Bourses de recherche et recherches financée de la Fondation canadienne du rein

Lauréats et résumés grand public 2017

FONDATION DU rein MC

Table des matières

PROGRAMME DE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE SUR LE SYNDROME D'ALPORT 1

Dre Alessia Fornoni 1

Dr Constantinos Deltas 3

SUBVENTION DE SOUTIEN À LA RECHERCHE PARAMÉDICALE 5

Dre Dayna Lee-Baggley 5

Dre Marisa Battistella 7

SUBVENTION DE SOUTIEN À LA RECHERCHE BIOMÉDICALE 9

Dr Andras Kapus 9

Dr Andrew Advani 11

Dre Anne-Marie Côté 12

Dr An-Wen Chan 14

Dr Christopher McIntyre 15

Dre Elena Torban 17

Dre Emmanuelle Cordat 18

Dre Heather Reich 20

Dr John S. D. Chan 21

Dr Karthik Tennankore 22

Dre Katalin Szaszi 25

Dr Keir Joe Menzies 26

Dr Kevin Burns 28

Dr Mathieu Lemaire 30

Dr Michael Zappitelli 32

Dre Nina Jones 34

Dr Sacha de Serres 36

Dr Soham Rej 38

Dr Todd R. Alexander 39

Dr Tom D Blydt-Hansen 41

BOURSE DE DOCTORAT DESTINÉE AU PERSONNEL PARAMÉDICAL 44

Brennen Dobberthien.....44

Marie Leblond 46

Pour voir les lauréats du prix KRESCENT, veuillez visiter : **KRESCENT.ca**

PROGRAMME DE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE SUR LE SYNDROME D'ALPORT

Dre Alessia Fornoni

Université de Miami



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	100 000 $	Syndrome d'Alport

Cibler la lipotoxicité podocytaire dans le syndrome d'Alport

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

Le syndrome d'Alport (SA) est une maladie héréditaire des membranes basales glomérulaires (MBG) liée à des mutations de gènes codant pour différentes chaînes de collagène de type IV. Bien que les MBG soient principalement composées de laminine et de collagène de type IV, la production de novo de la chaîne α1 du collagène de type I (Col I) a été observée chez des modèles expérimentaux atteints du SA. Le récepteur du domaine de la discoïdine 1 (DDR1) est un récepteur unique de la tyrosine kinase activé par une matrice extracellulaire, mais qui peut également être activé par le collagène. L'inactivation du DDR1 chez des souris dont le gène Col4a3 a été désactivé (« knockout »), un modèle de souris atteintes du SA, améliorent leur fonction rénale et, par conséquent, leurs chances de survie. Les podocytes et leurs interactions appropriées avec les MGB sont essentiels au maintien de la perméabilité de la barrière de filtration glomérulaire. Nos données préliminaires in vivo et in vitro montrent que le DDR1 peut être activé par le collagène I dans les podocytes humains. En outre, nous avons démontré que l'activation du DDR1 induite par le Col I ou par processus génétique est à l'origine de la lipotoxicité cellulaire, un phénomène dont nous avons récemment établi le rôle clé dans la détérioration des podocytes dans d'autres maladies glomérulaires. Plus particulièrement, nous avons mis en évidence une stimulation du captage des acides gras libres dans les podocytes traités par le Col I, ce qui requiert l'activation du DDR1, pour ultimement entraîner une accumulation de lipides intracellulaires. Ce phénomène s'observe aussi chez les souris présentant un gène Col4a3 désactivé, où une activité accrue du DDR1 dans les cortex rénaux est en corrélation avec l'azote uréique sanguin et est associé à l'augmentation du dépôt lipidique ainsi qu'à une stimulation de l'expression d'un récepteur « scavenger » de classe B, le marqueur de différenciation 36 (CD36), une protéine intervenant dans le captage des acides gras, l'absorption du cholestérol

et l'activation des voies inflammatoires. Des études réalisées par des pairs ont montré que l'activation du CD36 peut être bloquée par l'ézétimide, un composé déjà approuvé pour un usage clinique.

L'objectif de notre proposition de recherche consiste à démontrer le fonctionnement d'un nouveau mécanisme qui mène à la lipotoxicité podocytaire dans le SA, susceptible de se prêter à une intervention thérapeutique grâce à une nouvelle utilisation de l'ézétimide.

Nous allons vérifier une nouvelle hypothèse selon laquelle les lésions podocytaires causées par le DDR1 dans le SA nécessitent le captage de l'acide gras dépendant du CD36 et l'absorption du cholestérol et que l'inhibition de la lipotoxicité induite par le CD36 au moyen d'un traitement par l'ézétimide peut prévenir la progression de la maladie rénale dans le SA. Nous aborderons cette hypothèse à l'aide d'une approche combinant des méthodes in vitro et in vivo pour étudier le rôle du DDR1 dans la détérioration des podocytes induite par les lipides et pour déterminer si l'inhibition du CD36 peut empêcher l'accumulation de lipides intracellulaires et les lésions podocytaires chez les souris dont le gène Col4a3 est désactivé. Si notre hypothèse se confirme, les stratégies visant une nouvelle utilisation de l'ézétimide pour traiter les patients atteints du SA devraient être rapides et sécuritaires, car l'ézétimide est déjà un médicament approuvé par la FDA, présentement indiqué dans le traitement de l'hypercholestérolémie.

Biographie :

La Dre Fornoni est professeure titulaire de médecine et de pharmacologie moléculaire et cellulaire à l'École de médecine Miller de l'Université de Miami. Elle occupe les fonctions de directrice de la Division de néphrologie et d'hypertension et celles d'administratrice et de présidente du Centre de découverte de médicaments Peggy and Harold Katz. Elle est aussi directrice associée du programme de doctorat en médecine. Au cours de l'année 2013, la Dre Fornoni a acquis de l'expérience dans la mise au point de médicaments à titre de responsable mondiale de la recherche dans les domaines de la cardiologie et du métabolisme chez Hoffman-La Roche, à Bâle, en Suisse. Elle est actuellement vice-présidente et responsable scientifique de L & F Health LLC, une petite entreprise naissante vouée à la découverte d'un traitement curatif pour les patients atteints de maladies rénales chroniques.

En tant que médecin-chercheure qui a su maintenir la direction originale de son programme de recherche et ainsi offert une contribution fondamentale et novatrice à la compréhension de la pathogenèse des maladies rénales, la Dre Fornoni a bénéficié de subventions de recherche de la part des National Institutes of Health ainsi que d'entreprises et de fondations privées. Lauréate de prix prestigieux, la Dre Fornoni est également membre de l'American Society for Clinical Investigation (ASCI), siège aux comités de rédaction des revues Diabetes et Kidney International, et a été professeure invitée dans plus de 50 établissements d'enseignement et réunions internationales partout dans le monde. Elle occupe aussi les fonctions d'examinatrice pour l'attribution de subventions au sein des organismes suivants : National Institutes of Health (NIH), Department of Defense (DoD), American Diabetes Association (ADA), American Heart Association (AHA), Diabetes UK et le ministère de la Santé de l'Italie. Les résultats de ses travaux ayant contribué à l'avancement de la recherche ont été publiés dans d'importantes revues, notamment les Journal of Clinical Investigation, New England Journal of Medicine, Nature

Medicine, Science Translational Medicine, Journal of Biological Chemistry et Diabetes. La Dre Fornoni a formé avec succès plusieurs étudiants titulaires d'un diplôme de maîtrise ainsi que des boursiers postdoctoraux, en accord avec ses réalisations, son dévouement, sa persévérance et, surtout, son engagement indéfectible en tant que médecin-scientifique.

Sa vision de l'avenir consiste à rassembler autour d'une même table les acteurs de l'industrie, les investisseurs et les organismes sans but lucratif dans le but d'établir un lien entre la science, l'innovation et la motivation des patients pour, ultimement, découvrir un traitement curatif des maladies rénales.

Dr Constantinos Deltas

Université de Chypre



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	100 000 $	Syndrome d'Alport

Application de chaperons chimiques approuvés par la FDA dans un modèle de souris atteintes du syndrome d'Alport

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

Les mutations héréditaires observées chez environ 40 à 50 % des patients atteints du syndrome d'Alport entraînent un défaut dans la structure des protéines (gènes) de collagène de type IV ainsi qu'un pliage anormal et une détérioration de ces protéines avant qu'elles n'atteignent la membrane basale, une importante structure du rein qui joue un rôle clé dans la filtration du sang. Les molécules de collagène mal pliées provoquent aussi un phénotype intracellulaire anormal, ce qui déclenche l'hyperactivation d'une cascade de signalisation connexe.

Notre projet de recherche vise à utiliser de petites molécules synthétiques, appelées PBA et TUDCA, comme médicaments pour améliorer le pliage tridimensionnel des molécules de collagène mutées et favoriser sa circulation vers la membrane basale, à l'extérieur des cellules. Ces médicaments serviront à traiter un modèle de souris atteintes du syndrome d'Alport mis au point et étudié par des chercheurs à Chypre. Nous posons l'hypothèse selon laquelle une sécrétion efficace des molécules de collagène de type IV dans la membrane basale extracellulaire, même si elles sont porteuses d'une mutation faux sens, permettra d'améliorer le réseau tridimensionnel ainsi que le pronostic à long terme de cette maladie rénale. Il est important de souligner que les médicaments administrés aux souris ont été approuvés par la FDA pour le traitement d'autres affections

humaines; ce qui nous permet de gagner du temps en les adaptant de façon sécuritaire et efficace au traitement du SA.

Biographie :

En 1982, le Dr Deltas a obtenu son diplôme en sciences pharmaceutiques à l'Université nationale et capodistrienne d'Athènes. Il a ensuite reçu un doctorat en biochimie de l'Université Rutgers, au New Jersey (États-Unis), en janvier 1988. Le professeur Darwin J. Porckop, un scientifique renommé pour ses recherches portant sur les tissus conjonctifs, a été son mentor durant ses études doctorales. Le Dr Deltas a ensuite travaillé quelques années aux États-Unis, à l'Institut de médecine moléculaire Jefferson et au Centre médical de l'Université Duke. En 1991, un poste lui a été offert au nouvel Institut chypriote de neurologie et de génétique, un centre de recherche nouvellement mis sur pied dans sa région natale de Chypre. Depuis toujours, le Dr Deltas est fasciné par le monde de l'ADN, et il a été l'un des rares scientifiques en Grèce à mener des recherches en diagnostic médical moléculaire et en génétique, plus particulièrement sur les troubles rénaux héréditaires. Ses travaux ont été déterminants dans plusieurs domaines connexes à son champ d'expertise. Il a participé à la cartographie et au clonage du gène PKD2. Son équipe de recherche a cartographié le premier gène de la maladie kystique médullaire rénale (MCKD1 ou MUC1) et a fortement contribué à promouvoir l'idée que l'hématurie familiale « bénigne » n'est pas toujours sans gravité, étant associée à des formes héréditaires de glomérulosclérose segmentaire et focale et d'hématurie, ainsi qu'à des mutations du collagène de type IV. Ses collaborateurs et lui ont, pour la première fois, montré le rôle présumé de la cascade de signalisation de la réponse des protéines dépliées dans le syndrome d'Alport (SA) et mis au point le premier modèle de souris knock-in atteintes du SA. Ils comptent se servir de ces souris dans le cadre d'une étude préclinique de chaperons approuvés par la Food and Drug Administration (FDA), et ce, grâce à des subventions offertes par l'Alport Syndrome Foundation (ASF, É.-U.), La Fondation canadienne du rein et la famille Pedersen.

SUBVENTION DE SOUTIEN À LA RECHERCHE PARAMÉDICALE

Dre Dayna Lee-Baggley

Régie de la santé de la Nouvelle-Écosse



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	100 000 $	Dialyse

Prévoir et diminuer la non-assiduité des patients aux traitements de dialyse : un nouvel outil clinique

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

Le fait de se soumettre régulièrement aux séances de dialyse prescrites constitue un comportement sain essentiel qui permet d'améliorer la santé des personnes aux prises avec une maladie rénale. Ce traitement a pour effet de sauver des vies, mais il présente aussi des inconvénients importants pour les patients. Notre étude a pour but de mettre au point un outil clinique novateur qui contribuera à améliorer l'assiduité des patients à leurs séances de dialyse (c.-à-d. à réduire le nombre d'absences).On peut comprendre le manque d'assiduité des patients en évaluant leur disposition à s'engager à avoir un comportement préconisé en faveur de leur santé. Cependant, les façons actuelles d'évaluer la disposition des patients à recevoir leurs traitements ne sont pas pratiques ou prennent trop de temps dans un contexte clinique. Dans le cadre de notre étude, nous présenterons une méthode novatrice pour évaluer les probabilités d'absence ou de non-respect des rendez-vous appelée Traffic Light Assessment. À l'aide de 4 questions posées aux patients, cette méthode permettra aux professionnels de la santé d'évaluer la disposition des patients à recevoir leur traitement en utilisant le code des feux de circulation – soit un feu vert lorsque le patient est prêt, un feu jaune lorsqu'il est indécis et un feu rouge lorsqu'il n'est pas disposé à recevoir un traitement de dialyse.

Afin de tester cette méthode, le jour précédant la première séance prévue de dialyse pour une semaine donnée, chaque patient participera à un Traffic Light Assessment » en compagnie d'un assistant de recherche formé à cet effet Un suivi des présences aux traitements se fera par l'intermédiaire de sa fiche médicale. L'assistant de recherche communiquera aussi avec le participant à la fin de la semaine afin de connaitre les raisons qui ont perturbé la présence de ce dernier pendant la semaine et d'évaluer l'impact de l'outil d'évaluation

Traffic Light Assessment sur son comportement. Pour en vérifier l'impact à long terme, nous analyserons l'assiduité des participants 3 mois avant l'introduction de l'outil d'évaluation puis celle manifestée dans les 3 et 6 mois après cette introduction. Ces données seront comparées à celles de patients n'ayant pas été soumis au Traffic Light Assessment.

En conformité avec la mission de La Fondation canadienne du rein qui consiste à promouvoir l'éducation des patients et l'accès à des soins de santé de qualité, les résultats de cette étude seront mis à la disposition des professionnels de la santé et contribueront à améliorer la présence des patients à leurs rendez-vous de dialyse. L'objectif visé est de diminuer le temps perdu en raison des absences des patients ou des coûts élevés de services d'urgence, en plus de contribuer à améliorer l'accès des patients qui nécessitent des traitements de dialyse. Mettant à l'épreuve un outil clinique novateur conçu pour prédire et réduire les absences, ce projet pourrait avoir un impact direct important sur la santé et le bien-être des personnes atteintes d'une maladie rénale.

