Volume 5, Numéro 3 2010

UNIVERSITY OF OTTAWA
HEART INSTITUTE
INSTITUT DE CARDIOLOGIE
DE L'UNIVERSITÉ D'OTTAWA

# THE BEAT™

UN RECUEIL D'INFORMATION SUR L'INSTITUT DE CARDIOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ D'OTTAWA

## FAITS SAILLANTS

L'identification du locus 9p21 est considérée comme l'une des principales découvertes en génétique de la maladie cardiovasculaire.

*(La génétique des facteurs de risque, page 7)*

---

Le Dr Gollob est le chef de file d'un groupe de cardiologues canadiens qui a mis au point les premières lignes directrices au monde régissant le dépistage génétique dans l'évaluation clinique des arythmies héréditaires avec mort subite d'origine cardiaque.

*(Transposer la génétique en de meilleurs soins aux patients, page 7)*

---

En fait, le Centre Ruddy a joué un rôle majeur pour convaincre cette étoile montante de choisir l'Institut de cardiologie après ses deux postdoctorats à Harvard.

*(Lever le voile sur les mystères de la génétique entourant le développement du cœur, page 8)*

## DANS CE NUMÉRO


P. 1-2 Dr Robert Roberts : vers la prévention et le traitement personnalisés

P. 2-3 Un toit pour la génétique cardiovasculaire

P. 4 Le langage du génome

P. 4-6 Cinq ans de découvertes au Centre Ruddy

P. 6 Découvrir les fondements génétiques de la sensibilité au sel dans l'hypertension

P. 7 La génétique des facteurs de risque

P. 7-8 Transposer la génétique en de meilleurs soins aux patients

P. 8 Lever le voile sur les mystères de la génétique entourant le développement du cœur

P. 8 Des recherches de l'Institut de cardiologie qui vont bien au-delà de la maladie du cœur

P. 9 L'identification des gènes fait exploser la demande de services génétiques

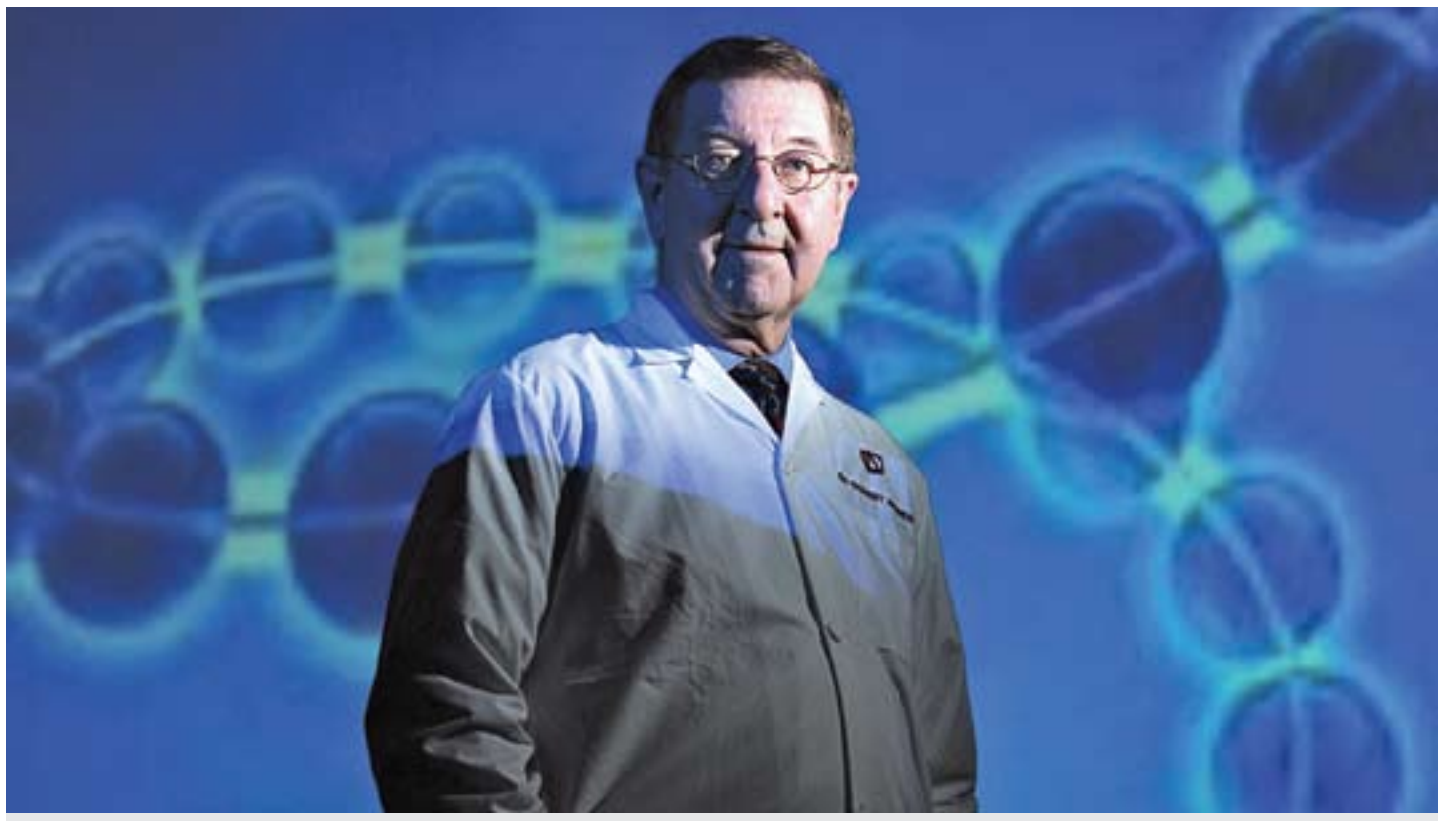
P. 10 En conversation : John Ruddy

P. 10 La prochaine étape


Le bulletin *The Beat* est publié par l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa (ICUO). Veuillez faire part de vos questions et de vos commentaires concernant le bulletin à Jacques Guérette, vice-président du Service des communications, en composant le 613 761-4850 ou en écrivant à jguerette@ottawaheart.ca. Pour de plus amples renseignements sur l'ICUO, visitez le www.ottawaheart.ca.

© Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa 2010

*The Beat* est une marque de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa.



Le Dr Robert Roberts, cardiologue renommé et président-directeur général de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa, est un pionnier de la génétique de la maladie du cœur. Le Centre canadien de génétique cardiovasculaire Ruddy, qu'il a fondé en 2005, est à l'origine de nombreuses et constantes découvertes notables en génétique.

