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

Lauréats et résumés grand public 2018

FONDATION DU rein MC

Table des matières

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

Dre Alessandra Renievi **1**

Dre Melissa Little **2**

Dr Peter Santi **3**

SUBVENTION DE SOUTIEN À LA RECHERCHE PARAMÉDICALE 4

Dre Diana Mager **4**

Lisa Lillebuen **5**

Dre Tania Janaudis-Ferrier **6**

SUBVENTION DE SOUTIEN À LA RECHERCHE BIOMÉDICALE 8

Dre Amber Molnar **8**

Dr Amit Garg **9**

Dr Andrey Cybulsky **10**

Dr Alp Sener **11**

Dr Christopher Kennedy **12**

Dre Clara Bohm **12**

Dr George Yousef **13**

Dre Indra Gupta **14**

Dre Joan Krepinsky **15**

Dr Maxime Bouchard **16**

Dre Nicoletta Eliopoulos **17**

Dr Paul Goodyer **18**

Dr Paul Ronksley **19**

Dre Rulan Parekh **20**

Dre Sandra Turcotte **21**

Dr Serge Lemay **22**

Dre Tomoko Takano **23**

Dr Xing-Zhen Chen **24**

Dr Ziv Harel **25**

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

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

Dre Alessandra Renievi

Université de Sienne

PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	100 000 $	Syndrome d'Alport

Utilisation de la technologie AAV2-CRiSPR/Cas9 dans le cadre d'un essai préclinique réalisé sur un modèle naturel canin de SA

Le syndrome d'Alport (SA) est une néphropathie cliniquement hétérogène causée par des mutations des gènes du collagène de type IV et caractérisée par des lésions ultrastructurales de la membrane basale glomérulaire (MBG) (Gubler et al. 2008). Les podocytes jouent un rôle prédominant dans l'apparition et l'évolution de la maladie, et nous avons récemment pu confirmer qu'il est possible d'isoler des cellules podocytaires exprimant le gène COL4 à partir d'échantillons d'urine de patients atteints du SA (Daga et al. 2018). On ne dispose toujours d'aucun traitement efficace du SA, et la perturbation fonctionnelle des podocytes ne peut être qu'en partie rétablie à l'aide de traitements symptomatiques par les inhibiteurs du SRAA. Les médicaments transformateurs destinés aux patients atteints de maladies rares visent maintenant à guérir la maladie à l'échelle moléculaire au moyen d'outils d'édition génomique novateurs. Le projet que nous proposons consiste à utiliser la technique d'édition génomique CRISPR/Cas9 pour corriger efficacement une mutation en cause dans le syndrome d'Alport chez des chiens de façon à obtenir une production de la chaîne COL4 de type sauvage, et de renverser ou ralentir la progression du phénotype de la maladie. Le modèle naturel canin de SA présente une délétion de 10 paires de bases dans son gène COL4A5. À partir de podocytes urinaires, nous voulons d'abord établir l'efficacité de la thérapie génique par virus adéno-associé (AAV)2-CRISPR/Cas9 pour rétablir le génotype sauvage dans les podocytes du modèle canin de SA in vitro. Nous proposons ensuite de réaliser un essai préclinique pilote de thérapie génique in vivo en utilisant un cathéter artériel fémoral unique pour administrer le système de correction AAV2-CRISPR/Cas9, par injection du virus dans les deux artères rénales. L'utilisation de la technologie AAV2-CRISPR/Cas9 pourrait fournir la preuve du bien-fondé de la thérapie génique dans le traitement du SA. Si on réussit à prouver son efficacité et son innocuité, cette approche offrira la possibilité de réaliser des essais cliniques in vivo chez des patients atteints du SA en s'appuyant sur une

médecine transformatrice personnalisée adaptée au mécanisme pathogénique et pratiquée directement sur les cellules propres à la maladie.

Dre Melissa Little

Institut de recherche sur les enfants Murdoch

PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	100 000 $	Syndrome d'Alport

Modélisation du syndrome d'Alport à l'aide de glomérules dérivés de CSPi

L'un des rôles principaux des reins consiste à filtrer le sang, le débarrassant des déchets et des toxines. Les unités responsables de ce processus de filtration, appelées glomérules, renferment des podocytes et des cellules endothéliales, deux types de cellules spécialisées qui créent une barrière pour séparer le sang du liquide contenant des déchets qui deviendra l'urine. Lorsque les reins et les glomérules se développent, les surfaces extérieure et intérieure des vaisseaux sanguins se tapissent respectivement d'une couche de podocytes et de cellules endothéliales. Les deux types de cellules commencent alors à produire un réseau particulier de protéines qui forment une membrane pour empêcher le passage des composants essentiels du sang. Cette membrane s'appelle la barrière de filtration glomérulaire. L'étanchéité de la barrière de filtration glomérulaire est cruciale pour prévenir la perte de cellules et protéines sanguines.

Le syndrome d'Alport est une maladie rénale causée par une anomalie qui touche un constituant protéique de la membrane : le collagène de type IV, créant des brèches dans la barrière. Les patients perdent ainsi des protéines importantes, parfois même du sang, qui traversent la barrière pour se retrouver dans l'urine. Les différents patients atteints du syndrome d'Alport présentent différentes mutations du gène du collagène de type IV, ce qui fait que le moment de l'apparition et la gravité de la maladie peuvent varier. Cela dit, il n'existe actuellement aucun traitement de cette maladie, car nous ne sommes pas encore arrivés à comprendre les causes de ces « fuites » ni la façon de les colmater. Cela est en partie dû au fait qu'il est extrêmement difficile de recréer un modèle de barrière de filtration glomérulaire en laboratoire, puisque les podocytes cultivés in vitro ne fonctionnent pas normalement. La recherche sur cette maladie a donc toujours essentiellement reposé sur l'utilisation de modèles animaux. Nous avons réalisé une percée importante en élaborant une nouvelle méthode qui permet de recréer une structure tridimensionnelle de glomérule humain au moyen de cellules souches. Nous sommes capables de concevoir un tel modèle à partir de cellules souches provenant de n'importe quel sujet humain, y compris des personnes atteintes du syndrome d'Alport. Nous croyons qu'il s'agit là d'une façon unique de modéliser avec précision les glomérules de patients atteints du syndrome d'Alport et de les comparer à ceux de sujets en bonne santé. Nous aurons ainsi la possibilité de faire la lumière sur la cause de la maladie, au cas

par cas, ce qui pourrait permettre de découvrir des traitements médicamenteux efficaces pour chaque patient. L'objectif de notre projet de recherche consiste à étudier le rôle des deux types de cellules présentes dans les glomérules, soit les podocytes et les cellules endothéliales, quant à la forme et à la fonction normales de la barrière de filtration glomérulaire dans le processus pathologique en comparant un glomérule fabriqué à partir des cellules souches d'un patient atteint du syndrome d'Alport porteur d'une mutation du gène COL4A5 lié au chromosome X et des membres de sa fratrie non touchés par la maladie. Nous pourrons ainsi voir si cette méthode peut être utilisée pour la recherche de médicaments.