Biographie :

Dre Dayna Lee-Baggley est psychologue clinicienne agréée. Elle a obtenu sa maîtrise puis son doctorat en psychologie clinique axée sur la santé à l'Université de la Colombie-Britannique. Elle est psychologue clinicienne de la santé pour le programme de transplantation multi-organes de la Régie de la santé de la Nouvelle-Écosse (NSHA) qui administre la transplantation d'organes (foie, rein, pancréas, notamment) dans le Canada atlantique.

Elle fait aussi partie du corps enseignant de l'Institut des changements du comportement (NSHA). Par ailleurs, elle occupe un poste de professeure adjointe au Département de médecine familiale de l'Université Dalhousie ainsi qu'au Département de psychologie industrielle et organisationnelle de l'Université Saint Mary's.

Dre Dayna Lee-Baggley est également présidente de la section Atlantique de l'Association for Contextual Behavioural Science (Association pour une science comportementale contextuelle) et vice-présidente de la section de Halifax du Réseau canadien en obésité. Ses domaines d'expertise comprennent la gestion autonome des maladies chroniques, la facilitation du changement comportemental en matière de santé, la gestion et le traitement de l'obésité ainsi que la résilience professionnelle des prestataires de soins de santé.

Elle donne de la formation en compétences en changement comportemental dans la gestion des maladies chroniques aux prestataires de soins de santé. Dre Lee-Baggley mène un programme de recherches actives consacrées au changement comportemental, à la gestion autonome des maladies chroniques, à l'obésité et à la thérapie d'acceptation et d'engagement. Au cours des 5 dernières années, elle a offert plus de 45 ateliers/séminaires et présentations à plus de 2 500 prestataires de soins de santé, de chercheurs et de citoyens. Dre Lee-Baggley a bénéficié de bourses, autant sur les plans local et provincial que de la part d'organismes nationaux subventionnaires. Elle a plus de 35 publications évaluées par des pairs et plus de 110 exposés scientifiques.

Dre Marisa Battistella

Réseau universitaire de santé



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	99 500 $	Dialyse, Qualité de vie

Réduction ciblée de la polypharmacie chez les patients hémodialysés

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

La polypharmacie a été associée à un risque accru d'inobservance thérapeutique, d'effets indésirables des médicaments, de chutes, d'hospitalisations et de mortalité. Les patients atteints d'une maladie rénale terminale qui reçoivent des traitements d'hémodialyse (HD) sont exposés à la polypharmacie du fait qu'ils prennent une douzaine de médicaments par jour en moyenne. Des outils de déprescription ont été mis au point et se sont révélés efficaces pour diminuer la polypharmacie chez les aînés. Ces outils n'ont toutefois pas été utilisés directement auprès de patients souffrant d'une maladie rénale chronique (MRC). Par ailleurs, de nombreux médicaments couramment prescrits aux patients hémodialysés n'ont pas fourni les mêmes preuves concluantes de leur efficacité et de leur innocuité que celles observées dans la population générale, et leur rôle dans le traitement de ces patients n'est souvent pas connu. Le but de cette initiative consiste, d'une part, à mettre au point des outils qui permettront d'orienter la réévaluation et la déprescription de certains médicaments pour lesquels nous n'avons pas ou que très peu de preuves d'efficacité et d'innocuité chez les patients hémodialysés et, d'autre part, à établir l'efficacité de ces outils pour réduire la polypharmacie. Au terme d'une recherche documentaire et de discussions avec les acteurs de l'équipe soignante, nous serons en mesure de déterminer les classes de médicaments pour lesquelles nous disposons de preuves d'efficacité médiocres et dont l'emploi soulève des préoccupations relatives à l'innocuité chez les patients hémodialysés. À partir des preuves disponibles, des algorithmes de traitements médicamenteux déterminés seront mis au point et validés en vue d'orienter la réévaluation et la déprescription potentielle de ces médicaments chez les patients hémodialysés. Cette initiative se traduira par l'élaboration d'algorithmes de déprescription des médicaments ciblés reposant sur un consensus national, qui seront implantés dans les unités d'hémodialyse partout au Canada.

Biographie :

En 1998, la Dre Battistella a obtenu son baccalauréat de la Faculté de pharmacie de l'Université de Toronto. Elle a terminé sa résidence en pharmacie au Sunnybrook and Women's Health Sciences Centre en 1999, après quoi elle a occupé divers postes au sein de plusieurs services du University Health Network, entre autres

en cardiologie et en médecine interne. En 2002, la Dre Battistella a obtenu son doctorat de premier cycle en pharmacie (D. Pharm.) de l'Université d'État de l'Idaho, aux États-Unis. Depuis, elle travaille comme clinicienne spécialisée en pharmacie à l'unité d'hémodialyse du University Health Network. La Dre Battistella a publié plusieurs articles et fait de nombreuses présentations sur le traitement médicamenteux dans le domaine de la néphrologie. Elle contribue aussi à la formation des étudiants à la Faculté de pharmacie Leslie Dan de l'Université de Toronto. En tant que chercheure clinicienne en pharmacie au University Health Network et à la Faculté Leslie Dan, elle s'investit activement dans ses activités d'enseignement et consacre une grande part de son temps à la recherche clinique en néphrologie. La Dre Battistella a également été présidente et coordonnatrice à la formation du Réseau de pharmaciens en néphrologie (RPN), un organisme national regroupant des pharmaciens et pharmaciennes spécialisés dans les maladies rénales. Elle y œuvre actuellement en tant que coordonnatrice de liaison externe.

SUBVENTION DE SOUTIEN À LA RECHERCHE BIOMÉDICALE

Dr Andras Kapus

Hôpital St-Michael



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	100 000 $	Biologie du rein

Les voies de mécanotransduction et la reprogrammation de la fibrogenèse

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

Les néphropathies chroniques sont des problèmes de santé majeurs souvent qualifiés d'« épidémie », puisqu'elles touchent 12 % de la population. Au Canada, 2,6 millions de personnes en sont atteintes ou y sont exposées. Les néphropathies chroniques sont souvent la conséquence de maladies courantes, telles que le diabète et l'hypertension. Chez les enfants, elles sont surtout causées par des malformations nuisant à la libre circulation de l'urine. Ces maladies, qui entraînent habituellement la formation de tissu cicatriciel dans les reins (fibrose), sont malheureusement incurables. La fibrose détruit complètement l'architecture du rein qui ne peut plus fonctionner. Les seules interventions possibles pour prolonger la vie sont la dialyse ou la transplantation rénale. Ces « solutions » sont à l'origine d'une profonde souffrance humaine et extrêmement coûteuses. Par exemple, la dialyse coûte plus de 80 000 $/patient/année et plus de 23 000 Canadiens en ont besoin. Par ailleurs, ces méthodes exigent que les patients prennent des médicaments jusqu'à la fin de leurs jours, ce qui leur impose un lourd fardeau à eux-mêmes et à la société.

C'est pourquoi nous devons absolument comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de la fibrose rénale. Sans ces connaissances, nous ne pourrons espérer faire régresser ce processus pathologique et rétablir la fonction rénale. Des recherches menées dans notre laboratoire et ailleurs ont révélé qu'en plus de certains médiateurs chimiques, le stress mécanique (tels qu'une pression accrue des fluides, l'étirement ou la rigidité des tissus) est un élément déclencheur déterminant de la fibrose. Ce stress déclenche le transport de certaines protéines (appelées facteurs de transcription) à l'intérieur du noyau des cellules épithéliales rénales, ce qui perturbe l'activité des gènes. À terme, ces perturbations aboutissent à la libération

de composés (cytokines) générant de la fibrose, d'où la formation de tissu cicatriciel. Pour l'heure, nous ne savons pas comment les cellules rénales détectent le stress mécanique ni comment ce stimulus mène à la reprogrammation des gènes. Dans le présent projet de recherche, nous nous proposons d'étudier les mécanismes qui relient les molécules détectant ce stress à l'activation de facteurs de transcription qui modifient des gènes régulés mécaniquement dans le noyau. Plus précisément, nous croyons qu'un certain canal ionique, nommé TRPV4, régule l'activation de facteurs de transcription mécanosensibles (MRTF, TAZ, YAP) découverts récemment. Afin de vérifier cette hypothèse, nous utiliserons différentes techniques de biologie cellulaire et moléculaire ainsi que des modèles animaux.

La découverte de ces mécanismes est d'une importance clinique cruciale, car il est possible d'inhiber le TRPV4 à l'aide de certains médicaments (actuellement essayés chez des humains pour d'autres raisons) susceptibles de se révéler efficaces pour ralentir ou même arrêter la fibrose rénale.

Biographie :

Le Dr Kapus a obtenu son diplôme de médecine (1986) et son doctorat en physiologie cellulaire (1990) à l'université Semmelweis de Budapest, en Hongrie. Boursier de recherche postdoctorale à la Division de biologie cellulaire de l'Hôpital pour enfants malades de Toronto de 1992 à 1995, il a ensuite été engagé comme spécialiste des sciences fondamentales à l'Institut de recherche et au Département de chirurgie de l'Hôpital général de Toronto. Il a ensuite été chercheur-boursier du Conseil de recherches médicales du Canada de 1999 à 2004. Depuis 2005, il occupe les postes de professeur titulaire (chirurgie et biochimie), de vice-président associé de la recherche au Département de chirurgie, de chef du Centre de formation en recherche et de directeur de la plateforme de recherche en inflammation, traumatologie et soins intensifs au Centre de recherche biomédicale Keenan de l'Hôpital St Michael. Le Dr Kapus consacre ses travaux de recherche fondamentale à la physiopathologie et à la biologie cellulaires, notamment aux signaux de stress cellulaires, à la régulation volumique et du pH, au remodelage du cytosquelette et au rôle de ce dernier dans l'expression des gènes, de la transition épithélio-mésenchymateuse et de la plasticité cellulaire. Il se penche également sur les mécanismes moléculaires permettant au cytosquelette de réguler le trafic des facteurs de transcription dans le noyau, et par conséquent, le devenir cellulaire et le phénotype, des axes de recherche qui s'inscrivent dans la logique de son centre d'intérêt : l'étude pathobiologique de la fibrose des organes (reins). Le Dr Kapus a publié plus de 145 articles révisés par des pairs (indice H : 54) et bénéficié du soutien constant des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), de La Fondation canadienne du rein et du Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG) en plus de participer à la formation de plus de 50 diplômés. Il a également reçu le prix commémoratif Elsie Winifred Crann pour la recherche médicale, la bourse Premier's Research Excellence Award remise aux nouveaux chercheurs par le gouvernement de l'Ontario et des bourses de mentorat Mel Silverman et James Waddell.

Dr Andrew Advani

Hôpital St-Michael



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	100 000 $	Biologie du rein

Mécanismes épigénétiques et glomérulosclérose segmentaire et focale

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

La glomérulosclérose segmentaire et focale (FSGS en anglais) est une maladie rénale grave pour laquelle il est essentiel de mettre au point, de toute urgence, de nouveaux traitements. Même si la FSGS peut avoir plusieurs causes, toutes les formes de la maladie ont en commun les dommages qu'elle provoque dans des cellules rénales particulières appelées podocytes. Des travaux précédents nous ont permis de découvrir qu'un ensemble de processus intervenant à l'intérieur des cellules, et appelés « processus épigénétiques », préserve la santé des podocytes. Le terme « épigénétique » désigne l'étude des changements dans la manière dont les gènes codent et fabriquent des protéines, sans que cela implique de modification de la séquence d'ADN.

Par exemple, pour que chaque long brin d'ADN puisse être contenu à l'intérieur d'une cellule, il doit s'enrouler étroitement autour des « histones », un peu comme du fil autour d'une bobine. Si ces « bobines » subissent des modifications dues à des réactions chimiques, cela peut influer sur la manière dont les gènes vont fabriquer les protéines qu'ils codent. Nous avons découvert que la suppression d'une modification chimique particulière des protéines histones (processus appelé déméthylation) entraîne la dégradation des podocytes et une aggravation de la FSGS. Notre projet a pour objectif de vérifier si l'inhibition des enzymes responsables de cette réaction chimique (les déméthylases) peut déboucher sur un traitement de la FSGS. Les expériences seront réalisées sur des podocytes cultivés dans des boîtes de Pétri et sur des souris malades à l'aide d'un nouveau médicament expérimental inhibiteur susceptible de stopper le fonctionnement des déméthylases. Notre étude se propose de jeter un nouvel éclairage sur la façon dont la FSGS survient, pavant ainsi la voie à la mise au point d'un nouveau traitement de cette maladie rénale.

Biographie :

Dr Andrew Advani est endocrinologue traitant, professeur agrégé et clinicien-chercheur au St. Michael's Hospital (Toronto) et à l'Université de Toronto. Titulaire d'un diplôme de médecine de l'Université d'Édimbourg (Écosse) en 1996, il a obtenu son doctorat à l'Université de Newcastle (Royaume-Uni) en 2003. C'est en 2008 qu'il est devenu chercheur principal au St. Michael's Hospital. Ses domaines de recherche clinique portent surtout sur le traitement des jeunes atteints du diabète de type 1. Le Dr Advani a axé son programme de

recherches sur l'origine des complications à long terme du diabète, et plus particulièrement sur l'insuffisance rénale d'origine diabétique. Ses recherches en laboratoire ont donc pour objectif de déterminer le rôle des processus épigénétiques dans le développement de maladies rénales ou dans la protection contre leur apparition.

Fort du soutien financier de La Fondation canadienne du rein, le Dr Advani tente de comprendre comment ces processus épigénétiques peuvent également influer sur le développement de maladies rénales d'origine non diabétique, notamment la glomérulosclérose segmentaire et focale. À titre de chercheur, il montre un intérêt marqué pour le mentorat de résidents en formation postdoctorale intéressés à acquérir des compétences de recherche sur le diabète et les maladies rénales. En 2015, Dr Advani a publié une soixantaine d'articles évalués par des pairs en plus de recevoir le Prix jeune chercheur Charles Hollenberg décerné par la Société canadienne d'endocrinologie et métabolisme.

Dre Anne-Marie Côté

Université de Sherbrooke



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	100 000 $	Hypertension

Détection de l'atteinte glomérulaire aiguë dans les troubles hypertensifs de la grossesse

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

La prééclampsie est un état très grave qui apparait durant la grossesse et qui peut menacer la vie de la mère et de son bébé. Chez la femme enceinte, la présence d'une tension artérielle élevée, appelée hypertension, est un signe important à surveiller. Les femmes qui souffrent déjà d'hypertension avant une grossesse ou qui commencent à en souffrir au cours de la première moitié de leur grossesse sont les plus exposées à un risque de prééclampsie.

