



IRSC CIHR
2005-2006

La génétique

L'Institut des IRSC

L'Institut de génétique des IRSC appuie la recherche sur les génomes, humain et autres, ainsi que sur tous les aspects de la génétique – de la biochimie fondamentale à la biologie cellulaire. De nouvelles avancées en génétique et en génomique, ainsi que dans la compréhension du fonctionnement des cellules, posent des défis à notre système de santé et soulèvent souvent des questions d'ordre éthique, juridique et social complexes. L'Institut s'attaque à ces défis pour trouver des solutions dont profitent les Canadiens.

Au sujet des IRSC

Les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) sont l'organisme de financement de la recherche en santé du gouvernement du Canada. Leur objectif est de créer de nouvelles connaissances scientifiques et de favoriser leur application en vue d'améliorer la santé, d'offrir de meilleurs produits et services de santé et de renforcer le système de santé au Canada. Composés de 13 instituts, les IRSC offrent leadership et soutien à plus de 10 000 chercheurs et stagiaires en santé dans toutes les provinces du Canada.

Les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) sont l'organisme de recherche en santé du gouvernement fédéral. Par l'intermédiaire des IRSC, le gouvernement du Canada a investi, en 2005-2006, environ 189,9 millions de dollars dans la recherche sur la génétique dans tout le pays.

Les faits

- Le génome humain est constitué de 3 milliards (3 000 000 000) de bases d'ADN, réparties en 24 chromosomes.
- Cette information...
 - remplirait deux cents annuaires téléphoniques de 500 pages;
 - prendrait un siècle à réciter, au rythme d'une lettre par seconde, 24 heures par jour.
- Le génome humain contient de 20 000 à 25 000 gènes.
- Les gènes contiennent des instructions pour la fabrication des protéines responsables de l'exécution de toutes les fonctions cellulaires (p. ex. faciliter les réactions chimiques, contrôler la croissance et transporter les substances dans l'organisme).
- De nombreuses maladies découlent de problèmes mettant en cause les protéines (p. ex. trop ou trop peu de protéines produites, mauvaise forme ou « mauvais pliage » des protéines).
- Le protéome est l'ensemble complet des protéines produites par le génome à un moment donné, soit environ 60 000.
- La protéomique est l'étude des protéines – à quoi ressemblent les protéines (structure), les interactions entre les protéines et les types de protéines exprimées dans différents spécimens (p. ex. tissus sains versus tissus malades).
- À l'heure actuelle, plus de 900 tests génétiques peuvent être obtenus des laboratoires d'analyse.
- D'un humain à l'autre, l'ADN ne diffère que de 0,1 %, ou 1 base (lettre) sur 1 000.

La recherche : percer les mystères du code génétique

- Le Dr Jack Greenblatt, de l'Université de Toronto, a dressé la carte la plus complète et la plus fiable à ce jour des interactions protéiques chez un organisme vivant. Avec le Dr Andrew Emili, il a utilisé des techniques protéomiques de pointe pour identifier près de 4 000 protéines et 550 complexes protéiques participant à 7 123 interactions protéines-protéines dans les cellules de levure. Des maladies surviennent quand ces complexes et ces interactions sont faussés. La structure des protéines et leurs interactions dans les cellules de levure sont presque identiques à ce qu'elles sont chez les humains.
- Les transplantations d'organes humains doivent être réalisées à la vitesse de l'éclair pour garantir que les organes transplantés restent frais. Une protéine antigèle dans la puce des neiges, découverte par les Drs Laurie Brown et Peter Davies, de l'Université Queen's, peut aider à prolonger la fenêtre à l'intérieur de laquelle il est possible d'agir pour augmenter les chances de succès de la transplantation. La nouvelle protéine pourrait permettre de conserver les organes en toute sécurité au-dessous du point de congélation, et ainsi de les conserver plus longtemps.
- À ce jour, plus de 1 000 gènes ont été mis en évidence dans des maladies rares, fortement héréditaires, qui peuvent être déclenchées par un changement dans un seul gène. Toutefois, beaucoup plus de maladies courantes résulteraient de nombreuses modifications de l'ADN agissant ensemble en réponse à des facteurs environnementaux. Il est alors beaucoup plus difficile d'isoler la source génétique de la maladie, en raison de la difficulté à la fois de reconnaître toutes les variations possibles et de comprendre la relation entre ces variations et entre les variations et les facteurs environnementaux. Un groupe de recherche international, connu sous le nom d'*International HapMap Consortium*, a créé la première base de données au monde contenant des informations sur plus d'un million d'occurrences de variation génétique et les relations entre les variations. Un chercheur financé par les IRSC, le Dr Tom Hudson, de l'Université McGill, était le principal chercheur canadien à participer à l'étude. Les conclusions ouvrent d'importantes possibilités nouvelles dans la recherche des causes de maladie.