Dr Peter Santi

Université du Minnesota



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	100 000 $	Syndrome d'Alport

Étude de la pathologie cochléaire et de la perte d'audition dans un modèle de souris lié à l'X du syndrome d'Alport

Chez l'humain, le syndrome d'Alport (SA) se caractérise principalement par l'apparition d'une insuffisance rénale et d'une surdité en raison de l'absence des chaînes α3, α4 et α5 de collagène de type IV et de la présence des chaînes α1 (2) et α2 dans les membranes basales des reins et de la cochlée. Cela dit, le siège et le mécanisme de la perte auditive chez l'humain atteint du SA demeurent inconnus. Nous proposons d'examiner la fonction auditive et les membranes basales cochléaires d'une souris mutante mâle atteinte d'un SA lié au chromosome X chez qui les chaînes α3, α4 et α5 de collagène de type IV sont absentes afin de déterminer si l'anomalie est similaire à celle observée chez l'humain. La création d'un modèle de souris atteinte du SA est essentielle à la mise au point et à l'essai de traitements d'intervention précoce visant à prévenir ou à réduire au minimum la perte auditive chez l'humain atteint du SA. À l'heure actuelle, le dysfonctionnement rénal peut être traité par la dialyse ou la transplantation, tandis que la perte de l'ouïe ne peut être corrigée qu'au moyen de prothèses auditives.

SUBVENTION DE SOUTIEN À LA RECHERCHE PARAMÉDICALE

Dre Diana Mager

L'Université de l'Alberta



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	99 889 $	Diabète

Taux de vitamine D et fragilité chez l'adulte atteint de diabète et d'une maladie rénale chronique

L'un des problèmes les plus répandus chez les personnes souffrant de maladie rénale est la fréquence élevée d'affections simultanées, comme l'ostéoporose et la fragilité osseuse, des états qui entraînent des fractures, des chutes, des problèmes de santé permanents et une réduction de la qualité de vie liée à la santé (QVLS). De façon plus particulière, la fragilité osseuse est très courante chez les adultes atteints d'une maladie rénale chronique et peut causer une importante faiblesse musculaire qui nuit à l'exécution d'activités quotidiennes aussi simples que la marche. La présence d'un taux sous-optimal de vitamine D dans le sang serait l'un des facteurs contribuant à augmenter le risque de fragilité.

La carence en vitamine D est un problème très répandu au Canada (surtout dans le nord de l'Alberta) en raison des hivers qui y sont très longs. Comme la plupart des gens ne consomment pas assez d'aliments ou de boissons à teneur élevée en vitamine D (comme le lait), leur organisme ne bénéficie pas de réserves suffisantes de vitamine D pour conserver des muscles forts. Ils sont nombreux à s'apercevoir de cette faiblesse musculaire qui s'installe – la marche ou la montée d'un escalier leur devenant de plus en plus difficile –, mais ils ne savent pas trop quoi faire pour régler le problème ni si la prise de vitamine D leur serait utile. À l'heure actuelle, nous ignorons la quantité exacte de vitamine D nécessaire pour prévenir l'affaiblissement des muscles (fragilité) chez les personnes qui sont atteintes de diabète et d'une maladie rénale. Il serait pourtant important de la connaître puisque la fragilité osseuse peut accroître le risque de chute en plus d'être associée à une augmentation des visites à l'hôpital et à une réduction de la QVLS.

Nous avons récemment montré que les personnes atteintes de diabète et d'une maladie rénale qui prennent des comprimés de vitamine D quotidiennement durant une période de deux à trois ans ont une santé

osseuse stable. Par contre, nous avons aussi noté que pour cette même période, un certain nombre de personnes qui n'avaient pas pris leurs suppléments tous les jours avaient une plus grande difficulté à vaquer à leurs activités quotidiennes (comme marcher ou monter un escalier), présentaient une perte plus importante de leur masse musculaire et se rendaient plus souvent à l'hôpital que celles qui prenaient leurs suppléments tous les jours. Parce que nous savons que la vitamine D est un nutriment essentiel au maintien de muscles forts et qui fonctionnent bien, nous souhaitons suivre toutes les personnes ayant participé à l'étude originale pendant trois années supplémentaires. Notre objectif consiste à mesurer le taux de vitamine D dans le sang ainsi qu'à évaluer la force et la masse musculaires, la capacité à exécuter des activités quotidiennes (marche, montée d'escalier, etc.) et la QVLS de ces mêmes personnes, à raison d'une fois par année pendant trois ans, pour nous permettre de savoir si la supplémentation en vitamine D joue un rôle dans la prévention de la fragilité osseuse. L'information recueillie nous aidera à comprendre la meilleure façon de prévenir cet état de fragilité à *long terme* chez les personnes atteintes de diabète et d'une maladie rénale chronique.

Lisa Lillebuen

L'Université de l'Alberta

PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	5 000 $	Profession



Facilitateurs et obstacles au traitement rural des soins d'urgence par dialyse péritonéale.

Avec l'augmentation croissante du nombre de patients nécessitant une dialyse, de plus en plus d'Albertains choisissent la dialyse péritonéale (DP) comme principal mode d'administration de leurs traitements. De plus, la dialyse administrée à domicile a été associée à une prolongation de la survie et à une amélioration de la qualité de vie des patients. La population de l'Alberta étant géographiquement diversifiée, de nombreux patients habitent cependant loin des grands centres où la DP est offerte. Lorsqu'une complication survient, un traitement urgent pourrait devoir être administré par les services d'urgence d'une région rurale, mais ceux-ci ne sont pas tous disposés à effectuer ce genre d'intervention. L'étude que je propose vise donc à explorer les facteurs qui facilitent ou entravent l'administration d'un traitement de DP d'urgence en région rurale. Les infirmiers et infirmières sont des membres clés du système de soins de santé; leurs compétences dans les soins spécialisés destinés aux patients soumis à une DP revêtent donc une importance cruciale. À ce jour, aucune étude n'a expressément porté sur les facteurs qui facilitent ou entravent l'administration de soins aux patients sous DP dans les services d'urgence en milieu rural. Comme il existe peu de données sur le sujet dans la

littérature médicale, je prévois de réaliser une étude qualitative qui visera à explorer ces facteurs afin de remédier à ces problèmes et d'améliorer les soins des patients dialysés en région rurale. Si le mandat d'encourager la dialyse à domicile (comme la DP) continue de prendre de l'ampleur, les patients devront nécessairement bénéficier de mesures de soutien additionnelles dans leurs collectivités locales pour assurer la réussite de leur traitement. J'envisage de mener une étude qualitative interprétative en effectuant des entrevues semi-structurées auprès de personnel infirmier qui travaille dans les services d'urgence de régions rurales du nord de l'Alberta. J'espère pouvoir interroger un total de 6 à 10 infirmiers ou infirmières dans les 4 établissements que j'ai sélectionnés afin de pouvoir dégager des thèmes communs quant aux facteurs qui facilitent ou entravent l'administration des traitements de DP dans leur milieu.

Dre Tania Janaudis-Ferrier

L'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill



MONTANT DU FINANCEMENT
100 000 $

Catégorie
Qualité de vie

Reprendre une vie normale après une greffe rénale : GETONTRAK. Création d'un guide d'autoprise en charge visant à améliorer la qualité de vie des greffés du rein.