Des quantités élevées de protéines se retrouvent aussi dans l'urine des femmes atteintes de prééclampsie. On appelle cet état protéinurie. La prééclampsie peut endommager les reins de la femme enceinte, en les rendant plus perméables à l'entrée de protéines dans l'urine; la maladie peut également affecter d'autres organes chez cette dernière. Les bébés peuvent aussi être touchés par de graves complications telles qu'une naissance prématurée et un très petit poids à la naissance. Une mesure précise de la protéinurie doit

ainsi faire partie intégrante des soins prodigués aux femmes hypertendues qui font l'objet d'une évaluation de la prééclampsie. D'importantes décisions, comme une hospitalisation, la prescription de médicaments et le moment de l'accouchement, sont prises en tenant compte des résultats d'analyses de la protéinurie entre autres signes et symptômes.

Nous savons que les méthodes actuellement utilisées pour détecter des dommages aux reins pendant la grossesse doivent être améliorées. L'une de ces méthodes consiste à mesurer l'albumine, l'une des nombreuses protéines contenues dans l'urine. C'est ce qu'on appelle l'albuminurie. Il a été démontré que la mesure de cette protéine est préférable à l'analyse de la protéinurie chez les personnes atteintes d'une maladie rénale ou exposées à un risque en dehors d'une grossesse (p. ex., lorsque nous recherchons des dommages aux reins chez les patients diabétiques). Nous croyons que la mesure de l'albuminurie est aussi préférable pour les femmes enceintes.

Comme la présence de podocytes, des cellules rénales particulières, a récemment été découverte dans l'urine de femmes atteintes de prééclampsie, nous évaluerons si la mesure des protéines spécifiques aux podocytes dans le sang, réalisée conjointement à l'analyse de l'albuminurie, permettrait de détecter plus efficacement les dommages aux reins. Nous évaluerons aussi le taux de protéines sanguines liées aux dommages de petits vaisseaux sanguins chez les femmes souffrant de prééclampsie.

Notre objectif est très clair : améliorer le dépistage des dommages aux reins chez les femmes qui souffrent d'hypertension pendant leur grossesse, et ce, en fournissant des méthodes de laboratoire simples et précises. Il est essentiel de détecter rapidement la prééclampsie afin de protéger les mères et les bébés des complications associées à cette maladie. Notre projet assurera également au Canada une position de chef de file dans ce domaine.

Biographie :

La Dre Anne-Marie Côté, M. Sc. S., FRCPC, est néphrologue et consultante en médecine obstétricale au CIUSSS de l'Estrie – CHUS et professeure agrégée à la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke. Membre du Centre de recherche du CHUS à titre de clinicienne-chercheure et détentrice d'une bourse FRQS-SQHA – Jacques-de-Champlain, ses intérêts de recherche portent sur l'atteinte rénale et le diagnostic des troubles hypertensifs de la grossesse. Son programme de recherche est notamment soutenu par les IRSC et La Fondation canadienne du rein. La Dre Côté a collaboré à la mise à jour de 2008 et de 2014 de la Directive clinique de la SOGC sur les troubles hypertensifs de la grossesse. Elle est aussi membre du comité sur l'hypertension et la grossesse d'Hypertension Canada depuis 2016 et siège aux conseils d'administration de la Société québécoise d'hypertension artérielle, de la North American Society for the Study of Hypertension in Pregnancy et du Groupe d'étude en médecine obstétricale du Québec.

Dr An-Wen Chan

Hôpital universitaire des femmes

PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	99 958 $	Transplantation



Le nicotinamide en chimioprévention du carcinome d'origine kératinocytaire à la suite d'une transplantation rénale : essai pilote interne avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

Comme les patients vivent plus longtemps après une transplantation rénale, il faut mettre en place des mesures plus efficaces pour prévenir les effets à long terme des médicaments antirejet, car ceux-ci augmentent le risque de cancer de la peau. À l'heure actuelle, ce type de cancer est une importante cause de maladie et de défiguration chez les transplantés du rein. Compte tenu de l'alourdissement du risque et du fardeau associés au cancer de la peau chez ces patients, la prévention est essentielle.

Le nicotinamide, une forme de vitamine B3, est reconnu pour son pouvoir de protection contre le cancer de la peau dans la population générale. Cependant, il est difficile de dire si cette molécule est sécuritaire et efficace chez les transplantés immunodéprimés.

Nous allons donc mener une étude préliminaire afin d'évaluer l'utilisation du nicotinamide par voie orale (500 mg / 2 fois par jour) pour prévenir l'apparition d'un cancer de la peau chez 120 transplantés rénaux adultes à risque élevé qui ont des antécédents d'au moins un cancer de ce type. Les patients recevront du nicotinamide ou un placebo pendant 12 à 16 mois. Notre objectif principal est d'établir la faisabilité d'un essai concluant de plus grande envergure chez un plus grand nombre de patients qui seront suivis sur une plus longue période. Nous recruterons ces patients parmi ceux qui prennent part aux programmes Multi-Organ Transplant du Réseau universitaire de santé et Kidney Transplant de l'Hôpital St. Michael, soit deux des plus grands centres de transplantation au Canada.

La transplantation rénale est une intervention chirurgicale qui altère la qualité de vie des personnes atteintes d'une maladie rénale grave. Vu la rareté des donneurs de rein et les risques associés à la transplantation, il est important de faire tout ce qui est nécessaire pour maintenir la santé et la qualité de vie à long terme chez ces patients. Cette étude fournira des renseignements utiles sur l'innocuité et l'efficacité du nicotinamide pour prévenir le cancer de la peau chez les transplantés rénaux au Canada. Le nicotinamide est

facilement disponible et les données attestant de son innocuité et de son efficacité pourraient être immédiatement transposées dans la pratique clinique. La prévention pourrait permettre d'éviter le décès prématuré et la souffrance causée par un cancer agressif de la peau, améliorant ainsi la vie des transplantés rénaux.

Biographie :

Le Dr Chan est épidémiologiste clinique et pratique la chirurgie de Mohs pour le traitement des cancers cutanés à l'Hôpital Women's College de Toronto. Il est, par ailleurs, chercheur Phelan à l'Institut de recherche du Women's College, professeur titulaire au département de médecine de l'Université de Toronto et directeur de l'unité de transplantation cutanée du Réseau universitaire de santé. Après avoir obtenu son doctorat à l'Université d'Oxford grâce à une bourse de la Fondation Rhodes, le Dr Chan a occupé le poste de conseiller spécial des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et a contribué à coordonner la plate-forme du Système d'enregistrement international des essais cliniques (ICTRP) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Ses champs d'intérêt comprennent l'épidémiologie et la gestion du risque élevé de cancer de la peau chez les transplantés d'organes solides. Il s'intéresse aussi aux questions relatives à la transparence et au biais dans les essais cliniques. Le Dr Chan préside actuellement l'initiative internationale SPIRIT qui vise à améliorer la qualité des protocoles des essais cliniques.

Dr Christopher McIntyre

Lawson Health Research Institute



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	100 000 $	Dialyse

Comprendre la physiopathologie des symptômes urémiques : une étude mécanistique pilote sur le refroidissement du dialysat pour prévenir les troubles hépatiques et intestinaux attribuables à l'hémodialyse

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

Un nombre alarmant de Canadiens, soit 24 000 patients (et plus de deux millions de personnes dans le monde) souffrent d'insuffisance rénale grave et sont tributaires de la dialyse pour nettoyer leur sang. Cette méthode présente des défis importants, car un patient sur trois meurt dans l'année qui suit le début du traitement et ceux qui sont soumis à une dialyse prolongée doivent composer avec divers symptômes

indésirables. Par exemple, des toxines qui devraient normalement être éliminées par les reins peuvent causer des démangeaisons ou d'autres effets incommodants. Certaines de ces toxines proviennent de l'intestin et devraient être partiellement filtrées par le foie avant de se retrouver dans le reste de l'organisme. Cependant, si le foie ne fonctionne pas adéquatement, le sang en circulation peut contenir plus de toxines que la dialyse est en mesure d'éliminer.

Il a été démontré que la dialyse cause des dommages à différents organes, tels que le cœur, le cerveau, les intestins et les reins. Selon nous, la dialyse entraîne également des lésions au foie en le privant de sang à un point où il ne peut assurer la dégradation des toxines provenant de l'intestin, amenant celles-ci à s'accumuler dans le sang. Afin d'analyser ce problème majeur, nous évaluerons la fonction du foie ainsi que son apport sanguin en utilisant une forme particulière de tomodensitométrie, puis nous mettrons en parallèle l'état de l'organe et les symptômes observés chez les patients dialysés. Nous évaluerons ensuite si des changements apportés au traitement de dialyse pourraient améliorer la fonction hépatique en fournissant un apport sanguin suffisant. Nous avons déjà montré que l'application d'une mesure simple et sécuritaire consistant à refroidir le liquide utilisé dans le traitement de dialyse permet de protéger d'autres organes, tels que le cœur et le cerveau.

Cette étude constituera une première quant à l'étude du rôle du foie dans la dialyse. Elle apportera des perspectives totalement nouvelles sur les raisons qui font en sorte que les patients présentent des symptômes indésirables et nous permettra de révéler de nouvelles façons d'améliorer ces symptômes en se concentrant sur la modification du traitement de dialyse.

Biographie :

Le Dr McIntyre enseigne dans plusieurs domaines à l'Université Western (en Ontario), notamment en médecine, en biophysique médicale et en pédiatrie. Il est aussi titulaire de la Chaire Robert Lindsay soutenant la recherche et l'innovation dans le domaine de la dialyse. Le Dr McIntyre est également directeur de l'unité de recherche clinique sur le rein Lilibeth Caberto au London Health Sciences Centre, où il exerce à titre de néphrologue clinicien. Il dirige une équipe multidisciplinaire de chercheurs dont les efforts se concentrent principalement sur l'étude de la physiopathologie des structures et fonctions cardiovasculaires, cérébrales, hépatiques et gastro-intestinales chez les patients souffrant de maladie rénale chronique. Ces études portent sur la science clinique fondamentale, sur des études en histoire naturelle ainsi que sur l'élaboration et l'application de stratégies thérapeutiques novatrices dans le cadre d'essais contrôlés à répartition aléatoire menés à grande échelle. De plus en plus, les travaux sont axés sur les conséquences néfastes du traitement de dialyse lui-même et sur l'amélioration des résultats par une diminution des dommages évitables. Les techniques d'imagerie multimodale, notamment l'échographie, la tomodensitométrie (TDM), la tomographie par émission de positrons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), jouent un rôle important dans ces études.

Domaines de recherche : hémodialyse, imagerie appliquée (TDM, IRM, TEP), maladie rénale chronique, dialyse péritonéale, cardiologie, néphrologie.

Dre Elena Torban

Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	100 000 $	Dévelopement du rein

Rôle du gène effecteur de la PCP Fuzzy dans le développement du rein et la pathogenèse des CAKUT

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

En Occident, de 2 à 6 nouveau-nés sur 1000 naissent avec de petits reins et/ou une anomalie des voies urinaires inférieures, regroupant les maladies connues comme des anomalies congénitales du rein et des voies urinaires (CAKUT, pour Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract). Dans les cas les plus graves, les reins ne sont pas formés du tout; l'enfant ne pourra donc pas vivre. Même les anomalies congénitales moins graves (liées au développement) entraînent une perte progressive de la fonction rénale, exigeant alors une transplantation rénale ou des chirurgies urologiques. Au Canada, les conséquences lourdes d'anomalies congénitales rénales ont doublé dans les 10 dernières années. Pour comprendre les fondements de ces anomalies, nous devons élucider les programmes moléculaires qui régulent le développement du rein et des voies urinaires inférieures. Notre équipe a récemment découvert qu'un nouveau gène, appelé Fuzzy, joue un rôle essentiel dans le développement rénal normal. Après avoir créé des souris transgéniques privées du gène Fuzzy, nous avons découvert que les reins des embryons mutants étaient extrêmement petits, voire non formés du tout dans environ 15 % des cas. Pour la première fois, ces données révèlent que le gène Fuzzy constitue un régulateur central dans la formation des reins.

Dans le cadre de ce projet de recherche, nous proposons d'examiner la façon dont le gène Fuzzy participe au développement du rein et de quelle manière la perturbation de ce gène entraîne le phénotype de graves maladies rénales. Nous proposons de combiner l'analyse de nos souris mutantes aux études portant sur les cellules cultivées dérivées de leurs propres tissus par immunofluorescence et d'autres méthodes avancées. À la lumière des données préliminaires recueillies, nous croyons que nos études permettront de démontrer l'implication du gène Fuzzy dans la pathogenèse des CAKUT.

Biographie :

La Dre Elena Torban est professeure associée à l'Université McGill et chercheure en sciences fondamentales au sein de la Division de néphrologie du Centre universitaire de santé McGill. Elle a obtenu un

doctorat spécialisé dans le développement du rein à l'Université McGill, puis a poursuivi sa formation postdoctorale à l'Institut neurologique de Montréal et à l'Université McGill, où elle a étudié la nouvelle voie de la polarité cellulaire planaire (PCP) intervenant dans le développement du rein. La recherche actuelle de la Dre Torban porte sur les mécanismes moléculaires et cellulaires des maladies rénales congénitales et acquises. Les anomalies congénitales du rein et des voies urinaires (CAKUT, pour Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract) surviennent chez 1 nouveau-né sur 500 et représentent une morbidité considérable dans la population pédiatrique. De plus en plus, certains gènes mutants sont montrés du doigt dans les cas de CAKUT, y compris les gènes qui codent les protéines des cils primaires. En revanche, de nombreuses maladies de l'appareil de filtration rénal reflètent les modifications pathologiques acquises tout au long de la vie. L'objectif général du programme de recherche de la Dre Torban consiste à cerner et à comprendre la pathogenèse des mécanismes qui sous-tendent les maladies rénales rares chez les humains, afin de mettre au point de nouveaux traitements personnalisés. L'équipe de son laboratoire reçoit actuellement le soutien de La Fondation canadienne du rein pour lui permettre d'étudier le rôle des gènes de la polarité cellulaire planaire dans le développement du rein et l'apparition des maladies kystiques rénales.