# Dr Robert Roberts : vers la prévention et le traitement personnalisés

Le Dr Robert Roberts est arrivé à l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa comme président et directeur général en 2004, après avoir été chef de la Division de cardiologie au Collège de médecine Baylor. Il est aussi directeur du Centre canadien de génétique cardiovasculaire Ruddy depuis sa fondation en 2005. Spécialiste de la génétique cardiovasculaire, le Dr Roberts a participé à la découverte de plusieurs **mutations génétiques** héréditaires, causes de maladies cardiovasculaires. Il dirige aujourd'hui le Centre Ruddy à la recherche de **variations génétiques** plus communes qui augmentent le risque de maladies du cœur dans la population en général.

Tandis que de nombreux établissements ont choisi de sous-traiter l'analyse des données de leurs études génétiques d'envergure, l'Institut de cardiologie a fait le choix de construire ses propres installations – le Centre Ruddy – afin que ses chercheurs puissent mener de vastes à l'interne.

« Le problème de la sous-traitance, c'est qu'elle ne développe pas les compétences de nos chercheurs, et que l'interprétation et l'analyse des données ne sont pas faites là où les données sont générées, explique le Dr Roberts. Nous avions le savoir-faire nécessaire pour développer un important centre de génétique à haut rendement; et pour être à la fine pointe de la recherche, nous avions l'impression de devoir nous impliquer directement. À mon arrivée en 2004, une partie de mon mandat était d'aider l'Institut de cardiologie à devenir vraiment concurrentiel sur le plan de la recherche à l'échelle nationale et internationale. »

« Pour la recherche et pour l'Institut de cardiologie en général, je pense que le Centre a été un formidable atout; en fait, c'est l'un des meilleurs vecteurs d'intégration pour attirer les gens dans notre programme de recherche – scientifiques de laboratoire, cardiologues, spécialistes de l'imagerie, statisticiens, tous ces gens travaillent et publient ensemble, et nous avons obtenu des résultats bien plus rapidement que nous l'espérions », ajoute-t-il.

Au rythme où se font les découvertes génétiques résultant des vastes études d'association pangénomique menées dans le monde, dont plusieurs bénéficient de l'expertise du Centre Ruddy, le Dr Roberts pense qu'il n'est pas illusoire de croire que la majorité des variations génétiques liées au risque de maladies du cœur seront cartographiées d'ici quelques années.

Il explique que la prochaine étape, autrement plus complexe, sera de comprendre comment chaque variation génétique agit sur la santé du cœur – comment elle peut

*(Suite à la page 4)*

# Note de la rédaction

Nous sommes heureux de vous présenter une édition spéciale du bulletin *The Beat*! Nous avons en effet conçu un numéro exceptionnel sur la génétique à l'Institut de cardiologie pour célébrer le 5e anniversaire de notre Centre canadien de génétique cardiovasculaire Ruddy. Ce centre de renommée mondiale est l'un des rares dans le monde à se consacrer exclusivement à l'étude génétique des maladies cardiovasculaires. En seulement quelques années, le Centre s'est largement imposé comme un chef de file dans ce domaine.