La greffe rénale est une intervention salvatrice, permettant de prolonger la vie de personnes atteintes d'une maladie rénale. C'est un fait établi que la greffe, comparativement à la dialyse, permet d'améliorer la qualité de vie (QdV) des patients atteints d'insuffisance rénale terminale ; toutefois, la récupération physique et le rétablissement d'autres aspects de la QdV après la greffe sont encore insatisfaisants. Une grande part des défis se rapportant à la QdV ne sont pas liés à un mauvais fonctionnement des reins, mais plutôt aux effets négatifs de l'expérience de la greffe en soi ainsi qu'à d'autres problèmes physiques et psychologiques accumulés depuis l'intervention et qui ne peuvent être traités dans le cadre des soins ambulatoires standards. À l'étape de préparation de ce projet, 51 receveurs d'une greffe rénale ont été évalués au moyen d'un questionnaire personnalisé portant sur la QdV dans le but de cerner les sphères de la vie particulièrement touchées par l'expérience d'avoir subi une greffe rénale. Les principaux éléments mis en évidence ont été les fonctions physiologiques, les restrictions dans les loisirs, le travail et les activités sociales, de même que la nutrition, la mobilité, la douleur, l'humeur et les émotions, la fatigue et la santé en général. L'optimisation de la QdV après la greffe passe d'abord par le patient lui-même, mais pour ce faire, il doit se voir offrir une formation et des outils appropriés pour l'aider à prendre sa situation en main. L'autoprise en charge est un processus de toute une vie

au cours duquel le patient est encadré dans l'acquisition de cinq compétences de base qui lui permettront de maintenir son bien-être : la résolution de problèmes, la prise de décisions, l'utilisation des ressources disponibles, l'établissement d'un partenariat avec le professionnel de la santé et le passage à l'action. Nous souhaitons créer un guide pratique pour aider les greffés rénaux à acquérir les compétences et attitudes requises pour prendre leur santé en charge de façon efficace. Notre projet s'inscrit dans la mission de La Fondation canadienne du rein, laquelle vise essentiellement à améliorer la qualité de vie des personnes ayant reçu une greffe rénale.

SUBVENTION DE SOUTIEN À LA RECHERCHE BIOMÉDICALE

Dre Amber Molnar

Université McMaster



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	100 000 $	Dialyse

Améliorer le passage à dialyse pour les patients atteints d'une maladie rénale chronique

La maladie rénale chronique touche environ 0,73 million d'adultes au Canada. Les patients atteints présentent un risque de voir leur état évoluer vers l'insuffisance rénale. Arrivés à ce stade, les patients doivent recourir à la dialyse ou à une transplantation rénale pour demeurer en vie. La plupart sont soumis à une dialyse. Idéalement, on doit créer une fistule ou un greffon dans le bras du patient ou installer un cathéter dans son abdomen avant le début de la dialyse. La création de ce genre d'accès vasculaire pour la dialyse peut exiger plusieurs mois de planification sous la supervision d'un spécialiste des reins (néphrologue). Malheureusement, de nombreux patients entreprennent une dialyse en situation d'urgence, durant un séjour à l'hôpital, ou débutent leurs traitements après l'installation d'un accès moins souhaitable, appelé cathéter veineux central (CVC). La dialyse peut être mise en route immédiatement après la pose du CVC, laquelle ne nécessite aucune planification préalable. Les patients qui entreprennent une dialyse avec un CVC ou en urgence au cours d'une hospitalisation sont exposés à un risque accru de voir leur état se détériorer, parfois jusqu'au décès. Notre étude permettra de mieux comprendre pourquoi les traitements de dialyse sont si souvent entrepris au moyen d'un CVC ou à l'hôpital. Nous nous proposons ensuite de concevoir et d'évaluer un plan de traitement visant à réduire le nombre de patients contraints à recevoir leur dialyse dans de tels contextes. Notre objectif ultime consiste à améliorer les soins des patients atteints d'une maladie rénale de stade avancé.

Dr Amit Garg

Lawson Health Research Institute



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	49 500 $	Insuffisance rénale

Insuffisance rénale attribuable à une transfusion sanguine lors d'une chirurgie cardiaque

Contexte : Il arrive parfois que les personnes soumises à une chirurgie cardiaque subissent des dommages aux reins. On parle alors d'une insuffisance rénale aiguë. Il s'agit d'une complication grave, qui peut entraîner une insuffisance rénale chronique ou le décès. Pour diagnostiquer l'insuffisance rénale aiguë, il est nécessaire de faire des analyses sanguines avant et après la chirurgie. Ces analyses permettent de voir si la fonction rénale du patient s'est détériorée de façon importante, ce qui confirmerait l'atteinte rénale aiguë.

Méthodologie : Nous réalisons une sous-étude sur la fonction rénale dans le cadre d'un vaste essai clinique mené chez des patients qui subissent une chirurgie cardiaque. Cet essai vise à comparer deux stratégies de transfusion sanguine utilisées durant ce type d'intervention, soit la stratégie restrictive et la stratégie libérale. L'essai principal permettra de déterminer si l'issue clinique (p. ex., décès, crises cardiaques) est différente chez les patients des deux groupes transfusionnels. De notre côté, nous allons réaliser des mesures supplémentaires de la fonction rénale afin de comparer le nombre de patients qui manifestent une insuffisance rénale aiguë dans chacun de ces groupes.

Résumé : Notre objectif est de confirmer que la stratégie transfusionnelle restrictive est aussi sécuritaire que la stratégie libérale chez les patients qui sont soumis à une chirurgie cardiaque. Nous voulons également déterminer si la stratégie restrictive est sûre pour les patients qui souffrent d'une affection rénale chronique.

Dr Andrey Cybulsky

L'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	100 000 $	Glomérulo-néphrite

La protéine kinase SLK dans le rein

La santé de l'organisme dépend grandement de la précision des signaux transmis entre les différentes cellules qui le constituent. La majeure partie de cette information est acheminée dans les cellules par l'intermédiaire d'un certain type de protéines appelées protéines kinases. Alors que l'activité de ces protéines contribue au maintien de la structure et du fonctionnement normaux des cellules, le dérèglement de leur activation ou de leur fonction peut favoriser l'apparition de maladies. Les affections qui touchent les glomérules rénaux (petits filtres dans le rein), en particulier celles qui sont déclenchées par des processus immunologiques (comme la glomérulonéphrite), sont en cause dans environ la moitié des cas de maladie rénale chronique au Canada. Bien sûr, la dialyse et la transplantation rénale ont contribué à une augmentation spectaculaire du taux de survie des patients atteints de maladie rénale, mais ces traitements pèsent lourd dans l'économie du pays. La recherche fondamentale sur les mécanismes pathologiques conduisant à la glomérulonéphrite est donc essentielle pour mieux comprendre ces maladies et, ultimement, être en mesure de les traiter, voire de les prévenir. Dans le cadre de notre projet, nous étudierons les anomalies touchant les voies cellulaires dans les glomérules dans lesquelles intervient une protéine kinase appelée SLK (Ste20-like kinase), et nous tenterons de comprendre comment la dysrégulation de cette protéine mène à la maladie rénale. Pour les études proposées, nous aurons recours à un système de culture tissulaire et à des modèles animaux de glomérulonéphrite pour caractériser les anomalies contribuant à l'apparition de cette maladie. La découverte des mécanismes élémentaires en cause et la mise à l'épreuve de traitements sur des modèles précliniques (animaux) constitueront probablement la démarche la plus fructueuse à ce jour vers l'élaboration de nouveaux traitements de la glomérulonéphrite chez l'humain. Les résultats attendus de ces études permettront finalement d'améliorer les stratégies thérapeutiques existantes pour l'ensemble des troubles rénaux.