Dre Emmanuelle Cordat

Université de l'Alberta



PÉRIODE DE FINANCEMENT
2017-2019

MONTANT DU FINANCEMENT
100 000 $

Catégorie
Rétention d'eau, de sel et du calcium par les reins

Élucider les mécanismes de l'équilibre acidobasique dans les cellules intercalaires des canaux collecteurs

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

L'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) est une maladie du rein qui entraîne une acidose métabolique, un retard de croissance chez l'enfant et la formation récurrente de calculs rénaux, pour éventuellement évoluer vers l'insuffisance rénale. L'ATRd est attribuable à un mauvais fonctionnement des cellules intercalaires dans les canaux collecteurs, un type de cellules spécialisées qui excrètent dans l'urine les protons que nous produisons lors de la réabsorption du tampon physiologique bicarbonate dans le sang. L'ATRd peut être causée par des mutations héréditaires du gène codant pour le transporteur de bicarbonate appelé « échangeur anionique de type 1 (AE1) ».

Nous remarquons cependant la présence d'un autre transporteur de bicarbonate, le SLC26A7, à l'intérieur de ces mêmes cellules, mais la raison pour laquelle cette protéine ne peut compenser la perte de fonction de l'AE1 observée dans l'ATRd demeure inexpliquée. Les résultats de nos précédents travaux démontrent qu'en présence d'ATRd, le SLC26A7 est régulé à la baisse par l'intermédiaire d'un mécanisme inconnu. Dans le cadre du projet actuel, nous allons décortiquer les mécanismes impliqués dans la régulation négative du SLC26A7 en vue de trouver des méthodes pharmacologiques qui permettront d'en modifier la fonction et de rétablir la réabsorption du bicarbonate chez les patients atteints d'ATRd dont l'AE1 a subi une mutation.

L'élucidation de ces mécanismes bénéficiera non seulement aux patients atteints d'ATRd, mais aussi au nombre grandissant de Canadiens atteints de maladies rénales chroniques qui présentent des symptômes s'apparentant à ceux de l'ATRd.

Biographie :

La Dre Emmanuelle Cordat est professeure agrégée au département de physiologie de l'Université de l'Alberta, à Edmonton. Elle s'est jointe à l'équipe en tant que professeure adjointe en 2007, après avoir terminé une formation postdoctorale de six ans à l'Université de Toronto, sous la supervision du Dr Reinhart Reithmeier. Elle a obtenu son diplôme de premier cycle à l'Université Nice Sophia Antipolis, en France, où elle a également reçu un doctorat en pharmacologie cellulaire et moléculaire. Ses recherches portent sur la physiologie et la physiopathologie du canal collecteur, plus particulièrement sur la façon dont les cellules de ce segment de néphron régulent le pH et l'homéostasie électrolytique. Le dérèglement de l'homéostasie du pH constitue une caractéristique distinctive des maladies rénales chroniques, qui touchent des millions de Canadiens chaque année. L'équipe de son laboratoire cherche à mieux comprendre le rôle de ce segment de néphron dans le maintien d'une composition électrolytique et d'un pH plasmatique normaux.

Dre Heather Reich

Réseau universitaire de santé



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	100 000 $	Glomérulo-néphrite

Marqueurs non effractifs de l'issue clinique et de la réponse thérapeutique dans le cadre de l'étude MENTOR

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

La glomérulonéphrite membraneuse (GM) est l'une des causes les plus fréquentes de glomérulonéphrite, un terme regroupant un ensemble de maladies qui s'attaquent aux filtres dans les reins. Les patients aux prises avec la GM courent un risque très élevé de complications potentiellement mortelles, notamment les caillots sanguins, les infections, les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux.

L'issue clinique de la GM est variable : jusqu'à 40 % des patients vont développer une insuffisance rénale, la moitié du reste des patients (30 %) sera atteinte d'une maladie rénale chronique, et les derniers 30 % pourraient bénéficier d'une rémission spontanée. La variation de l'issue clinique chez ces patients de même que les effets secondaires potentiellement toxiques du traitement justifient l'intérêt de prédire la réponse thérapeutique des patients. Les marqueurs cliniques dont disposent les médecins (la créatinine, les protéines urinaires) ne sont pas assez sensibles et, souvent, ne reflètent pas la gravité de l'évolution des lésions rénales.

De plus, les traitements prolongés par des agents tels que la cyclosporine posent un risque de toxicité pour les reins. Par contre, les biomarqueurs urinaires (soit la mesure de protéines spécifiques) peuvent permettre d'en apprendre davantage sur les processus moléculaires intrarénaux. Dans le cadre de cette étude, nous proposons d'évaluer la relation entre un ensemble de biomarqueurs urinaires et la réponse spécifique au traitement de patients atteints de GM qui participent à l'étude MENTOR.

Cette étude multicentrique avec répartition aléatoire, visant à comparer la cyclosporine au rituximab, constitue la plus vaste étude menée à ce jour chez des patients atteints de GM. Le repérage des biomarqueurs urinaires qui sont associés à la maladie et à la réponse thérapeutique permettra d'adapter le traitement à chaque patient afin de réduire au minimum la toxicité des médicaments et d'optimiser l'issue clinique chez les patients présentant une maladie rénale évolutive.

Biographie :

La Dre Reich a obtenu son diplôme de la Faculté de médecine de l'Université McGill. Elle a ensuite suivi une formation clinique postdoctorale à l'Université de Toronto, où elle a également obtenu son diplôme de doctorat (Ph. D.). Elle est actuellement professeure adjointe dans cet établissement et titulaire de la Chaire Gabor Zellerman de recherche en néphrologie. Elle travaille également comme chercheure-néphrologue au Réseau universitaire de santé et s'investit avec passion pour améliorer les soins cliniques et les résultats pour les patients qui souffrent de glomérulonéphrite.

Les recherches de la Dre Reich ont pour objectif de repérer les marqueurs cliniques et moléculaires des maladies glomérulaires évolutives; elle est en outre directrice scientifique du Toronto GN Registry. Son programme de recherche translationnel est axé sur l'étude d'échantillons biologiques humains afin d'élucider les mécanismes en cause dans la progression des maladies rénales vers l'insuffisance rénale. À ce travail en biologie moléculaire s'ajoutent des études visant à déterminer les facteurs de risque cliniques d'une évolution vers la glomérulonéphrite. La Dre Reich aime enseigner et est d'ailleurs codirectrice des cours préparatoires de la formation annuelle sur la glomérulonéphrite pour l'American Society of Nephrology.

Dr John S. D. Chan

Centre de recherche du CHUM



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	100 000 $	Diabète

Stress oxydant et régulation moléculaire de l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II rénale (ACE2) et du récepteur Mas (MasR) spécifique à l'angiotensine 1-7

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

Le diabète et l'hypertension artérielle sont des facteurs de risque majeurs d'une insuffisance rénale chez les personnes atteintes de diabète. Selon des études menées chez des humains et des animaux, l'utilisation prolongée de médicaments qui bloquent un système hormonal appelé « système rénine-angiotensine (SRA) » permet d'abaisser la pression sanguine et de retarder l'évolution de l'insuffisance rénale, mais pas de la guérir. Ces observations nous ont appris que l'activation du SRA est un facteur de risque majeur d'hypertension artérielle et d'une insuffisance rénale chez les personnes atteintes de diabète. L'enzyme de conversion de

l'angiotensine II (ACE2) est la principale enzyme (ou protéine) du SRA qui transforme l'angiotensine II (Ang II) en angiotensine 1-7 (Ang 1-7). En interagissant avec ses propres récepteurs (appelés MasR), l'Ang 1-7 neutralise les effets nocifs de l'Ang II sur les reins. Bien que les chercheurs ne comprennent pas encore très bien comment fonctionne la régulation de l'expression de l'ACE2 et des récepteurs Mas rénaux, ils ont tout de même constaté que leur expression est réduite dans les reins diabétiques. Dans le cadre de son projet de recherche, le Dr Chan se propose d'étudier l'intervention d'une protéine appelée erythroid 2-related factor 2, ou Nrf2, dans la régulation à la baisse de l'expression rénale de l'ACE2 et des récepteurs Mas, qui est incriminée dans l'aggravation des lésions rénales chez les personnes atteintes de diabète. Les travaux du Dr Chan serviront à déterminer si le Nrf2 peut être une cible thérapeutique dans la prévention de la progression de la néphropathie chez les personnes atteintes de diabète.

Biographie :

Le Dr John Chan occupe actuellement le poste de professeur de médecine à l'Université de Montréal. Il est également Directeur du Laboratoire de néphrologie moléculaire et d'endocrinologie du Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM). Dans le cadre de son programme de recherche, le Dr Chan s'efforce de comprendre le ou les rôles joués par le système rénine-angiotensine (SRA) intrarénal et par le stress oxydant dans la pathogenèse de la néphropathie diabétique en se penchant particulièrement sur l'expression du gène de l'angiotensinogène rénal et sur la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) impliquées dans l'apoptose des cellules tubulaires. Auteur de plus de 100 articles publiés dans des revues scientifiques, le Dr Chan a également soumis plus de 250 résumés de présentation à diverses sociétés savantes. Son programme bénéficie du soutien de plusieurs organismes subventionnaires dotés de comités d'examen par des pairs, notamment les Instituts de recherche en santé du Canada, La Fondation canadienne du rein, l'Association canadienne du diabète et la Fondation canadienne de l'innovation.

Dr Karthik Tennankore

Régie de la santé de la Nouvelle-Écosse

PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	100 000 $	Transplantation



Fragilité des patients en attente d'une transplantation rénale

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

Chaque année, un nombre croissant de Canadiens sont en attente d'une transplantation rénale, mais ne subiront pas cette intervention en raison du nombre très restreint de reins disponibles. Il est donc important de

vérifier si les personnes inscrites sur une liste d'attente sont physiquement capables de bénéficier d'une greffe de rein et de s'assurer que le processus de décision qui détermine l'admissibilité des patients est juste et objectif.

Beaucoup de personnes aux prises avec une maladie rénale de stade avancé bénéficieront d'une greffe de rein. Cependant, certains patients n'y sont pas admissibles parce que leur état de santé rend la transplantation trop risquée ou que cette intervention pourrait fortement compromettre leur santé après la greffe. La sélection des patients en mesure de recevoir une greffe nécessite une évaluation détaillée de la santé de chacun ainsi qu'une analyse réalisée par les spécialistes de la transplantation rénale, lesquels sont bien au fait des risques d'une telle intervention.

Certaines personnes atteintes d'une maladie rénale chez qui une greffe de rein est envisagée ont également d'autres problèmes de santé susceptibles d'abréger leur espérance de vie. Les chercheurs parlent alors souvent de fragilité. Être « fragile » peut vouloir dire que la personne doit utiliser du matériel pour marcher (p. ex., un déambulateur ou d'autres aides à la marche), qu'elle a des problèmes fonctionnels (p. ex., de la difficulté à vaquer à ses activités quotidiennes, comme s'habiller ou se laver), que sa condition physique est limitée et que ses activités posent problème. Nous savons que le fait d'être fragile peut entraîner des conséquences négatives sur la santé à la suite d'une greffe de rein. Nous ignorons toutefois dans quelle mesure cet état peut affecter les gens en attente d'une transplantation rénale, car l'analyse de leur état fonctionnel, de leur condition physique et de leurs activités quotidiennes ne fait pas partie intégrante du processus d'évaluation. Pourtant, ce genre d'information peut s'avérer utile à de nombreux égards, tant pour les patients que pour les spécialistes de la transplantation rénale. Si les personnes fragiles courent un risque considérablement accru de mourir, d'être retirés de la liste d'attente ou de décéder peu de temps après la greffe, ces éléments d'information peuvent devenir un nouvel outil pour les spécialistes de la transplantation afin de les aider à prendre des décisions objectives quant à l'admissibilité des patients plutôt que s'en remettre uniquement à leurs impressions cliniques. L'équipe médicale pourrait ainsi mieux cerner les patients de la liste d'attente qui nécessiteraient une surveillance étroite. Enfin, ce nouvel outil pourrait fournir un portrait plus complet de la santé d'une personne en complément des tests déjà utilisés. Ces renseignements pourraient également servir à éclairer les patients au sujet de leur inscription sur la liste d'attente pour bénéficier d'une transplantation rénale.

Notre étude vise à examiner ce qu'il advient des patients fragiles qui sont en attente d'une greffe. Nous évaluerons une cohorte de patients souffrant de maladie rénale rattachés à divers centres au Canada, soit en Nouvelle-Écosse, au Nouveau-Brunswick, à Terre-Neuve et en Ontario. Nous utiliserons trois outils différents pour évaluer la fragilité de ces patients. Nous assurerons ensuite un suivi étroit de nos participants afin de vérifier s'ils connaissent un déclin de leur santé — ils seront alors retirés de la liste d'attente — ou s'ils décèdent avant d'avoir pu recevoir une greffe de rein. Nous suivrons également les personnes ayant bénéficié d'une greffe afin de vérifier s'ils décèdent ou s'ils subissent la perte fonctionnelle du rein transplanté dans un court intervalle. Enfin, nous observerons toute variation du degré de fragilité chez les patients en attente d'une transplantation. Nous espérons que ces découvertes favoriseront la pratique de la transplantation rénale partout au Canada et, peut-être, partout dans le monde. À long terme, nous souhaitons que cette étude constitue le premier pas vers

un processus d'évaluation national normalisé de la capacité fonctionnelle, de la condition physique et des activités quotidiennes des patients chez qui une greffe de rein est envisagée.

La Fondation canadienne du rein s'efforce d'offrir le meilleur soutien possible aux personnes atteintes d'une maladie rénale. L'élément fondamental de cet engagement consiste, d'une part, en l'accès rapide à la transplantation rénale et, d'autre part, en la prestation de soins aux patients en attente d'une greffe. Le fait de savoir comment la fragilité affecte la santé d'une personne peut nous aider à établir une meilleure répartition de cette ressource importante, mais limitée.

Biographie :

Le Dr Karthik Tennankore a reçu son diplôme en médecine à l'Université de Western Ontario et a complété sa formation en médecine interne et en néphrologie à l'Université Dalhousie. En tant que boursier, il a parfait une formation clinique de deux ans en dialyse à domicile à l'Hôpital général de Toronto (Université de Toronto) et a obtenu une maîtrise en épidémiologie clinique à l'Université de Harvard. En 2013, le Dr Tennankore a joint la Division de néphrologie de l'Université Dalhousie, à Halifax. Son expertise clinique comprend le traitement par dialyse administré en clinique et à domicile. Sur le plan de la recherche, il s'intéresse à l'étude et à l'amélioration des résultats chez les patients après l'instauration d'une dialyse ou une transplantation rénale; il souhaite également étudier les conséquences que peut avoir la fragilité des patients sur l'issue de l'une ou l'autre de ces interventions. Par ailleurs, le Dr Tennankore participe à des essais cliniques et réalise des études de cohortes prospectives en néphrologie.