Les activités de recherche visant à comprendre les gènes, leur fonction et leur influence sur la maladie du cœur comptent probablement parmi les plus importantes de nos jours. La génétique cardiovasculaire est en outre une science relativement jeune, particulièrement prometteuse. Les pages qui suivent décrivent en détail les travaux en cours à l'Institut de cardiologie et les espoirs qu'ils suscitent.

De nombreux termes spécialisés sont utilisés dans le domaine de la génétique. Afin de faciliter la compréhension des lecteurs qui ne sont pas familiarisés avec la terminologie propre au domaine, certains termes clés ont été **identifiés en rouge** dans les articles du bulletin et sont définis à la page 2, sous « Le langage du génome ».

# Le langage du génome

Le **génome** est le code génétique complet d'un organisme vivant. Ce code est « écrit » en langue **ADN**. L'alphabet de cette langue est composé de quatre différents types de molécules appelées « nucléotides », chacune étant représentée par une lettre. Ces quatre lettres – A, G, C, T – peuvent former un nombre pratiquement infini de combinaisons pour épeler les instructions génétiques nécessaires au développement et au fonctionnement de l'organisme. Les nucléotides de l'ADN existent sous forme de **paires de bases**, soit deux nucléotides réunis pour former les barreaux de l'échelle de la structure moléculaire de l'ADN.

On évalue que le **génome humain** renferme de 20 000 à 25 000 gènes contenus sur 23 paires de chromosomes. Les **chromosomes** sont les structures qui, à l'intérieur de la cellule, retiennent ensemble les molécules d'ADN et aident à contrôler l'expression des gènes. Un **gène** est un fragment d'ADN qui détermine la production d'une protéine ou d'ARN dans l'organisme. Les gènes ont une moyenne d'environ 20 000 paires de bases qui déterminent la production d'une protéine ou ARN dans l'organisme. Toute personne doit avoir 2 copies de chaque gène, un de chaque parent.

**L'expression du gène** est le processus par lequel les instructions génétiques de l'ADN sont utilisées pour produire des molécules actives dans l'organisme – protéines ou ARN fonctionnel. Les **protéines** contrôlent le fonctionnement de l'organisme. L'**ARN** sert habituellement à transporter les instructions nécessaires à la fabrication des protéines. Mais l'**ARN régulateur** contrôle le moment et le mode de production (c.-à-d. l'expression) des gènes.

Le génotype d'une personne est le plan génétique détaillé de son apparence et de sa fonction, tandis que son **phénotype** est la forme et la fonction physiques découlant de ce génotype. Sauf dans le cas des vrais jumeaux, il n'y a pas deux individus qui ont le même génotype, en raison des variations génétiques et des mutations génétiques.