Dr Alp Sener

Lawson Health Research Institute



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	100 000 $	Transplantation

Atténuer les lésions tissulaires au moyen du sulfure d'hydrogène chez des modèles de transplantation de reins provenant de donneurs humains décédés après arrêt cardiaque

De plus en plus de personnes sont atteintes d'insuffisance rénale. À l'heure actuelle, 1 Canadien sur 1000 reçoit une dialyse, et ce nombre continue malheureusement de grimper de 5 % chaque année. La moitié des patients soumis à une dialyse mourront de complications liées à l'insuffisance rénale dans les 5 années suivantes. Bien que la transplantation rénale constitue la meilleure option pour traiter l'insuffisance rénale, le nombre de donneurs d'organes demeure limité. Pour pallier ce manque, les centres ont commencé à utiliser des reins provenant de donneurs décédés après arrêt cardiaque (DDAC). Cette méthode comporte l'utilisation d'organes provenant de donneurs dont le cœur a cessé de battre avant que l'on ait pu procéder au prélèvement. Toutefois, les reins de ces personnes sont très vulnérables aux lésions en raison de la diminution de la quantité de sang et d'oxygène qui y circule durant le processus de mort. Ces dommages augmentent le risque de rejet et de mauvais fonctionnement du rein transplanté.

Dans le passé, nous avons montré que chez des modèles animaux de transplantation rénale, la supplémentation des solutions de préservation d'organes en hydrogénosulfure de sodium (NaHS), un composé donneur de sulfure d'hydrogène (H2S) et naturellement présent chez tous les animaux, se traduit par une amélioration impressionnante de la fonction rénale et de la survie des receveurs. Grâce à cette bourse de recherche, nous souhaitons évaluer et comprendre le rôle protecteur du H2S en utilisant une nouvelle molécule à base de ce composé (AP39) qui cible la mitochondrie, la « centrale électrique » de la cellule, dans des modèles de DDAC que nous avons créés en laboratoire au moyen de reins humains éliminés. Les résultats de nos travaux permettront non seulement la réalisation de futurs essais cliniques chez l'humain, mais contribueront également à améliorer les techniques de préservation d'organes existantes. Finalement, le projet que nous proposons pourrait avoir une incidence positive sur l'issue clinique des patients qui subissent des transplantations rénales.

Dr Christopher Kennedy

Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	100 000 $	Hypertension

Identification d'un nouveau marqueur de l'atteinte rénale en présence de diabète et d'hypertension

Le dépistage précoce d'une atteinte des reins, principalement associée à la maladie rénale, au diabète et à l'hypertension, est essentiel pour orienter la mise au point de traitements qui permettront d'en ralentir l'évolution. Nous étudions actuellement une enzyme connue sous le nom de Nox5, qui convertit les molécules d'oxygène en des dérivés hautement volatiles et réactifs qui endommagent les cellules rénales. Ces dommages se produisent notamment en amenant les cellules à libérer des éléments microscopiques à travers leur membrane externe. Il nous est possible de détecter ces microparticules dans les urines des humains souffrant de diabète et de souris atteintes d'hypertension. Dans le cadre de nos travaux, nous évaluerons si l'enzyme Nox5 est présente dans ces microparticules et si elle contribue à leur formation. Ultimement, Nox5 pourrait devenir un biomarqueur de lésions rénales et peut-être même constituer une cible thérapeutique pour de nouveaux médicaments visant à ralentir ou à renverser la maladie rénale.

Dre Clara Bohm

Université du Manitoba



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	99 973 $	Dialyse

Exercices de réadaptation et fardeau des symptômes durant l'hémodialyse

Les personnes souffrant d'insuffisance rénale qui doivent recourir à l'hémodialyse pour demeurer en vie présentent de nombreux symptômes difficiles à traiter, comme la fatigue, la douleur et les troubles du sommeil.

Ces manifestations affectent leur capacité à vaquer à leurs activités quotidiennes et à profiter de la vie, en plus d'augmenter leurs risques d'hospitalisation et de décès.

Cette étude visera à évaluer si la mise en place d'un programme d'exercices de réadaptation permet d'alléger le fardeau des symptômes (c.-à-d. leur nombre et leur gravité) et d'améliorer la qualité de vie (QdV) des personnes hémodialysées. Aux fins de nos travaux, nous allons recruter 150 volontaires soumis à ce genre de traitement et les répartir au hasard en deux groupes. La première moitié des sujets recevra les soins habituels, comprenant des conseils en matière d'activité physique; l'autre moitié recevra également les soins habituels, mais ceux-ci seront jumelés à un programme d'exercices de réadaptation d'une durée de 12 semaines. Nous comparerons le fardeau des symptômes et la QdV des sujets des deux groupes immédiatement après la fin du programme d'exercices.

La réduction des symptômes et l'amélioration de la QdV chez les personnes en dialyse constituent des enjeux prioritaires de la recherche au Canada. Nous espérons combler les lacunes dans les connaissances actuelles en démontrant que la pratique d'exercices de réadaptation permet d'alléger le fardeau des symptômes et d'améliorer la QdV durant l'hémodialyse. En plus de favoriser directement la santé des patients, de tels progrès pourraient également réduire les exigences et les coûts imposés au système de soins de santé.

Dr George Yousef

Hôpital St. Michael



MONTANT DU FINANCEMENT
100 000 $

Catégorie
Cancer

Comprendre le cancer du rein de type papillaire pour en améliorer le traitement

Le cancer du rein se décline en plusieurs types. Celui qui fait l'objet de notre projet de recherche, le carcinome à cellules rénales de type papillaire (CCRP), est la deuxième forme la plus courante de cancer du rein. Le CCRP se divise ensuite lui-même en deux sous-types, soit les types 1 et 2, qui sont classés en fonction de leur apparence sous un microscope. Des recherches antérieures ont montré que le type 2 était généralement plus agressif que le type 1. Les patients atteints de ces cancers devraient donc être suivis et traités de manière différente. D'autres études, dont la nôtre, ont révélé que les deux sous-types présentent des caractéristiques biologiques distinctes. Par conséquent, on s'attend à ce qu'ils répondent différemment aux médicaments anticancéreux. Toutefois, encore aujourd'hui, les médecins les considèrent et les traitent comme une seule entité. Le dilemme tient en partie au fait que près de la moitié des cas recensés sont difficiles à catégoriser à

l'aide d'un microscope seul. Nous avons besoin d'autres tests (biomarqueur) pour aider les pathologistes (médecins qui examinent les cancers au microscope) à distinguer les deux sous-types de CCRP. Nos précédents travaux ont permis de cerner des marqueurs potentiels prometteurs, mais nous devons encore confirmer ces résultats chez un autre groupe de patients atteints de cancer; cette nouvelle analyse fait partie de notre présente proposition de recherche. Les observations recueillies aideront les médecins à classer leurs patients dans le bon groupe afin de leur offrir un suivi et un traitement appropriés.