Co-candidats : Ian Alwayn, Marc Dorval, Nessa Gogan, Tammy Keough-Ryan, Bryce Kiberd, Sean Martin, Amanda Miller, Kenneth Rockwood, Laura Sills, Kenneth West, Seychelle Yohanna

Dre Katalin Szaszi

Hôpital St. Michael



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	100 000 $	Biologie du rein, Insuffisance rénale

La protéine claudine-2 : régulatrice de la Rho A et du phénotype épithélial des cellules tubulaires

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

La maladie rénale chronique (MRC) est un grave problème de santé qui impose un lourd fardeau aux personnes atteintes et à la société en général. Actuellement, la maladie ne se guérit pas, d'où la nécessité de poursuivre les recherches pour comprendre ses mécanismes et mettre au point de nouveaux traitements. Notre projet vise à enrichir les connaissances fondamentales sur les événements moléculaires à l'origine de la maladie rénale chronique. Les tubules rénaux sont constitués de cellules spécialisées, les cellules épithéliales, qui établissent et maintiennent une barrière autorisant uniquement des échanges hautement régulés des substances à travers la paroi. Ces cellules jouent un rôle vital dans la fonction rénale. Au cours des dernières années, il a été mis en évidence que les lésions de ces cellules entraînent des changements pathologiques qui contribuent à l'apparition de la MRC. Plus précisément, les lésions induisent la production de médiateurs dans ces cellules, et ces médiateurs favorisent la formation de cicatrices dans les tissus. Cette altération tissulaire, une maladie appelée fibrose, est la conséquence de la MRC, et elle ne peut être ni traitée ni stoppée. La fibrose détruit les tissus normaux des reins et cause une insuffisance rénale. La façon dont cela se produit n'est malheureusement pas clairement établie. Les cellules tubulaires sont rattachées les unes aux autres grâce à un complexe protéinique qui crée une voie de transport spécialisée entre ces cellules. Cette structure se nomme jonction serrée. Nous avons découvert qu'une protéine appartenant à cette jonction serrée, la claudine-2, était absente dans un modèle de souris atteintes de MRC. Lorsque nous avons simulé cette perte dans un contexte expérimental, nous avons également constaté une augmentation de la production des médiateurs générant la fibrose dans les cellules tubulaires, ce qui laisse croire que la claudine-2 est un régulateur de cet important processus. À la lumière de ces observations, nous nous sommes fixé trois objectifs principaux dans le cadre de ce projet de recherche. Premièrement, à partir de cellules tubulaires en culture, nous souhaitons définir les voies cellulaires et moléculaires par lesquelles la claudine-2 régule l'activité épithéliale et la production de médiateurs néfastes. Deuxièmement, nous voulons démontrer dans des modèles animaux que la claudine-2 a aussi la capacité de contrôler l'apparition de la fibrose. Troisièmement, nous évaluerons des interventions que nous

avons conçues, qui peuvent interférer avec la perte de claudine-2, pour voir si elles permettent de modifier le processus de formation de la fibrose.

Nos études révéleront de nouveaux mécanismes sous-jacents aux événements moléculaires survenant dans la maladie rénale et nous permettront de commencer à évaluer des approches potentiellement bénéfiques pour ralentir l'évolution de la maladie.

Biographie :

La Dre Katalin Szaszi est chercheure au Centre de recherche en sciences biomédicales Keenan (KRCBS) de l'Hôpital St. Michael; elle est également professeure associée au département de chirurgie de l'Université de Toronto. Elle a obtenu son diplôme en médecine et son doctorat à l'Université Semmelweis de Budapest, en Hongrie, puis a suivi une formation postdoctorale à l'Hospital for Sick Children et à l'Hôpital général de Toronto, à Toronto. Elle a été recrutée comme chercheure au KRCBS en 2005.

La Dre Szaszi est biologiste cellulaire; elle étudie la biologie des cellules épithéliales tubulaires et la physiopathologie de l'inflammation et de la fibrose en présence de maladie rénale. Ses travaux sont subventionnés par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRNSG) et La Fondation canadienne du rein (FCR). Récipiendaire d'une bourse Nouveaux Chercheurs du programme KRESCENT octroyée par la FCR et les IRSC (2007-2010), elle a également reçu une bourse de nouveaux chercheurs du ministère de la Recherche, de l'Innovation et des Sciences de l'Ontario. Par ailleurs, la Dre Szaszi a publié plus de 60 articles révisés et souvent cités par des pairs.

Dr Keir Joe Menzies

Université d'Ottawa



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	99 990 $	Insuffisance rénale

Métabolisme du NAD+ comme cible thérapeutique dans un modèle de souris atteintes d'insuffisance rénale aiguë

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

L'insuffisance rénale aiguë est la maladie rénale la plus fréquente; elle ne bénéficie toutefois d'aucun traitement efficace. Cette affection touche de 3 à 7 % des patients hospitalisés et génère un taux de mortalité

plus élevé que celui associé aux cancers du sein et de la prostate, à l'insuffisance cardiaque et au diabète regroupés. Après la survenue de manifestations rénales défavorables ou l'administration de traitements anticancéreux toxiques chez l'humain, il se produit une perte notable et une dysfonction de diverses cellules à l'intérieur du rein, favorisant la progression de l'insuffisance rénale aiguë.

Il est important de souligner que certaines cellules rénales sont extrêmement riches en mitochondries, des organelles cellulaires qui fournissent de l'énergie et qui, par conséquent, sont sensibles au déclin de la santé mitochondriale observé durant l'insuffisance rénale aiguë. La santé mitochondriale dépend principalement d'une famille de protéines appelées sirtuines, qui pourraient ainsi constituer une cible idéale dans le traitement des cellules rénales endommagées. Fait intéressant, l'activité des sirtuines repose quant à elle sur un métabolite, appelé NAD+, présent en quantité limitée dans les cellules. Nous retenons donc l'hypothèse selon laquelle les traitements qui augmentent les concentrations de NAD+ présentent un potentiel clinique pour les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë. Ces traitements comprennent la prise de suppléments diététiques de riboside de nicotinamide (RN), un composant connu du lait et d'autres aliments, qui est un précurseur de la production de NAD+. Il a été prouvé que le RN est très efficace dans la hausse des concentrations de NAD+ et que l'activité des sirtuines dans les cellules stimule le métabolisme. De fait, au cours de la dernière année, nos travaux de recherche ont démontré que les « stimulateurs » de NAD+ peuvent traiter des maladies métaboliques, améliorer la santé des cellules souches lors du vieillissement, et même prolonger l'espérance de vie des souris. En plus des RN, il existe d'autres stimulateurs de NAD+, notamment les inhibiteurs de la famille de protéines PARP, qui consomment le NAD+, et un nouvel inhibiteur de l'enzyme ACMSD, qui détourne les précurseurs de la production de NAD+.

Nous proposons donc d'explorer et de comparer l'efficacité de ces stimulateurs de NAD+ pour améliorer la santé mitochondriale dans deux modèles de souris atteintes d'insuffisance rénale. Nous projetons de traiter les rongeurs à l'aide des stimulateurs de NAD+ dans le cadre d'une démarche thérapeutique reproduisant une situation réelle de traitement d'un épisode d'insuffisance rénale aiguë. Nous nous attendons à ce que les stimulateurs de NAD+ favorisent le rétablissement de la santé mitochondriale des reins et améliorent l'issue de ce type d'atteinte. Nous utiliserons un modèle de culture cellulaire primaire d'insuffisance rénale pour examiner les événements de signalisation associés à cette stratégie thérapeutique. Comme tous les stimulateurs de NAD+ proposés peuvent être intégrés à la nourriture, cette approche est susceptible de présenter un potentiel d'application immédiate en clinique. Qui plus est, le RN est déjà vendu comme complément alimentaire et les inhibiteurs de PARP, tels que l'olaparib (utilisé dans cette étude), sont actuellement prescrits dans le cadre de traitements d'association contre le cancer.

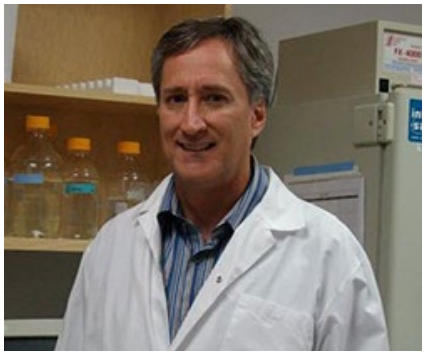
Biographie :

Le Dr Keir Menzies est professeur adjoint à l'École interdisciplinaire des sciences de la santé de la Faculté des sciences de la santé de l'Université d'Ottawa, où il a aussi été nommé conjointement au Département de biochimie, de microbiologie et d'immunologie de la Faculté de médecine. Ses travaux portent sur l'étude du métabolisme dans les divers organes, plus précisément sur les voies de signalisation énergétique qui favorisent le bon fonctionnement rénal. Il souhaite que la compréhension de ces voies permette d'élaborer de nouvelles

options de traitement relatives au dysfonctionnement métabolique du rein en présence de maladies ou de lésions touchant cet organe. Le Dr Menzies a antérieurement contribué à définir diverses voies métaboliques soumises au contrôle d'un groupe capteur d'énergie d'enzymes NAD+-dépendantes appelées sirtuines. Par l'utilisation de substances nutraceutiques ou pharmaceutiques visant à augmenter les concentrations tissulaires de NAD+, suivie de l'activation enzymatique des sirtuines, les recherches du Dr Menzies ont permis de mettre au point de nouveaux traitements pour contrer le dysfonctionnement métabolique dans la dystrophie musculaire, la maladie du foie gras non alcoolique et le vieillissement des cellules souches chez les souris. L'optimisation de ces stratégies thérapeutiques aboutira un jour à la cartographie de l'homéostasie de NAD+ pour l'ensemble du corps en tant que biomarqueur prédictif du dysfonctionnement métabolique en présence de lésions et de maladies, et lors du vieillissement.

Dr Kevin Burns

Institut de recherche de L'Hôpital d'Ottawa



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	100 000 $	Insuffisance rénale

Transfert exosomal de la molécule microARN-486-5p dans la réparation des lésions attribuables à l'insuffisance rénale aiguë

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une affection grave qui se manifeste par un déclin rapide de la fonction rénale, souvent en quelques minutes ou quelques heures. Le recours à la dialyse constitue souvent l'option thérapeutique envisagée, dans l'espoir que les reins recommencent à fonctionner normalement, mais seulement la moitié des patients obtiennent un tel rétablissement. À l'heure actuelle, il n'existe malheureusement aucun traitement qui permette d'accélérer la réparation des lésions rénales après un épisode d'IRA.

L'utilisation de cellules souches a été suggérée afin d'aider les reins endommagés à recouvrir leur fonction. Récemment, nous avons isolé différentes cellules « progénitrices » à partir du sang contenu dans le cordon ombilical humain, puis nous les avons injectées à des souris souffrant d'une IRA provoquée par un blocage temporaire de l'approvisionnement sanguin dans les reins. Nous avons découvert qu'une population de cellules mettait les souris à l'abri de lésions rénales. De plus, les cellules elles-mêmes ne s'intégraient pas aux reins endommagés, libérant plutôt des facteurs qui semblaient favoriser la guérison. Dans cette optique, les cellules déversaient de minuscules fragments de membrane, les exosomes, qui sont enrichis d'une substance

appelée miR-486-5p. L'injection d'exosomes aux souris les protégeait fortement des lésions rénales, et les avantages semblaient attribuables, du moins en partie, au transfert de miR-486-5p aux reins.

L'utilisation d'exosomes pour traiter les humains aux prises avec une IRA représente un objectif prometteur pour la recherche à long terme. En effet, les exosomes peuvent offrir des avantages uniques par rapport aux traitements cellulaires, notamment un risque faible de rejet immunitaire, une diminution de la probabilité de croissance cellulaire anormale et un moindre potentiel de blocage des vaisseaux sanguins en raison de leur petit calibre. Cependant, nous devons encore répondre à plusieurs questions avant que les études puissent être menées chez l'humain. Comment pouvons-nous optimiser la libération d'exosomes dans les reins après un épisode d'IRA? Les exosomes inoculés ciblent-ils les cellules particulières des reins afin d'en favoriser la réparation? Quel est l'effet du transfert de miR-486-5p dans la réponse protectrice liée à l'utilisation des exosomes après l'apparition de lésions rénales? Quel est le rôle de la prévention de la mort cellulaire? Quelles autres voies moléculaires du rein sont touchées par l'intervention des exosomes et de miR-486-5p? La subvention octroyée par La Fondation canadienne du rein nous permettra de réaliser des études chez l'animal afin de répondre à chacune de ces questions clés. Notre projet de recherche représente la prochaine étape essentielle qui mènera à la mise au point de nouveaux traitements pour les patients atteints d'IRA.

Biographie :

Le Dr Kevin D. Burns, FRCPC, est professeur de médecine à la Division de néphrologie et a été vice-président à la recherche du Département de médecine à l'Hôpital d'Ottawa et à l'Université d'Ottawa. Il est, par ailleurs, directeur et chercheur principal au Centre de recherche sur les maladies du rein (CRMR) affilié à l'Institut de recherche de L'Hôpital d'Ottawa et à l'Université d'Ottawa, où il a été nommé conjointement au Département de médecine cellulaire et moléculaire. Le Dr Burns a obtenu son baccalauréat en sciences et son diplôme du programme double de doctorat en médecine et maîtrise en chirurgie (M.D., C.M.) à l'Université McGill. Il a terminé son programme de résidence en médecine interne à l'Université d'Ottawa. Après une année d'études postdoctorales en néphrologie clinique à Ottawa, il a entrepris une formation en recherche scientifique fondamentale au centre médical de l'Université Vanderbilt, au Tennessee, aux États-Unis. En 1992, le Dr Burns a reçu une bourse d'études de 5 ans du Conseil de recherche médicale du Canada et est retourné travailler à Ottawa comme chercheur clinicien. Son programme de recherche bénéficie de l'appui financier des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), de La Fondation canadienne du rein (FCR) et de la Fondation canadienne pour l'innovation/du Fonds ontarien pour l'innovation.