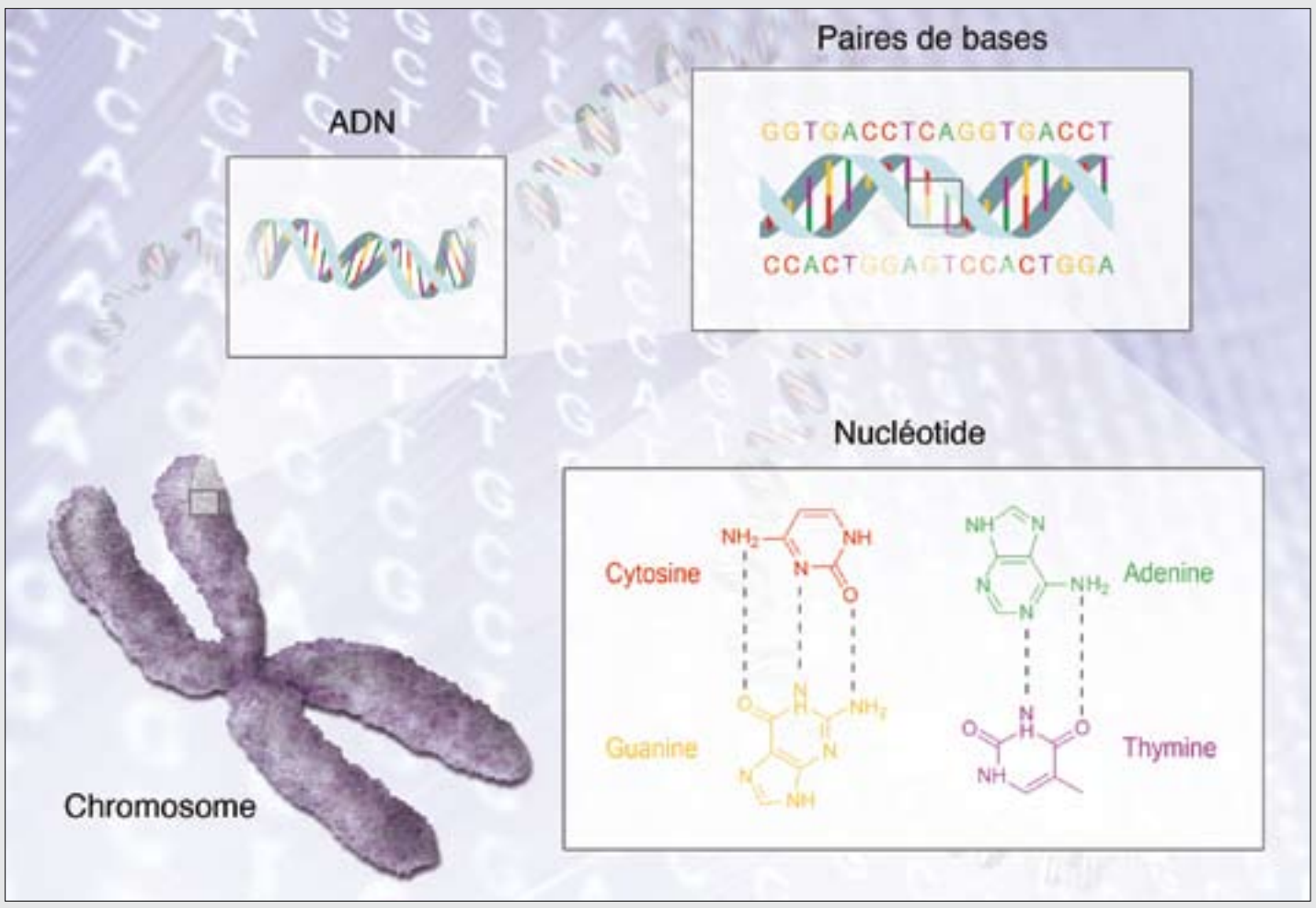
Chaque gène circule dans la population générale sous diverses formes. Une **variation génétique** se définit par des différences de codage observées couramment sur des gènes spécifiques. Elles entraînent une différenciation des traits physiques et des prédispositions entre les individus. Un **allèle** est une différente version d'un gène. Chaque allèle diffère habituellement par une seule paire de bases. Ce sont les allèles qui font que les gens ont des cheveux de couleur différente ou une plus grande prédisposition à la cardiopathie. **Une mutation génétique** est un changement aléatoire dans le code génétique d'un individu qui, s'il se transmet aux enfants, peut éventuellement être intégré à une population comme variation génétique.

Comme les variations génétiques et les mutations génétiques influencent la prédisposition d'une personne à la maladie, les chercheurs de toutes les sphères de la médecine souhaitent découvrir les gènes associés à la maladie et comprendre comment ils agissent sur la santé.

La **cartographie des gènes** est le processus de recherche de l'emplacement physique d'un gène sur les chromosomes. Ce processus peut mener à la découverte d'un **marqueur génétique** : un gène ou une autre séquence d'ADN reconnu comme étant associé à une caractéristique génétique particulière et qui a été cartographiée à une position spécifique d'un chromosome.

Lorsqu'ils examinent des gènes auparavant inconnus qui peuvent influencer la santé, les chercheurs se concentrent sur les **variantes communes** – des allèles qui sont présents chez au moins 5 p. 100 de la population étudiée. La recherche de ces variantes se fait au moyen d'une **étude d'association pangénomique**. Une étude d'association pangénomique compare des échantillons de très nombreux groupes d'individus pour trouver des associations entre de petites variations géniques, appelées « **polymorphismes mononucléotidiques (SNP pour single nucleotide polymorphism)** », et le risque de développer une maladie donnée. Les SNP sont des variations dans une unité du code ADN.

Une étude d'association pangénomique repose sur une technologie appelée « **puce à ADN** », qui permet de comparer rapidement un échantillon d'ADN à près d'un demi-million de fragments d'ADN ayant des séquences connues. Ce processus, désigné par le terme « **génotypage** », permet aux chercheurs de déterminer le contenu du code génétique d'un individu. Après avoir identifié les variations génétiques associées à une maladie au moyen d'une étude d'association pangénomique, les chercheurs peuvent utiliser le **séquençage de gènes** pour identifier l'ordre des nucléotides dans cette portion d'ADN et voir s'ils correspondent à celui d'un gène connu, ou lancer le processus de découverte d'un gène précédemment inconnu.




La combinaison de nos gènes et de facteurs environnementaux définit qui nous sommes. Selon le consensus actuel, notre susceptibilité à la maladie du cœur serait liée pour moitié à notre profil génétique, ou génotype. Le fait de découvrir les gènes en cause est essentiel pour comprendre la maladie du cœur et y mettre fin.