Cela dit, un autre facteur confusionnel à prendre en considération est que même si nous savons que les sous-types de CCRP possèdent des caractéristiques biologiques distinctes, nous comprenons encore mal la nature exacte de ces différences et la façon dont elles affectent la réponse du cancer aux médicaments. Nos travaux antérieurs ont montré que chaque type de cancer devrait répondre différemment à certains médicaments anticancéreux. Nous proposons ici d'approfondir l'étude de ces différences et d'évaluer la réponse des cellules cancéreuses (fabriquées et cultivées à des fins de recherche et correspondant aux types de tumeurs particulières à l'étude) à divers médicaments couramment utilisés dans le traitement du cancer. Nous examinerons ces effets dans des boîtes de Petri de même que sur des souris. Les résultats attendus devraient permettre de guider les médecins dans le choix du bon médicament pour traiter le bon type de cancer. Enfin, nous allons nous pencher sur les lésions rénales de stade précoce que l'on soupçonne d'évoluer vers un cancer, dans l'espoir d'en apprendre davantage sur la façon de détecter ces cancers, voire de les prévenir.

Dre Indra Gupta

L'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	100 000 $	Urologie

Rôles des protéines claudines dans le développement des reins et de la maladie rénale

L'incidence des calculs rénaux (« pierres aux reins ») est en progression constante ; selon les études canadiennes, 1 adulte sur 10 pourrait en souffrir au cours de sa vie. En plus de la vive douleur causée par ces « cailloux », leur présence peut, à long terme, favoriser l'apparition d'une maladie rénale chronique chez les enfants et les adultes. Malheureusement, les options actuellement offertes pour le traitement des calculs rénaux sont extrêmement limitées, d'où l'urgent besoin d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques personnalisées. Il est admis que l'apport alimentaire en sodium (sel) et la régulation de ses taux dans le sang et l'urine jouent un rôle clé dans la formation des calculs rénaux. Le sodium ingéré est absorbé dans la circulation

sanguine à partir du tube digestif. Il est ensuite acheminé jusqu'aux reins, où il est filtré par des centaines de milliers de petites unités appelées néphrons. Après ce processus de filtration, une partie du sodium est réabsorbée dans la circulation de façon à en maintenir un juste équilibre dans le sang. Si la portion réabsorbée est trop faible, une quantité excessive de sodium se retrouvera dans les urines, favorisant l'apparition de cristaux dont l'accumulation entraînera la formation des calculs proprement dits. Les protéines claudines participent à la régulation des barrières qui contrôlent le déplacement du sodium entre les néphrons et le sang; certaines protéines de cette famille rendent les barrières plus étanches, tandis que d'autres les rendent plus perméables. Chaque personne peut présenter des versions différentes de chacune des protéines claudines, qui, lorsqu'elles sont combinées, déterminent la « signature génétique des claudines » de l'individu. Dans le cadre de notre projet de recherche, nous mènerons des études visant à déterminer la corrélation entre les différentes signatures des claudines et la prédisposition d'une personne aux calculs rénaux et, ultimement, à la maladie rénale chronique. Nous allons mettre au point un outil diagnostique pour évaluer ces signatures afin de déterminer si nous pourrions prévoir qui présentera des calculs rénaux à répétition. Finalement, nous mettrons à l'essai un nouveau traitement ciblant les protéines claudines qui fait appel aux propriétés régulatrices de la feuille d'une plante appelée Bryophyllum pinnatum sur la fonction de barrière des claudines dans le néphron. Nous allons administrer des comprimés renfermant le composé de la plante ou un placebo aux patients, puis nous vérifierons si leur concentration urinaire de sodium a diminué, laissant ainsi croire à une réduction du risque de calculs rénaux.

Dre Joan Krepinsky

Université McMaster



MONTANT DU FINANCEMENT
100 000 $

Catégorie
Hypertension

Vers une nouvelle façon de prévenir les cicatrices et l'insuffisance rénale chez les patients atteints de maladie rénale chronique

Au fil du temps, des cicatrices se forment dans les unités de filtration du rein (appelés glomérules) chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique. Lorsque ces cicatrices ont pris trop d'expansion, les reins ne peuvent plus fonctionner normalement; la dialyse ou la transplantation rénale devient alors la seule option pouvant permettre aux patients de survivre. La protéine TGF-bêta joue un rôle important dans la formation de ces cicatrices. En fait, c'est elle qui pousse les cellules mésangiales situées dans les glomérules à synthétiser des protéines dites « de cicatrisation ». Le blocage de l'activité des TGF-bêta pourrait ralentir ou empêcher la

détérioration de la fonction du rein souvent observée chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique. Nos études ont montré qu'une certaine molécule, la microARN-299a-5p, aide les TGF-bêta à exercer leur action dans les cellules mésangiales. Ainsi, le blocage de la microARN-299a-5p empêcherait ces cellules d'« obéir » aux TGF-bêta et de fabriquer des protéines de cicatrisation. Une hausse de la concentration de microARN-99a-5p a été observée chez des souris atteintes d'une maladie rénale chronique, témoignant du rôle indéniable de cette molécule dans la cicatrisation des reins. Au cours de nos études, nous tenterons de comprendre comment la microARN-299a-5p permet aux TGF-bêta de forcer les cellules mésangiales à synthétiser les protéines de cicatrisation et si le fait de bloquer la fonction de la microARN-299a-5p permettrait d'empêcher la formation de cicatrices dans les reins et de prévenir l'aggravation de l'atteinte rénale chez les souris présentant une maladie chronique. Des médicaments destinés à bloquer l'activité d'autres molécules ont déjà été utilisés avec succès chez des patients. Si nos études démontrent que le blocage de la microARN-299a-5p contribue à prévenir la formation de cicatrices et la progression de l'atteinte rénale au fil du temps, nous aurons la possibilité d'évaluer un nouveau traitement prometteur chez les patients atteints de maladie rénale chronique.

Dr Maxime Bouchard

Université McGill



MONTANT DU FINANCEMENT
100 000 $

Catégorie
Dévelopement du rein

Rôle d'un régulateur du cytosquelette dans le développement du rein et de l'uretère

Notre laboratoire s'emploie à identifier les gènes affectés dans les cas d'« anomalies congénitales du rein et des voies urinaires », réunies sous l'acronyme CAKUT (pour Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract). Ce groupe de maladies, encore mal défini, compte les personnes nées avec un seul rein ou avec des reins de petite taille, ou présentant une obstruction de l'uretère ou un reflux vésico-urétéral. Les CAKUT touchent 1 nouveau-né sur 100 et constituent la principale cause de maladie rénale chronique et de transplantation rénale chez l'enfant.

