une douzaine font actuellement l'objet d'essais cliniques<sup>3</sup>.

« Je crois qu'il s'agit seulement de la pointe de l'iceberg », estime la Dre Arrowsmith.

Cependant, les chercheurs pharmaceutiques notent que ce qui retarde la création de ces nouveaux médicaments est la découverte des petites molécules – les sondes chimiques – qui peuvent modifier le comportement d'une protéine épigénétique<sup>4</sup>. Or, c'est justement dans ce domaine où le laboratoire de la Dre Arrowsmith est un chef de file mondial.

Dans un récent article paru dans *Proceedings of the National Academy of Sciences*, la Dre Arrowsmith et ses collègues de Pfizer ont décrit le processus laborieux de leur découverte de la première sonde chimique pouvant inhiber une protéine épigénétique appelée SETD7<sup>5</sup>. Cette protéine joue un rôle important dans la régulation de la taille et de la croissance des tissus, qui devient chaotique dans les tumeurs cancéreuses.

L'équipe de la Dre Arrowsmith, qui inclut plus d'une douzaine de collaborateurs, a révélé qu'une sonde

nommée (R)-PFI-2 pouvait se lier à la protéine et inhiber sa fonction. Ils ont aussi montré que la sonde pouvait facilement pénétrer dans les cellules, caractéristique essentielle à tout médicament potentiel.

« Les chercheurs désireux de comprendre la régulation épigénétique et les sociétés pharmaceutiques intéressées par la SETD7 comme cible pharmacologique vont se précipiter sur les résultats de ces travaux », affirme le Dr Stephen Burley, directeur de la Protein Data Bank, à l'Université Rutgers au New Jersey.

La recherche a été réalisée dans le cadre du Consortium de génomique structurale (CGS), une collaboration d'un genre unique entre des chercheurs du milieu universitaire et de l'industrie pharmaceutique

### Les faits à l'œuvre : À l'aube de nouveaux traitements pharmacologiques contre les MII

**Dans le cadre de ses projets de recherche actuels financés par les IRSC, la Dre Arrowsmith montre le potentiel énorme des médicaments épigénétiques pour la création de nouveaux traitements contre les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) et différents cancers, maladies reconnues pour leur degré élevé de dérèglement épigénétique.**

**Dans une étude récemment publiée, le Dr Zaph a montré qu'une sonde chimique conçue au laboratoire de la Dre Arrowsmith pouvait bloquer l'activité d'une protéine épigénétique et ainsi inhiber la capacité des cellules immunitaires de déclencher l'inflammation<sup>6</sup>.**

« Cette sonde nous a permis d'élucider les mécanismes complexes par lesquels la protéine épigénétique agit comme régulateur de l'expression génique et de la différenciation cellulaire », note le Dr Zaph, en soulignant que la protéine est aussi active dans les cellules immunitaires humaines.



qui fonctionne selon les principes du libre accès. Dans ce partenariat, le CGS détermine les structures tridimensionnelles des protéines et l'industrie aide à concevoir des sondes chimiques agissant comme des médicaments – leurs travaux étant mis à l'entière disposition du milieu de la recherche biomédicale afin d'accélérer le rythme des découvertes.

« Les sociétés nous donnent accès à des répertoires de milliers de molécules à effet thérapeutique que nous pouvons utiliser dans nos analyses pour déterminer celles permettant d'inhiber une protéine particulière », explique la Dre Arrowsmith, chercheuse principale de la section de Toronto du CGS. Des chercheurs expérimentés de l'industrie travaillent ensuite à optimiser les molécules prometteuses en fonction de la correspondance de substances chimiques à la structure tridimensionnelle des protéines. « Cette collaboration a mené à la conception de 27 sondes chimiques maintenant accessibles à la communauté scientifique. »

La Dre Arrowsmith admet que le rythme des découvertes auquel on s'attend de son laboratoire, une des pierres angulaires du CGS, peut paraître affolant.

« Nous devons percer l'énigme d'un certain nombre de structures chaque trimestre, et notre but est de concevoir une dizaine de nouvelles sondes chimiques chaque année », indique-t-elle. Mais le fait de savoir que chaque image insolite en 3D sur son écran d'ordinateur représente peut-être la composante d'un nouveau traitement constitue une puissante motivation.