# Un toit pour la génétique cardiovasculaire

Depuis son inauguration en 2005, le Centre canadien de génétique cardiovasculaire Ruddy à l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa (ICUO) est entré dans une nouvelle ère de la recherche canadienne portant sur les fondements génétiques des maladies du cœur. Le Centre s'intéresse principalement aux **études d'association pangénomique**, recherchant des **variantes génétiques** courantes associées au risque de maladie du cœur, un intérêt qui a permis de faire un certain nombre de découvertes majeures en quelques années à peine.

À la fin des années 1990, la communauté scientifique avait identifié la majorité des **mutations** génétiques héréditaires simples qui mènent directement aux maladies cardiovasculaires, incluant les gènes à l'origine de diverses cardiomyopathies (affaiblissement du muscle cardiaque), des arythmies cardiaques pouvant entraîner une mort subite d'origine cardiaque et de l'hypercholestérolémie familiale. Cependant, ces mutations simples à haut risque ne sont en cause que dans une minorité des cas de cardiopathies.

« Nous savions pertinemment que les maladies courantes, celles qui nous intéressent le plus, étaient causées par des gènes plus courants, mais jusqu'à tout récemment, il n'y avait pas de technologie pour examiner ces variations génétiques communes », explique le Dr Robert Roberts, directeur du Centre Ruddy et président-directeur général de l'Institut de cardiologie.

Il est probable que la plupart des variations génétiques restantes associées au risque de maladie du cœur sont des **polymorphismes mononucléotidiques (SNP pour single nucleotide polymorphism)**. Les SNP sont des mutations dans l'ADN, largement présentes au sein d'une population qu'entre des populations du monde entier. On pense que les SNP jouent un rôle majeur dans la différence de susceptibilité aux diverses maladies observée entre les individus.

Les SNP n'ont qu'une influence de faible à modérée sur l'augmentation du risque de maladies – essentiellement sous les 10 p. 100. La présence d'une seule de ces variations n'aura que peu d'impact sur le risque de cardiopathie d'une personne; mais à plusieurs, elles peuvent faire une différence considérable.

Jusqu'à tout récemment, la technologie génétique ne permettait pas d'identifier de telles différences mineures dans le code génétique. Cependant, les plus récents progrès ont permis de catégoriser les SNP à grande échelle au moyen d'études d'association pangénomique (voir « Cinq ans de découvertes au Centre Ruddy », page 4).

Au début des années 2000, l'Institut de cardiologie, comme la plupart des autres centres universitaires, souhaitait explorer les études d'association pangénomique, mais n'avait pas la technologie nécessaire pour le faire. Les chercheurs de l'Institut avaient entrepris des recherches sur les SNP associés aux maladies du cœur, mais ils devaient sous-traiter l'analyse des échantillons recueillis auprès des patients. En 2005, l'Institut a décidé d'investir dans le Centre Ruddy afin que les chercheurs puissent réaliser des études génétiques de grande envergure à l'interne et participer aux collaborations internationales sur les études d'association pangénomique qui commençaient alors à se former.

Depuis son inauguration, le Centre a reçu environ 20 millions de dollars en financement direct, des sommes qui ont permis d'acheter de l'équipement spécialisé en génétique pour analyser et séquencer rapidement d'énormes quantités de données génétiques (voir l'encadré). Ce financement s'est aussi révélé crucial pour la formation du corps professoral et la participation au consortium de recherche

(Suite à la page 3)

(*suite de « Un toit pour la génétique cardiovasculaire »*)

international. Aujourd'hui, le Centre Ruddy est encore le seul centre de recherche au Canada qui se consacre à la génétique cardiovasculaire, et l'un des rares en Amérique du Nord à pouvoir faire des études d'association pangénomique cardiovasculaire sur place.

De 2005 à 2010, l'effectif a quadruplé, passant à quatre techniciens et quatre infirmières coordonnatrices. Les chercheurs du Centre ont participé à la formation complète de deux boursiers et de trois étudiants des cycles supérieurs, tandis que deux boursiers sont actuellement en résidence. Dix autres étudiants des cycles supérieurs et dix autres boursiers des laboratoires de l'Institut de cardiologie participent directement aux recherches. De plus, le Centre Ruddy a permis d'embaucher le tout premier statisticien à temps plein de l'Institut.