Le Dr Burns a dirigé la Division de néphrologie de l'Université et de l'Hôpital d'Ottawa de 1997 à 2005. De 2004 à 2006, il a été président de la Société canadienne de néphrologie (SCN) et est actuellement président du Comité directeur du programme KRESCENT. Les travaux de recherche du Dr Burns ont porté sur le fonctionnement et la régulation du système rénine-angiotensine intrarénal, en tant que système lié à la pathogenèse des maladies rénales, y compris la néphropathie diabétique et l'hypertension. Dans son laboratoire, il utilise diverses techniques de biologie cellulaire et moléculaire ainsi que des modèles animaux atteints de maladies rénales. Le Dr Burns participe aussi à des études de recherche clinique visant à transférer les connaissances acquises du laboratoire au chevet des patients.

Dr Mathieu Lemaire

Hôpital pour enfants de Toronto



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	99 000 $	Biologie du rein

Une carence en acide sialique glomérulaire, nouvelle cause du syndrome hémolytique et urémique

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

Les reins jouent un rôle de premier plan dans notre organisme. Entre autres fonctions, ils contribuent à filtrer les déchets produits quotidiennement par l'organisme. Pour ce faire, ils ont besoin que d'énormes quantités de sang leur soient fournies toutes les heures. Le filtre, appelé « glomérule », sert de passoire; il retient les molécules et les cellules de grande taille (comme des spaghettis) dans le sang, mais laisse passer les petites molécules et l'eau dans l'urine.

C'est pourquoi il est très important que la circulation sanguine reste fluide dans les reins. Les phénomènes qui permettent aux vaisseaux sanguins des reins d'y parvenir constituent un casse-tête fascinant pour les scientifiques. Dans certaines maladies, le principal problème vient de la présence de caillots sanguins qui nuisent à la circulation sanguine dans les reins ou qui la bloquent complètement. Cette situation peut occasionner beaucoup de problèmes, car les reins ne sont plus capables de filtrer les déchets de l'organisme normalement. Or des caillots sanguins rénaux peuvent se développer chez les patients atteints d'infections graves causées par des bactéries appelées « pneumocoques ».

La plupart de ces patients sont des enfants qui auront besoin de dialyse pendant leur maladie parce que leurs reins ne fonctionnent plus du tout. Plusieurs d'entre eux garderont des séquelles aux reins lorsque l'infection sera guérie. Nous ignorons pourquoi des caillots sanguins se forment dans leurs reins. Par conséquent, nous ne savons pas non plus comment les traiter. Pour le moment, tout ce que nous pouvons offrir aux patients, c'est l'espoir que le temps fasse son œuvre, donc que les reins se rétablissent d'eux-mêmes. Nous avons toutefois un indice : une enzyme appelée « sialidase » qui est libérée par les bactéries dans le sang des patients. Une enzyme ressemble à une petite machine extrêmement spécialisée et efficace. Les sialidases n'ont qu'une seule mission : trouver et éliminer un sucre particulier, appelé « acide sialique », qui est fixé à des protéines situées à la surface des cellules.

Les protéines auxquelles des molécules d'acide sialique sont attachées jouent des rôles importants sur les cellules. Elles peuvent servir d'ancrage à certaines cellules sanguines et, simultanément, repousser les autres. Tous les patients qui contractent une maladie rénale pendant une infection à pneumocoques présentent un taux élevé de sialidases dans leur sang (un taux que l'on ne retrouve pas chez les personnes en santé). Le grand problème ici, c'est que nous ne savons pas pourquoi la présence de sialidases dans le sang est aussi nocive pour les reins.

Nous avons découvert récemment une nouvelle maladie génétique qui se caractérise aussi par la formation de caillots sanguins dans les reins des patients. La partie intéressante de cette histoire, c'est que ces patients sont porteurs d'une mutation dans un gène appelé « ST3GAL1 », qui travaille avec l'acide sialique dans les cellules.

En fait, sa fonction est totalement à l'opposé de celle des sialidases : il s'agit d'une enzyme qui fournit de l'acide sialique aux protéines alors que les sialidases l'en éliminent! Or nous avons fait des expériences en laboratoire qui montrent que ces mutations empêchent cette enzyme de fonctionner normalement. Les maladies bactériennes et les maladies génétiques pourraient dès lors être des images inversées l'une de l'autre. C'est pourquoi nous nous proposons d'étudier ces deux types de maladies simultanément afin de tenter de déterminer quel peut en être le dénominateur commun. À vrai dire, cette étude pourrait nous aider à mieux comprendre pourquoi le comportement biologique anormal de l'acide sialique provoque autant de problèmes chez les patients. Nous pensons qu'il doit exister des protéines spécifiques porteuses d'acide sialique à leur surface et qui jouent un rôle important dans la prévention des caillots dans les vaisseaux sanguins rénaux. La mise au point de traitements pour ces patients passe obligatoirement par une meilleure compréhension de ces maladies.

Biographie :

Le Dr Mathieu Lemaire a terminé sa formation médicale à l'Université McGill en 2004. Il a ensuite étudié la pédiatrie et la néphrologie à l'Hôpital pour enfants de Toronto. C'est à l'Université Yale (New Haven, CT) qu'il a poursuivi ses études doctorales en médecine expérimentale sous la supervision du Dr Richard P. Lifton, à titre de boursier postdoctoral du programme KRESCENT.

Son projet de recherche portait principalement sur les aspects génétiques des néphropathies rares chez l'enfant et plus particulièrement sur le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa). En 2014, le Dr Lemaire est retourné à l'Université de Toronto à titre de professeur adjoint en pédiatrie au sein de la Division de néphrologie de l'Hôpital pour enfants et au Programme de biologie cellulaire de l'Institut de recherche de cet hôpital en tant que chercheur scientifique, poste menant à la permanence. Il a été nommé conjointement à l'Université de Toronto, au sein de l'Institut des sciences médicales et du Département de biochimie.

Ses intérêts l'ont poussé vers la recherche translationnelle appliquée aux néphropathies rares chez l'enfant et faisant appel à des outils génomiques pour déterminer les gènes en cause. Suit une dissection fonctionnelle minutieuse des gènes pressentis à l'aide de technologies de pointe en microscopie, en biologie cellulaire et en biochimie.

L'objectif n'est pas seulement de mieux comprendre les caractéristiques physiopathologiques des maladies, mais aussi de faire en sorte que ces découvertes se traduisent en une amélioration concrète des soins cliniques.

Le Dr Lemaire a joué un rôle crucial dans l'identification du premier gène non lié au complément et qui est à l'origine d'une forme récessive du SHUa, la diacylglycérol kinase epsilon (DGKE). Son équipe cherche à découvrir par quels mécanismes un déficit en DGKE peut provoquer une thrombose restreinte aux petits vaisseaux sanguins des reins. Elle poursuit également ses recherches sur d'autres gènes responsables des néphropathies rares chez l'enfant en utilisant le séquençage de l'exome entier : le travail technique suit son cours et devrait aboutir à la découverte d'un autre gène responsable du SHUa, indépendant du complément.

Dr Michael Zappitelli

Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	100 000 $	Dépistage et prévention de la maladie rénale

Pronostic rénal chez l'enfant 11 ans après un séjour à l'unité de soins intensifs : insuffisance rénale aiguë et progression de la maladie

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

Un grand nombre d'enfants gravement malades qui sont admis dans une unité de soins intensifs (USI) présentent une atteinte des reins appelée insuffisance rénale aiguë (IRA). C'est habituellement le motif de l'hospitalisation en USI (p. ex., une infection grave, une chirurgie cardiaque) ou les traitements que les enfants doivent recevoir (p. ex., des médicaments aux effets toxiques sur les reins) qui sont à l'origine de l'IRA. Cette atteinte des reins est à la source de plusieurs problèmes, entre autres de l'œdème accompagné d'une insuffisance cardiaque, des troubles hormonaux, de la difficulté à se nourrir et, parfois, la nécessité de recourir à la dialyse. Nous savons que lorsqu'elle touche les enfants admis à l'USI, l'IRA peut entraîner le décès à l'unité même, sinon à prolonger le séjour à l'hôpital.

Chez l'adulte, il est reconnu que les dommages tissulaires associés à l'IRA peuvent causer des lésions chroniques aux reins (c. à d. de longue durée, qui évoluent de façon continue). Une maladie rénale chronique (MRC) ou de l'hypertension artérielle peuvent venir aggraver l'état du patient et contribuer à accroître son risque de décès. Cependant, nous en savons encore très peu sur les conséquences possibles de l'IRA survenant chez les enfants hospitalisés en ce qui concerne leur santé rénale à long terme. Les MRC et l'hypertension artérielle

constituent un lourd fardeau pour les patients de même que des facteurs de risque déterminants de maladies cardiaques. Des évènements comme l'IRA qui surviennent tôt dans la vie peuvent s'avérer un important facteur de risque de MRC et d'hypertension artérielle chez les enfants. Soulignons qu'un traitement précoce et l'adoption de mesures de prévention de la MRC et de l'hypertension artérielle chez les jeunes patients peuvent avoir des effets bénéfiques sur la santé des reins et du cœur en plus d'alléger le fardeau que ces maladies imposent à notre système de soins de santé.

Pour tenter de préciser le lien possible entre l'IRA chez les enfants admis à l'USI et l'apparition subséquente d'une MRC ou d'une hypertension, nous avons d'abord évalué un groupe d'enfants 6 ans après leur admission dans ce type d'unité. La MRC et l'hypertension constituaient un point commun frappant. Cependant, nous savons que la grande majorité des enfants admis à l'USI ne font l'objet d'aucun suivi quant à leur fonction rénale ou à d'éventuels problèmes de tension artérielle après leur congé de l'hôpital. Par conséquent, les cas de MRC et d'hypertension artérielle observés dans le groupe analysé n'auraient pas été détectés sans notre étude. Il apparait ainsi clairement qu'il faut modifier la façon dont les enfants admis à l'USI sont suivis après leur congé afin de pouvoir détecter, prévenir et traiter les maladies rénales chroniques et l'hypertension artérielle. Dans le cadre de notre projet de recherche, nous évaluerons à nouveau notre groupe d'enfants précédemment admis à l'USI (que nous avons déjà évalués 6 ans après leur admission), cette fois 11 ans après leur séjour à l'USI. Notre objectif est de comprendre si l'état de ces enfants s'est détérioré et, le cas échéant, d'évaluer le degré de cette détérioration au fil du temps, soit entre les 6e et 11e années qui ont suivi leur admission à l'USI. Nous chercherons aussi à savoir si de nouveaux tests d'urine visant à mesurer les dommages causés aux reins peuvent nous aider à prédire ce qui s'est détérioré ou, au contraire, s'est amélioré quant à la fonction rénale et à l'hypertension artérielle des enfants après 11 ans de suivi. Cette étude, une première mondiale, nous permettra de recueillir l'information nécessaire à l'instauration de changements dans le suivi et le traitement des enfants par leurs médecins; nous en apprendrons également davantage sur les enfants qu'il faut suivre étroitement afin de prévenir les dommages rénaux à long terme et de promouvoir la santé de la fonction rénale après une maladie ayant causé une IRA. Cette étude sera possible grâce à la collaboration de spécialistes du rein, de l'équipe des USI, de cardiologues et de médecins œuvrant en pédiatrie générale qui ont travaillé ensemble depuis de nombreuses années afin de comprendre les effets néfastes de l'IRA sur la santé des enfants. Nous travaillerons aussi avec des représentants des familles et des administrateurs des soins de santé pour nous assurer que les lignes directrices sur le suivi de la santé rénale des enfants que nous recommanderons à la fin de notre étude sont établies en fonction de résultats importants pour les familles et les patients, et qu'elles sont réalisables dans le cadre de notre système de soins de santé actuel.

Biographie :

Le Dr Michael Zappitelli, boursier en néphrologie pédiatrique, a obtenu son diplôme en médecine de l'Université McGill, à Montréal. Il a ensuite effectué un stage postdoctoral sous la supervision du Dr Stuart Goldstein, au Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital de Houston, l'un des plus importants centres de soins pédiatriques en Amérique du Nord.

Les travaux de recherche du Dr Zappitelli portent sur l'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez l'enfant. Cet état pathologique apparaissant principalement chez les patients hospitalisés, il importe de mieux comprendre l'IRA afin de pouvoir la détecter tôt, en atténuer les risques les plus importants et améliorer la santé des patients à long terme.

Le laboratoire de recherche clinique du Dr Zappitelli caractérise la maladie par l'évaluation de définitions et la réalisation d'études afin d'examiner l'incidence de l'IRA sur divers résultats cliniques chez plusieurs populations de patients, notamment ceux qui reçoivent des médicaments néphrotoxiques, ceux qui subissent une chirurgie cardiaque et ceux qui sont gravement malades. Ses derniers travaux consistent à observer l'issue à long terme de l'IRA chez des patients gravement malades, atteints ou non d'une affection cardiaque, de même que chez des enfants qui reçoivent un traitement anticancéreux par la cisplatine. Le Dr Zappitelli s'est donné pour objectif de découvrir si l'IRA représente un facteur de risque d'insuffisance rénale chronique (IRC) et si les nouveaux biomarqueurs de l'IRA liés aux lésions tubulaires rénales peuvent être utilisés pour améliorer le dépistage des patients exposés à un risque d'IRC. D'autres projets de recherche portent sur la découverte et la caractérisation de nouveaux biomarqueurs urinaires de l'IRA en vue du diagnostic de cette maladie.

Dre Nina Jones

Université de Guelph



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	100 000 $	Biologie du rein

Rôle des protéines adaptatrices Nck dans la morphologie des podocytes du rein

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

La maladie rénale chronique (MRC) constitue un important enjeu de santé publique qui persiste à coïncider avec l'épidémie du diabète; on estime qu'environ 15 % de la population canadienne vit avec cette maladie dévastatrice. Il existe encore très peu de traitements contre les maladies rénales de stades avancés, et les quelques options disponibles s'associent d'un lourd fardeau sur le plan de la morbidité, de la mortalité et des coûts de soins de santé, d'où le besoin criant de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces. Les découvertes fondamentales de la dernière décennie ont fait ressortir le rôle clé des podocytes dans la pathogenèse et la progression de la MRC. La capacité des podocytes à demeurer ancrés à la membrane basale et à assurer la filtration malgré des forces hémodynamiques fluctuantes est étroitement liée à leur morphologie unique. Les podocytes possèdent des ramifications entremêlant, appelées pédicelles, riches en actine, qui

réagissent à leurs milieu et modifient leur forme par l'intermédiaire d'une jonction cellulaire spécialisée appelée diaphragme de fente. L'une des premières caractéristiques de la maladie rénale est le remodelage des pédicelles podocytaires et l'effondrement du cytosquelette d'actine, ce qui provoque la disparition du diaphragme de fente et l'apparition d'une protéinurie.