« C'est vraiment stimulant », confie la Dre Arrowsmith. « En plus de faire avancer nos propres recherches, j'ai le sentiment que nous stimulons les recherches des autres et la découverte de médicaments. »

1 Burridge, S. « Target watch: Drugging the epigenome », *Nature Reviews: Drug Discovery*, vol. 12, 2013, p. 92-93. doi : 10.1038/nrd3943.

2 Arrowsmith, C., et coll. « Epigenetic protein families: a new frontier for drug discovery », *Nature Reviews: Drug Discovery*, vol. 11, 2012, p. 384-400. doi : 10.1038/nrd3674.

3 DeWaskin, V.A., et R.P. Million. « The epigenetics pipeline », *Nature Reviews: Drug Discovery*, vol. 12, 2013, p. 661-662. doi : 10.1038/nrd4091.

4 Campbell, R., et P. Tummino. « Cancer epigenetics drug discovery and development: the challenge of hitting the mark », *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 124, no 1, 2014, p. 64-69. doi : 10.1172/JCI71605.

5 Baryste-Lovejoy, D., et coll. « (R)-PFI-2 is a potent and selective inhibitor of SETD7 methyltransferase activity in cells », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 111, no 35, 2014, p. 12853-12858. doi : 10.1073/pnas.1407358111.

6 Antignano, F., et coll. « Methyltransferase G9A regulates T cell differentiation during murine intestinal inflammation », *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 124, no 5, 2014, p. 1945-1955. doi : 10.1172/JCI69592.

## Consortium de génomique structurale (CGS)

**Le CGS est un partenariat public-privé à but non lucratif qui soutient la découverte de nouveaux médicaments par la détermination des structures tridimensionnelles de protéines d'intérêt pour la médecine. Avec plus de 200 chercheurs basés dans des laboratoires à Toronto, au Canada, et à Oxford, en Angleterre, le CGS est la principale source d'information dans le monde sur la structure de protéines importantes dans la mise au point de nouveaux traitements contre le cancer, le diabète, l'obésité, les maladies inflammatoires et les troubles psychiatriques. Neuf sociétés pharmaceutiques et des partenaires publics, dont les IRSC, financent ce consortium. Tous les produits des travaux du CGS, y compris les sondes chimiques, sont mis à la disposition du public sans restrictions quant à leur utilisation.**

### RESSOURCES COMPLÉMENTAIRES

Consortium de génomique structurale : <http://www.thesgc.org/> [en anglais seulement]

Équipe du laboratoire de la Dre Cheryl Arrowsmith : <http://nmr.uhnres.utoronto.ca/arrowsmith/> [en anglais seulement]

Vidéo avec la Dre Arrowsmith  
<https://www.youtube.com/watch?v=RgTBFOkYXPQ>

# JUSQU'À LA SOUCHE

## La compréhension de l'épigénétique des cellules souches sanguines laisse entrevoir de nouveaux traitements contre le cancer

**Depuis 30 ans, le Dr John Dick, spécialiste du sang, ouvre de nouvelles voies dans la création d'un arbre généalogique illustrant le processus de maturation de nos cellules sanguines. Chaque jour, notre corps produit environ mille milliards de nouvelles cellules sanguines matures. Chacune provient d'une cellule souche hématopoïétique (qui produit le sang) de la moelle osseuse pouvant évoluer en une dizaine de sous-types de globules blancs et rouges<sup>1</sup>.**

« La compréhension du développement des cellules sanguines normales est essentielle pour exploiter le pouvoir régénérateur potentiel du tissu hématopoïétique normal et élucider quand et comment les cellules sanguines deviennent cancéreuses », explique le Dr Dick, chercheur principal au Centre de cancérologie Princess Margaret de Toronto.

Après des années à recenser les différences entre les cellules sanguines sur le plan de leurs profils génétiques et de leurs caractéristiques superficielles, le laboratoire du Dr Dick est aujourd'hui un chef de file dans la description des changements épigénétiques en cause lorsqu'une cellule souche sanguine saine devient une cellule mature d'un certain type, ou lorsqu'une cellule normale se transforme en cellule leucémique. Les changements épigénétiques font en sorte d'activer ou de désactiver des gènes sans modifier la séquence d'ADN.