Nous abordons la problématique des CAKUT en tentant de reproduire des malformations du rein et de l'uretère chez des souris. Au fil des ans, nous avons généré environ 10 souches différentes de souris présentant des malformations des voies urinaires de type CAKUT et avons publié les résultats de nos travaux. La plupart des gènes qui affectent la formation des reins et de l'uretère s'expriment à un stade très précoce du développement de l'appareil génito-urinaire. De façon générale, ces gènes perturbent la formation du rein primitif

(mésonéphros) ou les premiers stades de développement du rein adulte. Dans le cadre du projet proposé, nous avons eu recours à des techniques moléculaires spécialisées (séquençage de l'ARN d'une cellule unique) pour identifier des régulateurs potentiels du développement du mésonéphros. Nous avons utilisé la méthode CRISPR pour cibler les « candidats » qui entravaient le développement du mésonéphros dans des embryons de souris. Nos travaux ont permis d'identifier un gène appelé Ymo1, impliqué dans la modification du processus de formation du squelette cellulaire. Les changements dans la structure du squelette cellulaire (cytosquelette) sont à l'origine de modifications de la forme des cellules et, par le fait même, de leur capacité à se mouvoir (individuellement ou en groupe), se rigidifier et se regrouper.

Nous proposons donc l'étude de notre nouveau modèle de souris pour comprendre comment le cytosquelette régule la formation du mésonéphros, mais aussi celle du rein et de l'uretère adultes. Les gènes impliqués au stade précoce du développement rénal interviennent également souvent à un stade plus avancé et peuvent ainsi générer d'autres malformations de type CAKUT. Afin de cerner précisément le rôle de notre nouveau régulateur du développement rénal en présence de CAKUT, nous proposons également d'établir la séquence de l'ADN de 95 enfants atteints de ces types d'anomalies et de déterminer s'ils sont porteurs de mutations du gène Ymo1. Ces travaux de recherche seront profitables à la santé publique et appuieront la mission de La Fondation canadienne du rein de plusieurs façons. Ils mettront en lumière l'importance du cytosquelette dans le développement du rein (dont nous savons très peu de choses), permettront de générer des modèles de souris qui nous en apprendront plus sur les anomalies du développement rénal dans les CAKUT, serviront à mieux décrire ce groupe de maladies pour lequel on ne dispose encore d'aucune définition moléculaire claire et, enfin, aideront à orienter les pédonéphrologues vers le meilleur diagnostic et la meilleure méthode d'intervention lorsqu'ils reçoivent des patients présentant des malformations congénitales du rein et de l'uretère.

Dre Nicoletta Eliopoulos

Université McGill



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	100 000 $	Cancer

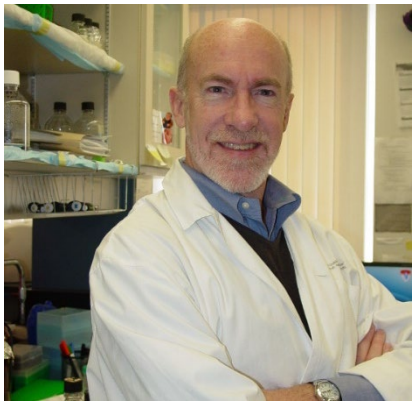
Thérapie cellulaire et génique dans le cancer du rein

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.

Dr Paul Goodyer

L'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	100 000 $	Dévelopement du rein

Utilisation de cellules progénitrices du rein dans le traitement de l'insuffisance rénale aiguë

Au Canada, l'insuffisance rénale aiguë (IRA) touche environ 4000 personnes chaque année – souvent après une baisse de la tension artérielle causée par une autre maladie. La présence d'une IRA double le risque

de décès chez les patients qui séjournent dans une unité de soins intensifs. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement efficace de l'IRA, et les médecins ont souvent comme seule option d'offrir au patient des soins de soutien, comme la dialyse, et d'attendre de voir si ses reins recommenceront à fonctionner normalement. Au cours de la dernière décennie, des chercheurs ont tenté de traiter l'IRA en injectant des cellules prélevées dans la moelle osseuse des patients atteints pour remplacer les cellules rénales endommagées. Même si ce type de thérapie cellulaire procure des effets bénéfiques, l'objectif initial visant à « réparer » le rein au moyen de cellules viables n'a pas été atteint. Cependant, nous avons récemment découvert que des cellules rénales spéciales possèdent des propriétés qui leur permettent de pénétrer dans certaines zones du rein endommagé et de régénérer le tubule rénal. Des cellules similaires peuvent être récupérées dans les urines de bébés prématurés. Dans le cadre de ce projet de recherche, nous examinerons donc comment les caractéristiques de ces cellules peuvent être optimisées de façon à pouvoir les utiliser dans le traitement de l'IRA.

Dr Paul Ronksley

Université de Calgary



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	100 000 $	Dialyse

Prédire l'utilisation du service des urgences chez les patients hémodialysés

La maladie rénale chronique (MRC) affecte environ 10 % des Canadiens, et les patients atteints présentent un risque élevé de nécessiter des soins médicaux aigus pour traiter divers problèmes de santé liés à cette affection. Les patients qui vivent avec une MRC comptent parmi les plus grands utilisateurs de services de soins aigus en raison de l'étendue de leur maladie. Cette réalité touche particulièrement les personnes souffrant d'insuffisance rénale qui doivent recevoir des traitements de dialyse pour rester en vie. La recherche a montré que les patients qui ont besoin de dialyse sont de fréquents utilisateurs des urgences et des services de soins aigus des hôpitaux en raison de leurs maladies chroniques et des complications de celles-ci. Bien que les urgences constituent un service essentiel pour prodiguer des soins urgents dans un délai raisonnable, la recherche de moyens pour en améliorer l'efficacité, pour augmenter la satisfaction des patients et pour réduire le temps d'attente représente un domaine d'étude prioritaire tant pour les patients que pour les responsables des politiques en matière de santé.

L'objectif de notre projet consiste à cibler les patients ayant besoin d'hémodialyse qui présentent un risque accru de se rendre aux urgences, parfois pour une consultation qui pourrait être évitable. À cette fin, nous

aurons recours à des sources de données cliniques et administratives provenant de l'Alberta pour élaborer un outil de repérage de ces patients. Après avoir mis en place et testé l'efficacité de l'outil en Alberta, nous évaluerons la possibilité de généraliser son usage chez un autre groupe de patients, cette fois en Colombie-Britannique. La découverte de façons d'améliorer la qualité de vie et les résultats cliniques est considérée comme une priorité chez les patients dialysés. Il existe aussi un besoin de mettre au point des outils précis qui permettraient de cibler les patients présentant un risque accru d'utilisation des urgences pour espérer réduire la pression actuellement exercée sur ce maillon du système de santé. Ce projet offre la possibilité de repérer les patients hémodialysés à haut risque qui sont susceptibles de nécessiter des soins additionnels, ce qui permettrait non seulement de réduire les visites inutiles aux urgences, mais également d'améliorer l'expérience, la qualité de vie et les résultats cliniques des patients.