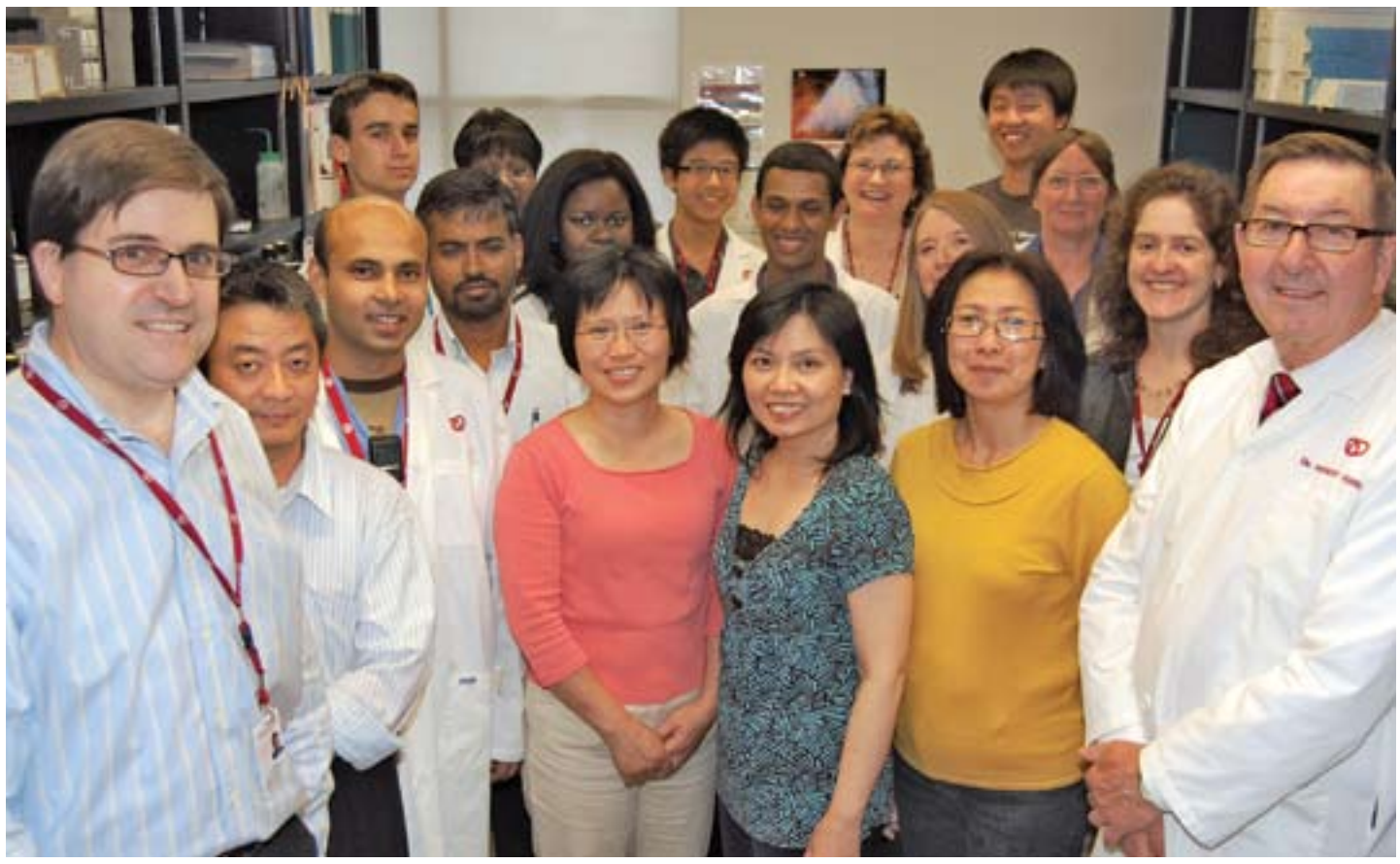
Jusqu'à maintenant, les chercheurs du Centre ont publié plus de 70 articles, notamment sur la découverte du plus important prédicteur génétique de crise cardiaque précoce découvert à ce jour (appelé « 9p21 »). Des articles sur d'autres découvertes sont en préparation.

Depuis ses tout premiers jours, le Centre Ruddy a collaboré à de vastes études internationales d'association pangénomique qui s'intéressaient au risque génétique de maladie cardiovasculaire. Ces études internationales conjointes permettent aux centres participants non seulement de multiplier leurs ressources et d'obtenir plus facilement les grandes populations de patients nécessaires aux études d'association pangénomique, mais aussi de valider leurs résultats dans différents groupes d'individus.

Le problème que pose toute étude d'association pangénomique menée auprès d'une population régionale unique est le risque de régionalisation génétique, explique Alexandre Stewart, chercheur principal du Centre; c'est-à-dire que les individus ont tendance à partager des caractéristiques génétiques avec les gens de leur entourage. « Pour éviter de faire des découvertes qui ne concernent que votre population régionale, vous devez donc élargir vos horizons afin de comparer vos résultats à ceux d'autres groupes d'individus indépendants », précise M. Stewart.