Tout cancer, qu'il s'agisse de la leucémie ou du cancer du poumon, regroupe une combinaison de cellules qui varient sur le plan de leur capacité à stimuler la croissance des tumeurs à long terme et de

leur résistance aux traitements<sup>2</sup>.

« Nous avons montré que toutes les cellules cancéreuses ne sont pas égales. Certaines, notamment dans la leucémie, sont plus aptes à faire durer le cancer. Elles possèdent des propriétés de cellules souches », note le Dr Dick.

En 1994, les chercheurs du laboratoire du Dr Dick ont été les premiers à isoler des cellules souches cancéreuses dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA); ils ont depuis montré que ces cellules sont essentielles à la compréhension du déclenchement et du traitement efficace des cancers du sang<sup>3</sup>. En fait, la recherche du Dr Dick a révélé que seules les cellules cancéreuses de ce sous-groupe restreint peuvent causer la leucémie lorsque greffées dans des souris.

Les cellules souches représentent environ une cellule leucémique sur mille, mais elles jouent un rôle déterminant dans la récurrence des cancers. La chimiothérapie cible les cellules qui se divisent rapidement, mais les cellules souches cancéreuses peuvent demeurer en état de latence et survivre aux traitements.

### Fabrication des cellules sanguines

Nous pensons généralement que le sang se compose de deux types de cellules, les globules blancs et les globules rouges. Or, il existe plus d'une douzaine de stades de développement des cellules sanguines jusqu'à leur maturité. Toutes ces différentes cellules sont issues des cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans la moelle osseuse. Dans ses travaux, le Dr Dick cherche principalement à savoir comment les facteurs génétiques et épigénétiques influent sur le développement des CSH pour les amener à se différencier et à former un type ou un autre de cellules sanguines, ou à se transformer en cellules leucémiques.

## Les faits à l'œuvre

Le Dr Dick et les chercheurs de son laboratoire contribuent déjà à montrer qu'il est possible de cibler directement la régulation épigénétique des propriétés de cellules souches de certains types de cellules cancéreuses<sup>5</sup>.

Tout comme pour la leucémie, les tumeurs colorectales comportent des cellules souches, dont la présence a été signalée pour la première fois par l'équipe du Dr Dick en 2007. Dans une étude récente, le Dr Dick et une équipe de chercheurs canadiens ont réussi à bloquer l'action d'une protéine épigénétique clé appelée BMI-1, essentielle au renouvellement des cellules souches cancéreuses. Ainsi, en ciblant cette protéine importante dotée de propriétés de cellules souches, ils ont pu en prévenir le renouvellement et stopper la croissance de cancers du côlon greffés dans des souris<sup>6</sup>.

Le Dr Dick explore maintenant les caractéristiques d'ordre épigénétique qui confèrent aux cellules souches cancéreuses et aux CSH leurs propriétés. Ces cellules ont la capacité particulière de se renouveler, c'est-à-dire de se diviser pour former des cellules souches filles, mais elles peuvent aussi évoluer vers la maturité pour devenir n'importe quel type de cellules sanguines. En comprenant les caractéristiques propres aux cellules souches, les chercheurs pourraient être en mesure de cibler directement ces cellules avec des traitements améliorés contre le cancer<sup>4</sup>.

« En ciblant les mécanismes épigénétiques, nous pourrions être en mesure de modifier la sensibilité des caractéristiques générales des cellules souches cancéreuses afin de les rendre plus réceptives aux traitements visant à provoquer directement la mort cellulaire », explique le Dr Ola Hermanson, neuroscientifique à l'Institut Karolinska, en Suède, et l'un des collègues chercheurs en épigénétique du Dr Dick. La recherche du Dr Hermanson est axée sur la régulation épigénétique des cellules souches nerveuses et leur lien avec les cancers du cerveau.

Dans une autre étude récente, le Dr Dick et une équipe de collaborateurs ont constaté que l'importance de la présence de cellules aux propriétés de cellules souches chez un patient atteint de LMA pouvait aider à prédire sa réaction aux traitements et ses chances générales de survie<sup>7</sup>.