Dre Rulan Parekh

Hôpital pour enfants de Toronto



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	99 994 $	Glomérulo-néphrite

Issue du syndrome néphrotique survenu durant l'enfance

Le syndrome néphrotique est la maladie rénale infantile la plus courante dans le monde. La fréquence de la maladie a doublé au cours des 10 dernières années en Ontario, affectant maintenant 5 enfants sur 100 000 dans cette province. La maladie est encore plus répandue en Asie du Sud, où elle touche 6 fois plus d'enfants qu'en Europe. Les stéroïdes constituent le traitement de base du syndrome néphrotique, tant au moment de la présentation initiale que lors des rechutes subséquentes. On a toutefois souvent recours aux immunosuppresseurs d'épargne stéroïdienne si l'enfant présente une résistance ou une dépendance aux stéroïdes, ou s'il a de nombreuses rechutes. Dans l'ensemble, l'état de la plupart des enfants évolue favorablement, et environ 85 % d'entre eux sont guéris avant d'atteindre l'âge adulte. Malheureusement, on observe une utilisation importante des stéroïdes, et au moins la moitié des jeunes sont exposés à d'autres agents immunosuppresseurs de façon prolongée et répétée. Malgré l'utilisation de ces médicaments pendant de longues périodes, le risque de contracter d'autres maladies chroniques attribuables à une exposition répétée aux stéroïdes et à des agents d'épargne stéroïdienne n'a pas encore été établi. Plus particulièrement, on ignore si les enfants qui reçoivent ces médicaments finiront par souffrir d'une maladie rénale chronique, d'une maladie cardiovasculaire, de diabète, de fractures, d'infertilité ou de cancer. Notre objectif consiste à déterminer le risque de ces complications à long terme chez les personnes ayant souffert d'un syndrome néphrotique infantile lorsqu'ils deviennent de jeunes adultes. Nous comparerons le risque global de ces complications à celui observé chez des enfants en bonne santé en Ontario.

Nous proposons de réaliser une étude sur quelque 1500 enfants atteints d'un syndrome néphrotique idiopathique provenant de 4 centres pédiatriques de l'Ontario (Toronto, Hamilton, Ottawa et London) et bénéficiant de l'égalité d'accès aux soins de santé. Nous recueillerons des données sur la santé dans les dossiers médicaux de ces enfants et établirons des liens entre celles-ci et les données administratives de la province afin de déterminer l'incidence des complications. Les résultats de cette étude serviront à justifier l'élaboration de lignes directrices de pratique clinique pour le dépistage des maladies concomitantes et le recours potentiel à d'autres stratégies thérapeutiques afin d'en réduire le risque. Si aucune différence de risque ne ressort de notre analyse, nous pourrons rassurer les familles quant à l'utilisation prolongée de stéroïdes et au choix d'un agent d'épargne stéroïdienne. Nous mettrons également au point des méthodes pour déterminer l'évolution de la santé rénale des enfants à l'aide des données administratives. Notre objectif global est de produire des estimations fiables du fardeau que représentent ces graves répercussions qui résultent de la survenue d'un syndrome néphrotique durant l'enfance ou de l'utilisation de stéroïdes et d'autres immunosuppresseurs non stéroïdiens. Réalisée dans une perspective axée sur le devenir du patient, cette étude offrira de précieux renseignements qui pourront être communiqués aux patients et à leurs familles pour les informer des risques associés au syndrome néphrotique et aux médicaments utilisés pour traiter cette maladie.

Dre Sandra Turcotte

Université de Moncton

MONTANT DU FINANCEMENT
100 000 $

Catégorie
Cancer



Pertinence de l'interaction entre miR-2355 et SUSD4 en présence de tumeurs au gène VHL inactivé

Au Canada, 6600 adultes recevront un diagnostic de cancer du rein en 2017, et environ 2000 d'entre eux mourront de cette maladie. Le cancer du rein est l'un des 10 cancers les plus courants dans le monde. L'incidence du carcinome à cellules rénales (CCR) augmente avec l'âge (médiane de 64 ans) et est plus élevée chez l'homme que chez la femme, dans un rapport de 2:1. En plus de l'obésité, l'hypertension et le tabagisme, des troubles médicaux comme les maladies rénales chroniques de même que des interventions telles l'hémodialyse et la transplantation rénale constituent des facteurs de risque de CCR. Fait important, l'hétérogénéité intratumorale témoigne d'une variabilité quant aux signatures mutationnelles des tumeurs. De plus, nous savons que ces tumeurs sont hautement vascularisées au stade métastatique et qu'il n'existe actuellement aucun marqueur moléculaire ni traitement curatif pour celles-ci. Il est donc crucial d'approfondir notre compréhension de la

carcinogenèse rénale afin de pouvoir élaborer de nouvelles stratégies de dépistage et de traitement de la maladie.

Les altérations (mutations) qui contribuent à inactiver le gène suppresseur de tumeur von Hippel-Lindau (VHL) représentent une importante découverte révélée chez une proportion pouvant atteindre 85 % des cas de CCR. Notre laboratoire étudie les fonctions moléculaires du gène VHL en intégrant différentes technologies allant de la génomique à la métabolomique afin de parfaire nos connaissances des tumeurs dont le gène VHL est inactivé. Ce programme de recherche porte principalement sur les microARN (ou miARN), des régulateurs négatifs de l'expression des gènes. Des anomalies de la régulation des miARN ont été mises en cause dans plusieurs maladies, y compris le cancer du rein. Précédemment, nous avons cerné un profil de signature de 32 miARN régulés par VHL dans des cellules et chez une cohorte de patients porteurs de mutations de ce gène. À partir de là, nous avons pu démontrer une surexpression de miR-2355 associée à une régulation négative de la protéine SUSD4 (Sushi Domain-Containing Protein 4). Dans le cadre du présent projet, notre travail vise à caractériser l'interaction entre miR-2355 et SUSD4 en vue de démontrer leur rôle fonctionnel dans la formation des carcinomes à cellules claires du rein. Les résultats de cette étude offriront une nouvelle perspective sur les tumeurs au gène VHL inactivé et pourraient mener à l'établissement de cibles thérapeutiques dans le cancer du rein.

Dr Serge Lemay

L'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	100 000 $	Biologuie du rénal

Cibler Dok-4 pour améliorer la réparation tissulaire après un épisode d'insuffisance rénale aiguë

En réaction à une insuffisance rénale aiguë, des facteurs de croissance produits naturellement dans les reins aident les tissus endommagés à se régénérer. Dans des modèles animaux d'insuffisance rénale aiguë, l'administration d'un surplus de facteurs de croissance par voie générale a permis d'améliorer encore davantage la réparation tissulaire. Malheureusement, ces effets bénéfiques n'ont pas été reproduits par l'essai clinique mené chez l'humain sur le rôle des facteurs de croissance lors d'une insuffisance rénale aiguë. Nous croyons que ces bénéfices pourraient être augmentés par l'inhibition de Dok-4, une protéine qui atténue normalement la fonction de plusieurs récepteurs de facteurs de croissance à différentes étapes de leur activité. Nous avons mis en évidence de nouvelles interactions protéine-protéine qui aident Dok-4 à bien jouer son rôle. Dans le cadre de

la présente étude, nous examinerons les événements moléculaires à la base du fonctionnement de Dok-4 dans les cellules, et nous tenterons de déterminer si une mutation génétique de Dok-4 chez la souris peut effectivement favoriser la régénération tissulaire après un épisode d'insuffisance rénale aiguë. Notre objectif ultime est de cibler la protéine Dok-4 ou ses principaux partenaires d'interaction pour permettre aux reins de se rétablir d'un tel traumatisme.