Afin de rassembler les très grands échantillons d'une multitude de populations de sujets, qui sont nécessaires aux études d'association pangénomique, un consortium international a été créé pour faciliter le partage de jeux de données. Par l'intermédiaire du Centre Ruddy, l'Institut de cardiologie a été un membre actif, et dans certains cas un membre fondateur de plusieurs de ses groupes qui réunissent des établissements du monde entier, incluant l'Université Harvard, le MIT (Massachusetts Institute of Technology), l'Université Stanford, l'Université Oxford et la fondation Wellcome Trust. La participation à ces consortiums repose généralement sur une longue feuille de route en recherche génétique de pointe, la capacité technique de traiter de larges volumes de données et l'existence d'une vaste bibliothèque d'échantillons génétiques pour contribuer aux efforts déployés. En voici quelques exemples :

- Projet CARDIoGRAM (Coronary ARtery DIsease Genome-wide Replication and Meta Analysis), qui compte une importante collection de 135 000 échantillons de gènes provenant d'individus avec ou sans maladie coronarienne;
- Projet GIANT (Genetic Investigation of Anthropometric Traits), dont l'objectif est d'identifier tous les gènes en cause dans la régulation de la taille, du poids et de l'obésité;
- Projet HaemGen, qui cherche à identifier les gènes associés aux paramètres sanguins et leur lien avec la maladie.



L'équipe du Centre canadien de génétique cardiovasculaire Ruddy, dirigée par le Dr Robert Roberts (à droite) et Alexandre Stewart (à gauche), est composée de scientifiques, de statisticiens, de techniciens, d'étudiants de cycles supérieurs et de boursiers de recherches postdoctorales.

Au-delà de la poursuite de la recherche sur d'autres facteurs de risque génétiques, une seconde phase tout aussi importante de telles études consiste à déterminer la fonction des gènes découverts.

« Cartographier l'emplacement des gènes n'est qu'un moyen de parvenir à nos fins. Et la fin consiste à trouver ces gènes et à déterminer ce qu'ils font, pour ensuite trouver comment neutraliser leur effet ou, s'ils ont un effet protecteur, comment le stimuler. L'avenir, non seulement de l'Institut mais aussi de la médecine des dix ou quinze prochaines années, sera fortement influencé par la compréhension de la fonction de ces gènes nouvellement découverts », explique le Dr Roberts.

Ce qui complique cette recherche sur la fonction des gènes, c'est le fait que la plus grande partie du génome humain ne code pas les **protéines**. La majorité de l'**ADN non codant**, autrefois appelé improprement « ADN poubelle » parce qu'on ne lui connaissait aucune fonction, est véritablement traduit. Cependant, au lieu de coder des protéines, il code de petits **ARN régulateurs** qui influent sur la manière dont le reste du génome est exprimé.

Afin d'identifier les voies complexes qui relient les variations géniques et les risques, les chercheurs du Centre, de concert avec leurs collègues de l'Université d'Ottawa, explorent maintenant la biologie des systèmes ainsi que d'autres approches informatiques et mathématiques qui leur permettront de comprendre les systèmes moléculaires complexes régissant la progression des maladies du cœur.

Les chercheurs de Centre travaillent aussi à l'élaboration de nouveaux modèles animaux (dont un avec le gène 9p21) qui imitent le phénotype des maladies du cœur chez les humains, causées par des variations génétiques nouvellement découvertes. Ces modèles leur servent de plateforme pour comprendre les mécanismes par lesquels les gènes influencent le risque et pour faire de la recherche sur de nouveaux médicaments. Le Centre dispose d'un espace de laboratoire de 335 mètres carrés (3 600 pi2) réservé à un futur Centre de la fonction du génome humain.

**RENSEIGNEMENTS EN LIGNE**

Visitez la page du laboratoire du Centre Ruddy :

www.ottawaheart.ca/research_discovery/ruddy-canadian-cardiovascular-genetics-centre.htm

## Le Centre Ruddy accroît sa capacité de haut rendement

L'investissement dans les technologies ultramodernes de **séquençage des gènes** et de **génotypage** permet au Centre Ruddy d'analyser des échantillons génétiques à un rythme qu'on n'osait pas imaginer il y a encore cinq ans.

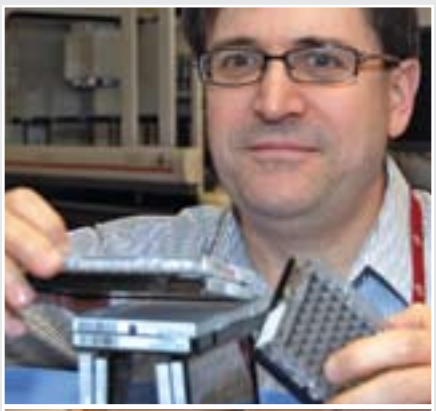
En 2005, le Centre était en mesure d'établir le génotype de 64 échantillons par semaine. À l'heure actuelle, ce nombre est passé à plus de 1 100 par semaine. Le Centre, qui utilise la plateforme GeneChip® 6.0 d'Affymetrix, est l'un des laboratoires centraux de cette compagnie.

La plateforme de génotypage Axiom^MC et l'instrument GeneTitan^MC d'Affymetrix, récemment acquis, permettent d'analyser 96 échantillons à la fois et de tester 572 000 **marqueurs génétiques** par échantillon. Le Centre Ruddy a été le premier laboratoire à se doter de cette technologie au Canada.