Les chercheurs ont examiné les échantillons sanguins de 16 patients atteints de LMA dans des hôpitaux torontois et se sont servis du degré d'expression, ou d'activité, des gènes qui confèrent leurs propriétés aux cellules souches comme mesure de l'activité des

cellules souches leucémiques. Les résultats ont depuis été vérifiés dans des recherches encore non publiées sur plus de 1 000 patients atteints de LMA partout dans le monde.

« Ce que nous essayons maintenant de comprendre est le rôle joué par l'épigénétique », indique le Dr Dick pour décrire ses recherches actuelles avec des collègues japonais de l'Université de Tokyo, dans le cadre d'un projet financé par les IRSC visant à créer un guide épigénétique des cellules sanguines saines et de la leucémie.

1 Doulatov, S., et coll. « Hematopoiesis: A Human Perspective », *Cell Stem Cell*, vol. 10, no 2, 2012, p. 120-136. doi : 10.1016/j.stem.2012.01.006.

2 Kreso, A., et J. Dick. « Evolution of the Cancer Stem Cell Model », *Cell Stem Cell*, vol. 14, no 3, 2014, p. 275-291. doi : <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2014.02.006>.

3 Dick, J.E. « Tumor Archaeology: Tracking Leukemic Evolution to Its Origins », *Science Translational Medicine*, vol. 6, no 23, 2014, p. 238. doi : 10.1126/scitranslmed.3009168.

4 Castelo-Branco, G., et A. Bannister. « The epigenetics of cancer: from non-coding RNAs to chromatin and beyond », *Briefings in Functional Genomics*, vol. 12, no 3, 2013, p. 161-163. doi : 10.1093/bfpg/elt020.

5 Kreso, A., et coll. « Variable Clonal Repopulation Dynamics Influence Chemotherapy Response in Colorectal Cancer », *Science*, vol. 339, no 6119, 2013, p. 543-548. doi : 10.1126/science.1227670.

6 Kreso, A., et coll. « Self-renewal as a therapeutic target in human colorectal cancer », *Nature Medicine*, vol. 20, no 1, 2014, p. 29-36. doi : 10.1038/nm.3418.

7 Eppert, K., et coll. « Stem cell gene expression programs influence clinical outcome in human leukemia », *Nature Medicine*, vol. 17, no 9, 2011, p. 1086-1093. doi : 10.1038/nm.2415.

## RESSOURCES COMPLÉMENTAIRES

Page d'accueil du laboratoire du Dr Dick : <http://www.jdstemcellresearch.ca/> [en anglais seulement]

Institut de recherche sur les cellules souches et le cancer : <http://sccri.mcmaster.ca/> [en anglais seulement]

Qu'est-ce qu'une cellule souche cancéreuse? Narration par le Dr John Dick : <http://vimeo.com/109846660> [en anglais seulement]

# IDÉES FERTILES

## L'alimentation du père pourrait influencer sur la santé de l'enfant

**Les chercheurs soupçonnent que l'information génétique contenue dans les spermatozoïdes pourrait être liée à certains troubles du développement. Les marqueurs épigénétiques sont des groupes chimiques qui se fixent à l'ADN et aux protéines connexes et qui peuvent activer ou désactiver les gènes à des moments clés du développement humain. Cette régulation génique joue un rôle important dans le développement des spermatozoïdes et dans la façon dont ils enveloppent l'ADN afin de pouvoir fertiliser l'ovule en toute sécurité. Les modifications de l'information épigénétique peuvent avoir des conséquences sur la santé des enfants qui naîtront. « J'essaie de découvrir comment des facteurs environnementaux externes comme l'alimentation et la pollution laissent leur empreinte dans l'information épigénétique des spermatozoïdes », explique la Dre Sarah Kimmins, de l'Université McGill. « Nous espérons ainsi trouver des moyens de faire en sorte que l'épigénome transmis par les spermatozoïdes soit sain afin de réduire la maladie. »**