Dans le passé, notre laboratoire a fourni certaines des premières données probantes montrant que la signalisation du diaphragme de fente régule directement la dynamique de l'actine et la morphologie particulière des pédicelles. Par la suite, nous avons aussi confirmé l'importance d'un tel signal dans l'apparition et la réparation des lésions podocytaires. À l'heure actuelle, nos études révèlent l'existence d'une interaction significative entre le diaphragme de fente et les adhésions focales, qui ancrent les podocytes à la membrane basale. Nous avons ciblé la protéine adaptatrice Nck en tant que molécule pivot assurant le lien entre ces centres de transmission, et nous nous proposons maintenant d'utiliser des modèles de souris mutantes et des lignées cellulaires complémentaires pour examiner le rôle de la protéine Nck dans le remodelage des adhésions focales. De récentes études ayant mis en lumière l'hétérogénéité moléculaire des maladies glomérulaires, notre objectif à long terme consiste à appliquer ces connaissances à la conception rationnelle de traitements ciblant plus précisément les podocytes.

Biographie :

La Dre Nina Jones est professeure et titulaire de la Chaire de recherche du Canada en signalisation des cellules eucaryotes à l'Université de Guelph, en Ontario. Elle a obtenu son doctorat à l'Université de Toronto, puis a poursuivi une formation postdoctorale à l'Institut de recherche Lunenfeld-Tanenbaum sous la supervision du Dr Tony Pawson, maintenant décédé, avant d'être recrutée par l'Université de Guelph en 2006. Les recherches de la Dre Jones visent à explorer les mécanismes fondamentaux de la communication cellulaire; les résultats de ses travaux ont permis de mieux comprendre la façon dont ces voies de signalisation se dérèglent dans plusieurs affections courantes chez l'humain, comme les maladies rénales, cardiovasculaires et cancéreuses. La Dre Jones a été maintes fois récompensée au cours de sa carrière. Elle a notamment reçu la bourse Nouveaux Chercheurs KRESCENT, l'une des bourses de nouveaux chercheurs de l'Ontario et une bourse d'études supérieures du Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie (CRSNG) du Canada. Le Prix du mérite en tant que partenaire exceptionnel de La Fondation canadienne du rein (FCR) lui a aussi été octroyé. De plus, elle est membre de la Société royale du Canada – Collège de nouveaux chercheurs et créateurs en arts et en science. Le laboratoire de la Dre Jones reçoit présentement des subventions de recherche de la FCR, des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et du CRSNG.

Dr Sacha de Serres

Université Laval



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	100 000 $	Transplantation

Le rôle des cellules dendritiques et des lymphocytes T auxiliaires folliculaires dans le rejet à médiation humorale d'un greffon rénal

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

Au cours des vingt dernières années, des progrès notables ont été réalisés dans le domaine de la transplantation rénale. Cependant, l'espérance de vie n'a pas augmenté autant que prévu. Au Canada, le pourcentage de reins de donneurs décédés qui sont encore fonctionnels cinq ans après la transplantation n'est que légèrement supérieur à 80 %. Autrement dit, les jeunes transplantés de nos jours peuvent avoir besoin de deux ou trois greffes, voire plus au cours de leur vie. La conception de la survie adéquate d'un greffon transplanté serait que le patient décède avec ce même rein toujours fonctionnel. Comme les coûts annuels d'une dialyse sont plus de 50 000 $ supérieurs à ceux d'une transplantation fonctionnelle pendant un an, il existe un intérêt économique évident à améliorer la survie d'un greffon.

La perte prématurée d'une greffe est principalement due à un rejet tardif, causée par les anticorps anti-HLA. Bien que de nombreux agents aient été évalués pour le traitement du rejet à médiation humorale (par des anticorps), aucun d'eux n'a jusqu'à maintenant été très utile. Dès que le patient produit ces anticorps, il est en quelque sorte « vacciné » contre la greffe. Afin d'améliorer les résultats, il est nécessaire de bloquer le système immunitaire à un point de contrôle avant la production des anticorps.

La recherche proposée vise à mieux comprendre la façon dont les cellules immunitaires innées, appelées cellules dendritiques, commandent aux lymphocytes T spécialisés, appelés lymphocytes auxiliaires folliculaires, d'interagir avec les lymphocytes B qui produisent les anticorps anti-HLA. Nous avons précédemment expliqué que les cellules dendritiques peuvent lentement envahir le greffon chez les transplantés et qu'elles se trouvent en contact étroit avec les lymphocytes T activés. Plus récemment, nous avons obtenu la confirmation que les transplantés porteurs d'anticorps anti-HLA de classe II montrent une prédominance de lymphocytes T folliculaires dans leur sang et lors de leur biopsie rénale, ce qui n'a pas été observé pour les anti-HLA de classe I. Nous voulons maintenant être en mesure de mieux définir l'interaction entre les cellules dendritiques et les lymphocytes T in vitro et in vivo. Plus particulièrement, nous voulons vérifier si l'inhibition des cytokines participant à la diaphonie entre les cellules dendritiques et les lymphocytes T folliculaires pourrait empêcher les

lymphocytes B humains de sécréter des anticorps dirigés contre le donneur. Nous espérons trouver une ou des cibles immunologiques (seule ou en association) qui bloquera la voie intervenant dans la production d'anticorps avant que le processus n'atteigne le point de contrôle des lymphocytes B. Certaines cytokines considérées, comme l'anti-IL-21, sont déjà en développement pour le traitement d'autres maladies. De plus, nos travaux permettront de préciser si l'inhibition de la production des lymphocytes auxiliaires folliculaires semble une cible intéressante pour les anti-HLA de classe II, et s'il n'en serait pas de même pour ceux appartenant à la classe I.

Biographie :

Le Dr Sacha De Serres est un nouveau chercheur à l'Université Laval. Après l'obtention de son diplôme en médecine de l'Université de Montréal, il a suivi une formation en médecine interne et en néphrologie à l'Université Laval. Grâce à une bourse postdoctorale du programme KRESCENT, il a par la suite terminé une formation en immunologie de la transplantation au Brigham and Women's Hospital de l'Université Harvard, à Boston. Les recherches du Dr De Serres sont axées sur le mécanisme d'immunité innée dans la transplantation.

Son projet consiste à étudier l'interaction entre deux types particuliers de cellules, soit les cellules dendritiques et les lymphocytes T auxiliaires folliculaires, lorsque survient le rejet d'un greffon rénal. De façon plus précise, ce chercheur veut décrypter la manière dont ces cellules donnent l'ordre aux lymphocytes B de produire des anticorps contre le greffon. Le Dr De Serres souhaite que ces connaissances permettent de personnaliser les traitements immunosuppresseurs et ainsi de réduire les effets secondaires des médicaments antirejet. Ses recherches devraient aussi contribuer à mettre au point des traitements plus efficaces contre le rejet chronique, ce qui, ultimement, augmenterait l'espérance de vie des transplantés rénaux. Ces outils pourraient s'avérer bénéfiques non seulement pour les receveurs d'un greffon rénal, mais aussi pour les receveurs de tout autre organe.

Dr Soham Rej

Institut Lady Davis de recherche médicale



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	96 664 $	Rétention d'eau, de sel et du calcium par les reins

Les statines dans le traitement du diabète insipide néphrogénique provoqué par le lithium – essai pilote comparatif mené avec répartition aléatoire

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

Le lithium est un médicament souvent utilisé dans le traitement de diverses maladies, entre autres les troubles bipolaires et le trouble dépressif majeur. Son utilisation est également à l'étude dans le traitement de la démence, de l'accident vasculaire cérébral et même du cancer. À l'heure actuelle, environ 350 000 Canadiens prennent du lithium et beaucoup d'autres patients pourraient tirer des bienfaits de ce médicament. Pourtant, les médecins évitent de prescrire du lithium en raison du risque de maladies rénales chroniques qui, souvent, sont irréversibles. L'exposition au lithium peut tripler le risque d'apparition d'une maladie rénale chronique chez les patients atteints de diabète insipide néphrogénique (DIN), une affection caractérisée par des mictions très abondantes et une soif excessive.

Or une étude préliminaire a récemment permis de découvrir que les statines, des médicaments fréquemment utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires, risquent moins d'entraîner un DIN chez les patients qui prennent du lithium. Il faudra toutefois réaliser un essai clinique avec répartition aléatoire pour le confirmer. Lors de ce premier essai clinique, nous étudierons l'emploi d'une statine appelée atorvastatine (Lipitor) dans le traitement du DIN chez des utilisateurs de lithium. Nous recruterons 60 patients qui seront répartis aléatoirement en deux groupes de façon à recevoir soit de l'atorvastatine (20 mg/jour) soit un placebo, et ce, pendant 12 semaines. Nous vérifierons si ce médicament a des effets positifs sur leur DIN. Si cette étude pilote est une réussite, elle fournira les données nécessaires à la planification d'autres essais cliniques d'envergure qui serviront à confirmer ou non que les statines peuvent être employées dans le traitement du DIN et possiblement dans la prévention des maladies rénales chroniques chez les utilisateurs de lithium. Grâce à cette avancée scientifique, les patients pourraient jouir d'une meilleure santé et avoir moins recours à des services de santé coûteux pour soigner leur maladie rénale et autres problèmes médicaux. Cette étude est, par conséquent, conforme à la mission de La Fondation canadienne du rein, qui consiste à diminuer, par l'innovation, le fardeau que constituent les maladies rénales.

Biographie :

Je suis psychiatre en gériatrie et professeur adjoint au Département de psychiatrie de l'Hôpital général juif de Montréal, à l'Institut Lady Davis, attaché à l'Université McGill à Montréal, au Canada. Mon intérêt premier a toujours été de comprendre les effets secondaires sur la fonction rénale en lien avec la prise de médicaments psychotropes chez les aînés. De façon plus précise, en ayant recours aux approches de la pharmaco-épidémiologie et d'essais cliniques, j'ai investigué le risque du diabète insipide néphrogénique et la maladie rénale chronique (MRC) associés au lithium et en lien avec des approches susceptibles de limiter les risques. Je me suis aussi intéressé à la santé psychosociale des patients atteints d'une MRC, en réalisant un essai contrôlé randomisé récemment terminé, qui avait pour but d'analyser l'effet de la méditation dans le traitement de la dépression et de l'anxiété chez les patients hémodialysés. Je suis vraiment reconnaissant envers La Fondation canadienne du rein d'avoir soutenu financièrement ma recherche. Je souhaite que ces travaux contribuent à améliorer la qualité de vie des Canadiens qui actuellement sont atteints d'une maladie rénale ou qui le seront éventuellement.

Dr Todd R. Alexander

Université de l'Alberta



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	100 000 $	Insuffisance rénale

Mécanismes moléculaires intervenant dans l'absorption paracellulaire du phosphate inorganique dans l'intestin et dans l'apparition de la maladie cardiovasculaire

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

Les maladies cardiovasculaires constituent la cause la plus fréquente de décès chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale. Chez les patients qui présentent d'une atteinte chronique, particulièrement lorsque la maladie a atteint le stade terminal, on remarque que le taux de phosphate sanguin est directement lié à l'apparition de maladies cardiovasculaires, notamment de crises cardiaques et d'accidents vasculaires cérébraux. Ceci s'explique par le fait que le phosphate peut se lier au calcium dans le sang et former des calcifications dans les vaisseaux, ce qui mène à des séquelles cardiovasculaires à long terme.

Malheureusement, nous saisissons encore mal de quelle façon le sang absorbe le phosphate (un agent de conservation couramment utilisé dans les aliments) d'un point de vue moléculaire. Nous souhaitons donc éclaircir ce phénomène afin de pouvoir bloquer l'absorption du phosphate dans l'intestin et ainsi prévenir l'apparition de maladies cardiovasculaires chez les personnes atteintes d'une maladie rénale. Nous savons, pour l'instant, que la plus grande partie du phosphate ingéré est absorbée entre les cellules intestinales.

Le laboratoire du Dr Alexander possède une vaste expérience dans la compréhension du mouvement des substances entre les cellules. Nous avons observé que le fait de bloquer le mouvement du sodium dans l'intestin et le rein a pour effet d'empêcher le mouvement des ions et des petites molécules entre les cellules. En bloquant le mouvement du sodium, les cellules établissent des liens plus serrés entre elles. Dans le cadre de ce projet de recherche, nous cherchons à élucider ce processus et à cibler les molécules de signalisation qui y participent afin de pouvoir les manipuler de manière à éviter l'absorption de phosphate et les maladies cardiovasculaires qui s'ensuivent chez les personnes aux prises avec une maladie rénale. Notre projet vise également à cerner les protéines en jeu dans la liaison entre les cellules intestinales qui permettent ou empêchent le mouvement du phosphate entre ces dernières. Le laboratoire du Dr Alexander a conçu des souris génétiquement modifiées, de sorte qu'elles soient privées d'une telle protéine, appelée claudine-12. Les données préliminaires nous amènent à déduire que la claudine-12 fait obstacle au phosphate qui s'immisce entre les cellules épithéliales. Notre projet a pour but de définir clairement le rôle que joue cette protéine dans l'absorption du phosphate dans l'intestin.

En outre, compte tenu dudit effet de la claudine-12, c'est-à-dire le blocage du flux du phosphate dans cette région du tube digestif, ce modèle servira à étudier l'incidence de l'absorption accrue du phosphate par l'intestin sur la prédisposition aux maladies cardiovasculaires. Enfin, ces études fourniront de nouvelles cibles thérapeutiques pour la prise en charge des maladies cardiovasculaires chez les personnes souffrant d'une maladie rénale.

Biographie :

Le Dr Alexander est pédonéphrologue à l'Hôpital pour enfants de Stollery; il assume également les fonctions de professeur adjoint au département de pédiatrie et de professeur auxiliaire en physiologie à l'Université de l'Alberta. Il a obtenu son diplôme de médecine à l'Université de Western Ontario. Le Dr Alexander a reçu sa formation en pédiatrie à l'Université Memorial de Terre-Neuve et sa formation en néphrologie pédiatrique à l'Hospital for Sick Children. Il a par la suite obtenu son doctorat en biologie cellulaire de l'Université de Toronto, puis a poursuivi des études postdoctorales en physiologie tubulaire rénale à l'Université Radboud, aux Pays-Bas. Les recherches du Dr Alexander portent sur les principaux mécanismes de transport par lesquels les tubules rénaux régulent l'équilibre électrolytique, acido-basique et calcique dans l'organisme. Plus précisément, il cherche à comprendre les mécanismes moléculaires qui modifient l'absorption du sodium dans les tubules rénaux menant à l'hypertension et tente d'analyser les processus par lesquels les perturbations du transport tubulaire du calcium entraînent la formation de calculs rénaux. Ses travaux bénéficient du soutien financier des Instituts canadiens de recherche en santé, du Conseil de recherche en sciences naturelles et en génie du Canada, de même que de La Fondation canadienne du rein et du Women and Children's Health

Research Institute. Le Dr Alexander est aussi titulaire de la Chaire de recherche du Canada (niveau 2) en physiologie du transport vectoriel des cellules épithéliales rénales.