Dre Tomoko Takano



L'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill

PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	100 000 $	Glomérulo-néphrite

Lever le voile sur les mécanismes de la protéinurie

Le passage de protéines dans l'urine (protéinurie) est une caractéristique distinctive de nombreuses maladies rénales. Une forte protéinurie augmente le risque de progression vers une insuffisance rénale. C'est pourquoi il est important de trouver des traitements qui permettront d'enrayer la protéinurie. Les traitements actuels ne ciblent pas précisément ce trouble; de plus, ils ne sont pas toujours efficaces et peuvent entraîner un grand nombre d'effets indésirables. La méconnaissance des mécanismes d'apparition de la protéinurie constitue un frein à la découverte de traitements ciblés et efficaces. Les reins normaux exercent une fonction de « barrière » qui empêche le passage de l'eau et des déchets dans l'urine et retient les protéines essentielles au bon fonctionnement de l'organisme. Ce rôle de barrière est assuré par des cellules rénales appelées podocytes. Lorsque ces cellules sont endommagées, une protéinurie se manifeste. Le projet de recherche que nous proposons vise à définir ce qui se passe à l'intérieur des podocytes lorsqu'ils subissent des dommages. Lors de nos récents travaux, nous avons découvert qu'en présence de maladies rénales protéinuriques, une molécule appelée Rac1 est activée dans les podocytes et en perturbe le fonctionnement. Si l'activation de Rac1 se prolonge, les podocytes ne finissent pas se perdre dans l'urine, ce qui entraîne une insuffisance rénale. Le blocage de Rac1 représente donc une stratégie prometteuse pour traiter la protéinurie. Cependant, comme Rac1 est une molécule qui s'exprime dans toutes les cellules corporelles, sa désactivation aurait certainement des conséquences néfastes pour l'organisme. Au lieu de cela, nous étudierons le mode d'action de β-PIX, une protéine qui régule l'activité de Rac1 dans les podocytes et établirons si celle-ci pourrait constituer une cible thérapeutique intéressante. Les résultats de ces travaux de recherche nous permettront de comprendre les mécanismes d'apparition de la protéinurie et d'améliorer l'approche thérapeutique en conséquence.

Dr Xing-Zhen Chen

Université de l'Alberta



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2018-2020	100 000 $	Biologie du rein

Comment l'interaction moléculaire dans PKD2 régule-t-elle la fonction de canal ionique de la protéine et la maladie polykystique rénale?

La maladie polykystique rénale autosomique dominante (MPRAD) est causée par des mutations de la protéine PKD1 ou PKD2. Cette affection touche 0,2 % des adultes dans le monde, et il n'existe encore aucun traitement qui permette de la guérir. Des essais cliniques récents ont ciblé les voies de régulation connues, mais seul le tolvaptan a été approuvé comme premier médicament contre la MPRAD au Canada. L'efficacité de ce médicament est néanmoins marginale, et la FDA des États-Unis n'a pas approuvé son utilisation en raison de son rapport risque-bienfaits incertain. Il existe dès lors un besoin urgent d'accéder à d'autres options de traitement de la MPRAD. Comme tous les médicaments étudiés agissent sur les voies de régulation plutôt que sur la protéine PKD1 ou PKD2 proprement dite, l'efficacité et la spécificité de ceux-ci sont mis en doute. Notre objectif est d'identifier des molécules qui agissent directement sur PKD2 pour compenser sa fonction pathogène.

La protéine PKD2 possède 6 domaines transmembranaires (S1-S6) et des segments N- et C-terminaux intracellulaires. Nos travaux préliminaires ont révélé l'existence d'une interaction entre le segment de liaison S4-S5 et la partie C-terminale (appelée interaction L-C) de PKD2 et de son proche homologue PKD2L1, et permis d'établir que cette interaction est essentielle à la fonction de canal ionique de la protéine. Nous avons également découvert que le phospholipide PIP2 inhibe l'interaction L-C et PKD2L1. Selon nos hypothèses, PIP2 se lie au segment de liaison de PKD2, ce qui vient compromettre l'interaction L-C et ainsi désactiver la fonction de PKD2.

Dans le cadre de ce projet, nous ferons appel à la mutagenèse, à la biologie moléculaire, à l'interaction protéine-protéine, à l'électrophysiologie et à certains modèles cellulaires en vue de démontrer : 1) que l'interaction intramoléculaire L-C dans PKD2 joue un rôle crucial sur le plan fonctionnel et est inhibée par le phospholipide PIP2, et 2) que les peptides dérivés de PKD2 qui perturbent l'interaction L-C ou PIP2-PKD2 peuvent compenser la fonction des mutations pathogènes de PKD2. De même, en nous servant de modèles de poisson-zèbre qui imitent les mutants pathogènes de PKD2 humains avec perte de fonction, nous identifierons les modulateurs peptidiques de PKD2 (en tant que médicaments potentiels) qui régulent les phénotypes de la maladie en inhibant la liaison L-C ou PIP2-PKD2.

Ces travaux de recherche jetteront un nouvel éclairage sur la façon dont PIP2 régule l'interaction L-C dans PKD2 et la fonction de canal ionique de la protéine, et nous permettront d'établir comment les maladies

kystiques peuvent être traitées au moyen des modulateurs peptidiques de PKD2 qui agissent directement sur l'axe de liaison PIP2 et L-C.

Dr Ziv Harel

Hôpital St. Michael



PÉRIODE DE FINANCEMENT
2018-2020

MONTANT DU FINANCEMENT
61 344 $

Catégorie
Dépistage et prévention de la maladie rénale

Évaluation de la fonction rénale et de son incidence durant la grossesse

La grossesse est marquée par d'importants changements dans la fonction rénale, en particulier par une modification de la quantité de sang filtré par les reins avant sa transformation en urine – c'est ce qu'on appelle le débit de filtration glomérulaire (DFG). On peut établir le DFG par la mesure du taux de créatinine sérique (Crs) ou l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe) ou de la clairance de la créatinine (ClCre). On ignore toutefois laquelle de ces mesures est la plus précise chez la femme enceinte. La présence d'une insuffisance rénale préexistante ou acquise durant la grossesse peut entraîner de graves complications pour la mère et le fœtus, notamment une prééclampsie maternelle et un accouchement prématuré. À ce jour, on ne sait pas exactement quels changements touchant la Crs, le DFGe et la ClCre sont associés à des conséquences si néfastes. L'objectif premier de cette étude consiste donc à établir des valeurs « normales » et « anormales » pour ces trois marqueurs de la fonction rénale durant la grossesse chez un vaste groupe de femmes enceintes en Ontario. À la lumière de ces nouveaux paramètres, nous déterminerons ensuite lequel des trois marqueurs, lorsqu'il est présent à des valeurs considérées anormales, est le plus souvent associé à une issue défavorable pour la mère et le fœtus/nouveau-né. Nous utiliserons cette « banque de données » pour aider les médecins à dépister plus efficacement l'insuffisance rénale aux trois trimestres de la grossesse afin de rendre possible une surveillance plus étroite des patientes atteintes et de leurs enfants à naître de même que l'utilisation d'un médicament préventif comme l'aspirine, et pour améliorer la prise de décisions quant au meilleur moment pour l'accouchement.