**Recherche :** Les femmes enceintes sont depuis longtemps encouragées à consommer des légumes verts feuillus, riches en acide folique (ou vitamine B9), pour prévenir les anomalies congénitales. Soutenue par une subvention de huit ans des IRSC et par Génome Québec, la Dre Kimmins a aussi montré qu'une alimentation déficiente en acide folique avait un effet négatif sur l'épigénome des spermatozoïdes de souris. « Il s'agissait de la première étude à montrer le rôle de l'alimentation du père dans la prévention des anomalies congénitales et la santé future de l'enfant, rôle peut-être tout aussi important que chez la mère », précise-t-elle. L'équipe de recherche tente maintenant de savoir si les changements épigénétiques négatifs dans les spermatozoïdes sont réversibles. Enfin, l'équipe vérifiera si les conclusions tirées avec les souris sont applicables aux hommes. Il faut trois mois aux hommes pour produire des spermatozoïdes matures, note la Dre Kimmins, ce qui peut offrir une brève occasion d'introduire des changements au mode de vie. « C'est la grande question : si un homme commence à bien s'alimenter, peut-il corriger les effets de mauvaises habitudes de vie antérieures et les erreurs épigénétiques inscrites dans ses spermatozoïdes? »

### Source

Lambrot, R., et coll. « Low paternal dietary folate alters the mouse sperm epigenome and is associated with negative pregnancy outcomes », *Nature Communications*, vol. 4, no 2889, 2013.



# UN BON DÉPART

## L'effet de l'alimentation sur la santé de la mère et du nourrisson

**L'alimentation d'une femme durant sa grossesse peut interagir avec ses gènes pour influencer sur la résistance de son enfant à des affections comme l'obésité, le prédiabète, les allergies et l'asthme. Cependant, les effets épigénétiques – tels que l'influence de facteurs externes comme l'alimentation sur les gènes – sont encore mal compris. De plus, ce que les nourrissons ingèrent peut aussi les rendre vulnérables à des problèmes de santé. La Dre Stephanie Atkinson de l'Université McMaster et ses collègues cherchent des moyens de donner aux bébés le meilleur départ possible dans la vie et d'améliorer la santé des mères durant la grossesse et la période postnatale.**

**Recherche :** La Dre Atkinson et ses collègues intègrent les données de quatre études de cohorte de naissance en cours – qui suivent des enfants à partir de leur naissance – dans le but de mieux comprendre la relation entre la santé et l'alimentation de la mère et du nourrisson. Les membres de l'équipe ayant de l'expérience en génétique vérifieront si l'alimentation initiale interagit avec des variantes génétiques pour lancer un nourrisson sur la trajectoire de l'obésité, des allergies, de l'asthme ou d'autres risques pour la santé. « Cette manière de procéder nous donne accès à un échantillon plus vaste et représentatif de la diversité de la population canadienne (Caucasiens, Asiatiques du sud, Autochtones) à partir duquel nous pouvons explorer des variations génétiques et géographiques », explique la Dre Atkinson. « Ce projet découle des investissements des IRSC et d'autres bailleurs de fonds dans les études de base originales et nous permet d'accroître la valeur des données déjà recueillies. » Le regroupement des études de cohorte représente 5 000 couples mère-nourrisson. Les chercheurs disposeront bientôt d'observations initiales sur les habitudes alimentaires et l'apport nutritionnel des mères, et sur le lien entre ces habitudes et la santé maternelle, y compris la rétention du poids gagné durant la grossesse et le diabète gestationnel.

### Sources

Subbarao, P., et coll. « Asthma: epidemiology, etiology and risk factors », *Journal de l'Association médicale canadienne*, vol. 181, no 9, 2009, p. E181–E190.

Morrison, K.M., et coll. « Family atherosclerosis monitoring in early life study investigators: Maternal and pregnancy related predictors of cardiometabolic traits in newborns », *PLoS One*, vol. 8, no 2, 2013, p. e55815.

Wahi, G., et coll. « Aboriginal birth cohort (ABC): A prospective cohort study of early life determinants of adiposity and associated risk factors among Aboriginal peoples in Canada », *BMC Public Health*, vol. 13, 2013, p. 608.