Dr Tom D Blydt-Hansen

L'Université de la Colombie-Britannique



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	100 000 $	Transplantation

Application de la pharmacométabolomique chez des enfants ayant subi une transplantation et lien avec les propriétés pharmacocinétiques et pharmacogénomiques du mofétilmycophénolate

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

Les enfants qui ont atteint la phase terminale de l'insuffisance rénale bénéficient grandement d'une transplantation rénale pour leur permettre de retrouver une vie plus normale. Afin d'empêcher le rejet de la greffe, ces enfants doivent continuer à prendre des médicaments qui suppriment leur système immunitaire pour le reste de leur vie. Comme ces médicaments peuvent avoir des effets secondaires, le défi consiste à les administrer à une dose suffisante pour éviter le rejet, mais non à une dose trop élevée, qui entraîne de graves effets secondaires.

Le mofétilmycophénolate (MMF) est un médicament difficile à utiliser. Il est très efficace pour éviter les rejets, mais il peut aussi exercer des effets toxiques sur le sang et le système gastro-intestinal (provoquant de la diarrhée). Ces effets secondaires nuisent à la qualité de vie et peuvent nécessiter une diminution de la dose, augmentant ainsi le risque d'un rejet de la greffe. Bien que cela soit possible pour d'autres médicaments, aucun test ne permet de surveiller facilement le taux de MMF dans le sang. Il est donc difficile d'en ajuster la dose. Par ailleurs, le métabolisme du médicament varie beaucoup d'une personne à l'autre, celui-ci pouvant être plutôt lent chez certaines personnes et trop rapide chez d'autres. Ces différences sont en partie déterminées par nos gènes, ce qui rend chaque humain unique. Par contre, cela signifie qu'il peut être très difficile de déterminer la dose qui permettra à la fois de protéger les reins et de maintenir le bien-être des patients transplantés.

Deux études, l'une au Canada et l'autre au Mexique, sont actuellement menées chez des enfants ayant reçu une transplantation rénale. Nous travaillerons à partir de ces études pour concevoir un test qui permettra de mieux surveiller le taux de MMF dans le sang. Notre équipe de recherche aura recours à un test complet pour

évaluer la concentration du médicament (cette étude s'appelle pharmacocinétique) ainsi qu'à des analyses d'urine pour les petites molécules, appelées métabolites, en vue de comprendre comment prévoir la dose de MMF appropriée chez les enfants. Comme certaines différences sont d'ordre génétique, nous allons intégrer des renseignements de cette nature sur les participants dans la mise au point de notre test. Celui-ci pourra plus tard être effectué à partir d'échantillons d'urine prélevés en clinique afin d'analyser le risque de toxicité ou les faibles taux du MMF, qui pourraient entraîner un rejet de l'organe greffé. Les quelque 80 à 100 enfants qui prendront part à l'étude au Mexique seront soumis à un test pharmacocinétique pour nous permettre d'établir quelle quantité de leur dose régulière de MMF pénètre dans leur corps. Tout d'abord, nous chercherons à connaître le schème des métabolites dans l'urine afin d'évaluer lesquels sont en lien avec des taux faibles ou élevés de MMF. Nous allons aussi repérer d'autres métabolites en dégageant les tendances génétiques qui affectent le métabolisme du MMF. Nous obtiendrons ainsi la meilleure combinaison de marqueurs de métabolites pour concevoir un test d'urine. Nous pourrons ensuite évaluer l'efficacité de celui-ci à prévoir les effets secondaires et l'échec de la transplantation rénale.

La mise en place de tests et de méthodes de surveillance plus précises permettra aux médecins qui pratiquent des transplantations rénales d'ajuster la dose du MMF de façon à ce que les enfants bénéficient à la fois du non-rejet de l'organe greffé et de l'absence de certains effets secondaires du médicament. Un ajustement plus rigoureux de la dose de MMF contribuera à améliorer la qualité de vie des enfants qui viennent de subir une transplantation et pourrait soutenir la fonction du rein transplanté en diminuant le risque de rejet.

Biographie :

Le Dr Tom Blydt-Hansen a reçu son diplôme en médecine-chirurgie de l'Université McGill, à Montréal, en 1992. Il a ensuite acquis une formation en néphrologie pédiatrique à l'Hôpital de Montréal pour enfants. Cette étape franchie, le Dr Tom Blydt-Hansen a poursuivi ses études à l'Université de la Californie, à Los Angeles, pour se spécialiser en recherche et en transplantation. En 2001, il a commencé sa carrière à l'Université du Manitoba, où il a par la suite été chef de la division de néphrologie de 2005 à 2014. Depuis, il cumule les fonctions de directeur du programme de transplantation multi-organes de l'Hôpital pour enfants de la Colombie-Britannique et celles de scientifique principal à l'Institut de recherche du même établissement.

Son programme de recherche clinique et translationnelle est axé sur la caractérisation des lésions de l'allogreffe rénale par l'utilisation du profilage des métabolites détectés dans les urines et d'autres types de biomarqueurs. Il est le chercheur principal de l'étude PROBE, une étude de cohorte multicentrique financée par les IRSC qui a pour but de repérer des biomarqueurs urinaires non effractifs du rejet d'une allogreffe de rein chez les enfants transplantés. Plus récemment, La Fondation canadienne du rein lui a octroyé une subvention afin qu'il mette au point un test de surveillance du traitement à base de mycophénolate. Le Dr Blydt-Hansen collabore aussi activement à des recherches visant à détecter des biomarqueurs urinaires (la métabolomique) associés à la maladie rénale chronique, à l'insuffisance rénale aiguë, au diabète de type 2 et à la néphrotoxicité du cisplatine. Il est, par ailleurs, co-chercheur dans plusieurs projets menés à l'échelle nationale sur la transplantation d'organes (p. ex., les études CKiD et iCARE), notamment financés par le

Canadian Network for Rehabilitation and Exercise for Solid Organ Transplant Optimal Recovery (CAN-RESTORE) et le Programme national de recherche en transplantation au Canada (PNRTC).

BOURSE DE DOCTORAT DESTINÉE AU PERSONNEL PARAMÉDICAL

Brennen Dobberthien

Université de l'Alberta



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	58 000 $	Cancer

L'évaluation non invasive des reins par la SRM : un outil susceptible d'aider à détecter de façon précoce le cancer du rein

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

Le cancer du rein tue des milliers de Canadiens chaque année, avec une incidence croissante d'année en année. Cependant, le cancer reste habituellement indétectable dans les stades moins avancés, ce qui fait que plusieurs cas de cancer sont diagnostiqués seulement à un stade avancé. De ce fait, il y a un besoin pressant d'élaborer de nouvelles stratégies afin de détecter cette maladie dès ses premières manifestations. Une méthode potentiellement utile est la spectroscopie par résonnance magnétique (SRM), qui permet de détecter des substances chimiques d'intérêt dans le cancer du rein. Chaque substance chimique possède un signal unique, ce qui nous permet de mesurer leur niveau respectif grâce à la SRM. Généralement, les études portant sur le cancer du rein se sont limitées, dans le passé, à la SRM d'échantillons de tissus rénaux. Par contre, de nouvelles techniques de la SRM proposent une occasion de mesurer ces substances chimiques directement dans les reins, et ce, de façon non invasive. Plusieurs des études antérieures n'ont produit que des résultats limités en raison d'une faible sensibilité, du mouvement de la respiration et de la contamination par chevauchement des signaux. Ces conditions ont rendu difficile la détection de certaines substances chimiques d'intérêt, telles que la glycine (Gly), le glutamate (Glu), la glutamine (Gln), l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), le scyllo-inositol (Scyllo) et la bétaïne (Bet). Les niveaux de toutes ces substances chimiques ont démontré que les tissus cancéreux rénaux sont modifiés (ou altérés) comparativement aux tissus normaux et cela présente un intérêt dans un diagnostic précoce.

Afin de faire face aux défis associés à l'utilisation de la SRM directement dans les reins, nous chercherons à optimiser les techniques qui améliorent les mesures tout en atténuant les problèmes causés par la faible sensibilité, les mouvements respiratoires et la contamination du signal. Nous avons précédemment optimisé la détection séquentielle afin d'améliorer les mesures de la Gly, du Glu et de la Gln dans le cerveau de rats. Nos objectifs visent, entre autres, à se pencher sur les défis que pose le mouvement respiratoire, à examiner la faisabilité de la mesure du Glu, de la Gln et du GABA simultanément et à explorer la mesure du Scyllo et de la Bet directement dans les reins du rat. Nos travaux de recherche permettront d'évaluer les substances chimiques qui circulent dans les reins, et ce, de manière non invasive et ils pourront potentiellement être transférés dans l'étude du cancer rénal humain. L'information résultant de ces travaux pourra, nous l'espérons, de mettre au point des méthodes de détection précoce et de diagnostic du cancer du rein.

Biographie :

Brennen Dobberthien est candidat au doctorat en oncologie – physique médicale à l'Université de l'Alberta. Ses acquis universitaires comprennent un baccalauréat en génie civil (option nanotechnologie) obtenu en 2012 à cette même université. Toujours en 2012, il a été admis au programme de maîtrise en oncologie — physique médicale. En 2015, il s'est réorienté vers un programme de 3e cycle en philosophie, toujours au département d'oncologie – physique médicale, et a passé son examen de candidature au doctorat en 2016.

Réalisées sous la supervision du Dr Atiyah Yahya, les recherches en physique médicale de Brennen Dobberthien portent sur la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) in vivo, particulièrement sur la résolution spectrale pour un seul voxel RMN à 9,4 Tesla (T). M. Dobberthien se passionne pour la spectroscopie RMN in vivo en raison de ses possibles applications dans les soins de santé, plus précisément dans la recherche sur le cancer et le diagnostic de cette maladie. Il envisage de poursuivre sa carrière de chercheur en physique médicale clinique, car il s'intéresse à l'application de la physique à la médecine en vue d'améliorer la vie des patients cancéreux, y compris ceux qui sont atteints de cancers du rein tels que le carcinome des cellules rénales.

Marie Leblond

Université de Montréal



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2017-2019	58 000 $	Transplantation

Le développement identitaire des adolescents ayant reçu une transplantation rénale et les rôles parentaux associés dans un contexte de don vivant parental

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

L'adolescence est une période de développement et se caractérise par un rythme important de croissance et de changements. C'est lors de cette période que de nouveaux enjeux font surface, dont le développement identitaire, considéré comme l'enjeu principal de l'adolescence. La littérature indique que cet enjeu du développement identitaire serait intensifié chez les adolescents malades, puisqu'ils doivent s'adapter non seulement aux défis du développement normatif (c.-a-d. de l'identité) mais également aux enjeux liés à la maladie chronique et à sa gestion. Les adolescents ayant reçu une transplantation d'organe sont confrontés à des enjeux additionnels tels que la surprotection parentale, les difficultés d'adaptation sociale, l'attitude face au donneur, la quête d'autonomie et l'identification aux pairs, ces enjeux ayant une influence sur la construction de l'identité et l'acceptation de soi à l'adolescence. Ces adolescents receveurs considèrent que définir leur identité est l'un des principaux défis liés à leur condition de santé. Les parents jouent un rôle actif dans le développement et sont coparticipants à la formation de l'identité. En plus d'assurer un rôle parental normatif, les parents d'enfants ayant une maladie chronique doivent assurer un rôle de « donneur de soin ». En transplantation d'organe, les relations familiales sont également changées lorsque le parent est le donneur d'organe pour son enfant. Lorsque vient le temps de décider de se porter volontaire pour être un donneur, certains parents expriment le sentiment de ne pas avoir le choix et se sentent parfois seuls à l'intérieur de ce processus décisionnel.

Considérant que la maladie et les traitements associés posent des enjeux pour le développement de l'identité des jeunes, notamment en terme d'acceptation de son corps, d'autonomie et d'indépendance, ainsi que des enjeux pour ses parents, qui ont ce réflexe de surprotection et le double rôle de parent et de donneur, la présente thèse vise à décrire et comprendre le développement de l'identité chez les jeunes transplantes rénaux ayant reçu l'organe d'un parent et le rôle de ce parent dans le développement identitaire de leur enfant.

Biographie :

Marie Leblond est candidate au Ph. D. recherche et intervention, en psychologie clinique à l'université de Montréal, depuis 2014. Mme Leblond a complété son baccalauréat à l'université du Québec à Trois-Rivières puis finalement à l'Institut René Descartes (Paris V), où elle a travaillé à l'élaboration de travaux de recherche sur la santé physique et psychologique des adolescents français. Au doctorat depuis 2014 et supervisée par la Dre Marie Achille, Mme Leblond effectue sa thèse sur le développement identitaire des adolescents ayant reçu une transplantation rénale et les pratiques parentales, en contexte de don vivant parental. Elle travaille en collaboration avec l'hôpital Sainte-Justine de Montréal, dont la chercheure principale est la Dre Marie-José Clermont et le BC Children's Hospital, à Vancouver, supervisée par Dr. Tom Blydt-Hansen. Les résultats préliminaires du projet de recherche ont fait l'objet de plusieurs présentations scientifiques dans divers congrès (Société canadienne de transplantation - 2015/2016/2017 et International Pediatric Transplant Association - 2017). Mme Leblond s'est d'ailleurs méritée le prix du sujet ayant évoqué un grand intérêt chez les professionnels impliqués auprès des enfants et adolescents greffés.

Actuellement financée par la bourse doctorale paramédicale de La Fondation canadienne du rein, Mme Leblond peut recueillir les données nécessaires à sa thèse. Elle réalise des entrevues auprès de jeunes patients et leurs parents de Montréal et de Vancouver, dans le but de décrire et mieux comprendre leur expérience, en lien avec la donation vivante parentale. Les résultats finaux du projet seront présentés aux équipes impliquées lors de l'année 2018-2019 et permettront, peut-être, une adaptation des pratiques actuelles et une meilleure compréhension des dyades spécifiques de parents donneurs et d'adolescents receveurs.