- La phosphorylation des protéines est un des principaux outils que les organismes utilisent pour réguler et contrôler de nombreux processus cellulaires de base. D'autres protéines participant à ces processus, comme les enzymes et les récepteurs, sont activées ou désactivées par suite de la phosphorylation. Trois chercheurs financés par les IRSC ont aidé à réaliser la toute première carte de phosphorylation pour la levure, cartographiant 4 000 événements de phosphorylation auxquels participent 1 325 protéines. Les informations fournies par cette carte peuvent être appliquées aux humains et ouvrir la voie à de nouveaux traitements médicamenteux pour des maladies comme le cancer, le diabète et le sida. Le Dr Michael Snyder, de l'Université Yale, et membre du conseil consultatif de l'Institut de génétique des IRSC, a dirigé une équipe de recherche internationale dont faisaient partie trois chercheurs financés par les IRSC, les Drs Brenda Andrews, Richelle Sopko et Michael Tyers, de l'Université de Toronto.
- Les tests génétiques sont-ils en train de changer la manière dont le système médical et les patients considèrent et interprètent la maladie? C'est une des questions que pose la Dre Fiona Miller, de l'Université McMaster, dans le cadre d'une étude sur l'impact de la recherche en génétique sur le système médical. Le diagnostic traditionnel repose sur l'observation et les analyses. Les premiers résultats de l'étude semblent indiquer que les tests génétiques, qui ne sont pas encore si généralisés, sont considérés au même titre que les autres outils diagnostiques – et non comme l'outil ultime – et qu'ils ne changent donc pas radicalement le paysage diagnostique. L'utilisation future de puces à ADN, toutefois, peut changer cette perspective. Les puces à ADN permettent de rechercher simultanément un grand nombre de maladies, ce qui parfois donne des diagnostics que les médecins n'auraient peut-être jamais considérés et qui peuvent surprendre autant les patients que les médecins.

En cours de réalisation... Des gènes à la médecine génomique

Chaque jour, nous en apprenons un peu plus sur les facteurs génétiques qui participent au développement d'organismes en tentant de répondre à des questions comme celles-ci : Comment les cellules savent-elles quoi devenir? Comment les organes et les tissus se développent-ils? Qu'est-ce qui guide le développement de fonctions clés comme la capacité de se reproduire ou de transmettre les signaux électriques envoyés au cerveau et d'y répondre? Même si la génétique permet de comprendre de mieux en mieux ces sujets, l'impact sur la pratique médicale a jusqu'ici été limité.

L'initiative « Des gènes à la génomique » est un thème prioritaire de recherche stratégique de l'Institut de génétique des IRSC. Un des buts de cette initiative est de s'attaquer au besoin grandissant de mettre en application dans la pratique médicale les avancées scientifiques dans notre compréhension des processus de développement de base, de la génétique et de la génomique. Cinq projets de recherche différents à Montréal, à Toronto et à Vancouver sont financés dans le cadre de cette initiative. Un de ces projets, sous la direction des Drs Peter Lansdorp et Richard Humphries, porte sur l'étude des cellules souches hématopoïétiques nécessaires pour assurer le remplacement quotidien des cellules sanguines matures à courte vie. Les chercheurs étudient le rôle d'une enzyme jugée essentielle dans le processus d'auto-renouvellement. Ils espèrent arriver à mettre au point un traitement pour aider l'organisme à compenser lorsqu'une déficience dans cette enzyme empêche le remplacement adéquat des cellules sanguines.

Les chercheurs...

Dr Frédéric Charron – Aider à réparer les lésions de la moelle épinière

Le Dr Frédéric Charron, un chercheur financé par les IRSC à l'Institut de recherches cliniques de Montréal, ne doute pas un instant de l'ingéniosité de la nature, de sa capacité de créer des outils complexes, qu'elle réutilise généralement pour des tâches différentes. Il compte sur ces qualités pour arriver à trouver un jour des façons nouvelles et originales de réparer les dommages causés par les lésions de la moelle épinière.

C'est ainsi que pendant ses études postdoctorales à l'Université Stanford, le Dr Charron, lauréat en 2005 de la Bourse de nouveau chercheur Peter Lougheed-IRSC, a commencé à travailler sur une molécule baptisée en l'honneur d'un personnage de jeu vidéo, Sonic Hedgehog (Shh).

Cette recherche a aidé à définir le rôle de Shh : aider à guider la croissance des axones, les longues fibres qui transmettent les impulsions nerveuses électriques d'un neurone à l'autre.

« C'est beaucoup plus facile pour la nature de faire évoluer ou d'adapter quelque chose en vue d'une autre tâche, au lieu de créer des signaux de guidage entièrement nouveaux, en plus de nouveaux récepteurs pour ces signaux et de nouvelles voies de signalisation pour être en mesure de transmettre cette information », dit le Dr Charron.

Les axones doivent savoir où aller, et ils partent pour un long voyage. Chez les humains, les axones peuvent atteindre un mètre de longueur, allant de la moelle épinière au cerveau, où ils établissent des connexions. Tout au long de ce parcours, la présence de Shh, comme une sorte de source lumineuse artificielle, aide à attirer et à guider l'axone qui s'allonge. Le Dr Charron explique que le parcours est divisé en un certain nombre d'étapes.

« Le système n'essaie pas de parcourir toute la distance d'un coup. Il relie d'abord le point A au point B, puis le point B au point C, et ainsi de suite. Chacune de ces étapes est ce que nous appelons un point de choix. À chaque point de choix, le système se réinitialise et devient réceptif à une nouvelle molécule pour attirer l'axone », précise-t-il.

Pareille information est cruciale pour aider à comprendre ce qu'il faudra pour réparer les lésions de la moelle épinière. Par exemple, lorsqu'une personne atteint l'âge adulte, les molécules qui servent de signaux de guidage ne sont plus efficaces parce que d'autres molécules interviennent pour entretenir le système nerveux devenu mature.

« Nous espérons pouvoir reproduire les étapes normales qui se succèdent lorsque la moelle épinière se forme et encourager des traitements. Il ne suffit pas de faire repousser les axones de la moelle épinière. Comme des câbles électriques, il faut savoir où les passer et établir les bonnes connexions », dit le Dr Charron.

« Dans ma recherche, la génétique est un outil fondamental pour disséquer et comprendre comment fonctionnent les mécanismes moléculaires ».