# CARTOGRAPHIER LE PAYSAGE CELLULAIRE

## Comprendre l'influence de l'épigénétique sur le cancer

Tandis que le cancer est depuis longtemps considéré comme une maladie génétique, les chercheurs découvrent que l'épigénétique – les mécanismes biologiques qui activent et désactivent les gènes – joue également un rôle. Le génome humain – l'ADN complet contenu dans une cellule – demeure essentiellement immuable, et il est le même dans tout le corps. En revanche, l'épigénome – les composés chimiques qui modifient le génome ou y laissent leur empreinte – évolue au cours de la vie et peut varier d'une cellule à l'autre. « Pour comprendre les influences épigénétiques sur la maladie, nous devons d'abord saisir comment fonctionne un épigénome dit normal », souligne le Dr Martin Hirst du Centre de recherche sur le cancer de la Colombie-Britannique. « Et bien qu'il soit possible de définir une cellule par son épigénome, il existe des centaines de types de cellules différents, ce qui signifie que nous avons beaucoup de travail à faire pour brosser un tableau complet. »

**Recherche :** En tant que membres du Consortium international de l'épigénome humain (IHEC), le Centre de recherche sur le cancer de la Colombie-Britannique et l'Université de la Colombie-Britannique collaborent avec plusieurs autres partenaires en vue de créer une « carte de référence » des types de cellules humaines. Puisque l'épigénome évolue avec le vieillissement des cellules et en réponse aux influences environnementales, les chercheurs travaillent à produire plusieurs cartes de référence pour chaque type de cellule. Ils visent à constituer une base de données en libre accès contenant 1 000 épigénomes de référence conformes aux normes établies par l'IHEC. Avec l'aide de cliniciens qui lui fournissent des tissus humains de haute qualité, le Centre génère des cartes de cellules normales et malignes liées notamment à des cancers du cerveau, du côlon et du sein. Jusqu'à présent, avec le financement des IRSC, le Centre a dressé le profil de 38 types de cellules, ce qui le place sur la voie d'atteindre son objectif de 100. « Même aujourd'hui, le projet fournit des références cruciales sur des cellules saines que nous pouvons comparer à des cellules malades », explique le Dr Hirst. « Par exemple, nous utilisons les données que nous avons produites pour comprendre le paysage épigénétique des types de cellules mammaires normales en appui à nos efforts de compréhension du cancer du sein. »

### Sources

Gascard, P. et coll. « Epigenetic and transcriptional determinants of the human breast » [en cours d'évaluation].

Kundaje, A. et coll. « Integrative analysis of 111 reference human epigenomes » [sous presse].

# CONSORTIUM CANADIEN DE RECHERCHE EN ÉPIGÉNÉTIQUE, ENVIRONNEMENT ET SANTÉ DES IRSC

**Parfois considérée comme la seconde révolution en génétique, l'épigénétique promet d'approfondir les connaissances sur la nature de la santé et de la maladie chez l'humain. Au Canada, des chercheurs talentueux travaillent à améliorer notre compréhension de la manière dont l'épigénétique influe sur la santé. Le Consortium canadien de recherche en épigénétique, environnement et santé (CCREES) est une initiative nationale qui vise à canaliser les investissements stratégiques en recherche épigénétique et épigénomique.**

## COORDONNER NOS FORCES

Par l'intermédiaire du CCREES, les IRSC soutiennent l'application des découvertes en épigénétique sous forme de nouvelles technologies de diagnostic et de nouveaux traitements pour les patients. Nous avons cerné les forces du Canada dans ce domaine et les secteurs de croissance possibles. Pour ce faire, le CCREES s'y prend de plusieurs façons :

- Il a établi deux plateformes nationales d'épigénétique qui constituent des ressources essentielles pour la production de données épigénomiques et qui facilitent la coordination des efforts de recherche nationaux.
- Il promeut l'application des découvertes de la recherche épigénétique dans la pratique clinique, notamment par la création d'outils moléculaires pour des applications diagnostiques et thérapeutiques à diverses maladies, allant du cancer à la dépression.
- Il positionne les chercheurs, les cliniciens et les responsables des politiques canadiens comme chefs de file des initiatives internationales en épigénétique.

Pour atteindre ces objectifs, le CCREES exploite la puissance des partenariats. L'initiative est dirigée par l'Institut des neurosciences, de la santé mentale et des toxicomanies, l'Institut de génétique et l'Institut du cancer des IRSC, en collaboration avec la plupart des autres instituts des IRSC. Le CCREES regroupe aussi un certain nombre de partenaires externes, comme Génome Canada, Genome BC, Génome Québec et le Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS).

## DÉVELOPPER LES CAPACITÉS MONDIALES DE RECHERCHE EN ÉPIGÉNÉTIQUE

Le CCREES contribue à faire du Canada un chef de file du Consortium international de l'épigénome humain (IHEC). Ce regroupement international coordonne les efforts de chercheurs du monde entier pour faciliter l'échange de données et prévenir le chevauchement du travail en épigénétique et en épigénomique. Les membres de l'IHEC s'emploient à dresser des cartes de l'épigénome humain associé à des états cellulaires significatifs pour la santé et la maladie. Ces cartes serviront de ressources importantes pour les chercheurs qui tentent de comprendre l'impact des changements épigénétiques sur la santé.

Les chercheurs soutenus par le CCREES contribuent déjà largement aux efforts mondiaux de recherche en épigénomique. Par exemple, deux plateformes d'épigénétique ont été financées dans le cadre de cette initiative : le Centre de cartographie épigénomique de McGill (EMC) et le Centre des technologies de cartographie de l'épigénome (CEMT) de l'Agence du cancer de la Colombie-Britannique.

Comme ces deux centres avaient besoin d'un moyen efficace d'échanger leurs données, les chercheurs du Centre de McGill, sous la direction du Dr Guillaume Bourque, ont travaillé avec Calcul Canada à la création d'un portail de données capable de gérer le volume élevé d'information

nécessaire à la création de cartes de référence épigénomiques. Ce portail, originalement conçu pour permettre la coordination des données entre les deux centres canadiens, a servi de modèle pour la création du portail utilisé par tous les membres de l'IHEC.

« De nombreux pays ont reconnu l'importance de générer des ensembles de données de référence épigénomiques », note le Dr Bourque. « Or le portail de données de l'IHEC regroupe ces ensembles de données pour faciliter l'accès sans restriction à cette ressource précieuse pour tous les scientifiques. »

Ce sont toujours les chercheurs du Centre de McGill qui s'occupent de l'entretien du portail de données de l'IHEC. Il s'agit d'un excellent exemple de l'ingéniosité canadienne au service de l'avancement de tout un secteur de la recherche en santé, et c'est le genre de collaboration et d'innovation que le CCREES vise à promouvoir et pour lequel il a justement été créé.

### RESSOURCES COMPLÉMENTAIRES

Consortium canadien de recherche en épigénétique, environnement et santé : <http://www.cihir-irsc.gc.ca/f/43602.html>

Initiatives phares des IRSC : <http://www.cihir-irsc.gc.ca/f/43567.html>

Consortium international de l'épigénome humain (IHEC) : <http://www.ihec-epigenomes.org/> [en anglais seulement]

Portail de données de l'IHEC : <http://epigenomesportal.ca/ihec/> [en anglais seulement]



Nous espérons que vous avez apprécié le numéro du printemps 2015 de *Voici les faits* et que vous en avez appris davantage sur la contribution des chercheurs en santé au Canada. Nous vous invitons à visiter le site Web des IRSC ([www.irsc-cihr.gc.ca](http://www.irsc-cihr.gc.ca)) et la page sur les médias sociaux ([www.irsc-cihr.gc.ca/f/42402.html](http://www.irsc-cihr.gc.ca/f/42402.html)) pour rester au fait des découvertes résultant de la recherche financée par les IRSC.

#### **SUIVEZ-NOUS ET FAITES-NOUS PART DE VOS COMMENTAIRES**

##### **FACEBOOK**

**Voici les faits** et **Instituts de recherche en santé du Canada**

##### **YOUTUBE**

**Instituts de recherche en santé du Canada**

##### **DES FAITS PROMETTEURS**

[www.irsc-cihr.gc.ca/f/44921.html](http://www.irsc-cihr.gc.ca/f/44921.html)

##### **VOICI LES DÉCOUVREURS**

<http://www.irsc-cihr.gc.ca/f/47688.html>

##### **ÉCHOS DE LA COMMUNAUTÉ**

[www.irsc-cihr.gc.ca/f/44922.html](http://www.irsc-cihr.gc.ca/f/44922.html)