La capacité d'analyse de plus de 1 000 échantillons génétiques par semaine permet aux chercheurs du Centre Ruddy d'établir le génotype d'un groupe suffisamment important de patients pour réaliser une étude d'association pangénomique en quelques semaines seulement. Avec plusieurs collaborateurs travaillant à un rythme comparable au sein de diverses populations, il est possible de valider et de publier les données obtenues extrêmement rapidement.

En 2005, les appareils du Centre pouvaient séquencer 1 million de **paires de bases** d'ADN en une nuit. Aujourd'hui, ce nombre est de 50 millions. Le Centre possède un séquenceur de génomes Roche FLX, l'un des plus perfectionnés sur le marché, ainsi que plusieurs séquenceurs à moyen et à haut débit qui augmentent la capacité de traitement du Centre.

La technologie de pointe utilisée au Centre permettra aux chercheurs de circonscrire rapidement les régions du génome à séquencer à partir des études d'association pangénomique. Ils pourront ensuite identifier les **protéines** ou les **ARN régulateur** codés par ces locus. La puissance de traitement du séquenceur de génomes Roche FLX permet de séquencer une quantité d'ADN équivalant à plus de 16 000 gènes humains de longueur moyenne en moins d'une journée.



Alexandre Stewart, gestionnaire du Centre Ruddy, participe à l'établissement de la base de connaissance de la génétique cardiovasculaire grâce à une technologie à haut rendement, à la collaboration internationale et à un lot régulier de découvertes. On l'aperçoit ici avec certains équipements ultraperfectionnés indispensables à son travail : la plateforme GeneChip® d'Affymetrix et le séquenceur de génome Roche FLX.

(suite de « Dr Robert Roberts : vers la prévention et le traitement personnalisés »)

prédisposer une personne à l'athérosclérose, l'hypercholestérolémie, le diabète, l'obésité ou toute autre maladie, ou au contraire l'en protéger. Une meilleure compréhension des fondements génétiques du risque de maladies du cœur devrait se traduire par de nombreux avantages pour les patients.

« L'un d'eux sera une meilleure prévention des maladies du cœur, précise le Dr Roberts. Au cours des cinquante dernières années, les données sont restées assez stables, établissant à environ 50 p. 100 le pourcentage de maladies du cœur liées à une prédisposition génétique. Si nous voulons vraiment déployer de vastes efforts de prévention, nous devons connaître les facteurs de risque liés tant au mode de vie qu'à la génétique. Et pour le volet génétique, il nous faut découvrir les gènes. »

« Mon centre de santé idéal en serait un où l'on pourrait évaluer aussi bien les facteurs de risque traditionnels que les facteurs de risques génétiques, explique-t-il. Ensuite, nous pourrions recevoir un rapport nous indiquant la suite des choses. Les gens pensent que si un risque est d'ordre génétique, il ne sert à rien de le savoir, sauf si l'on peut intervenir directement sur les gènes concernés; mais, on peut agir sur les facteurs de risque génétiques sans intervenir directement sur les gènes eux-mêmes. Si un patient sait qu'il présente un risque génétique plus élevé d'hypercholestérolémie ou d'hypertension, vous pouvez essayer de traiter ces pathologies plus tôt et plus intensivement. »

« Un autre élément important pour les patients est l'idée de médecine personnalisée : traiter la bonne personne au bon moment avec le bon médicament. N'importe laquelle de ces variations génétiques devient une cible potentielle pour de nouveaux médicaments. En outre, cette information génétique nous permet d'explorer ce qu'on appelle la "pharmacogénomique", soit la bonne dose d'un médicament donné pour chaque patient », poursuit le Dr Roberts.

« La pharmacogénomique est une discipline qui influence la pratique clinique actuelle en se servant d'informations génétiques connues depuis peu. Nous savons que les patients qui présentent une variation d'un gène appelé "KIF-6" doivent recevoir une plus forte dose de statines pour réduire leur taux de cholestérol sanguin. Les patients qui présentent des variations de deux autres gènes ont besoin de doses plus faibles de warfarine pour prévenir de graves saignements. Le fait qu'un patient réponde ou non au traitement au clopidogrel, largement utilisé pour prévenir la formation de caillots sanguins, dépend des variations d'un gène qui détermine comment le médicament sera décomposé dans l'organisme. La réaction d'un patient à un médicament, quel qu'il soit, est grandement influencée par ses gènes, et c'est cette information que nous pouvons rapidement adapter pour améliorer les soins au patient », précise-t-il.

Le Dr Roberts entend encore des commentaires suggérant que la communauté des chercheurs en aurait plus pour son argent si elle s'intéressait aux facteurs liés à l'environnement et au mode de vie – comme le tabagisme, l'alimentation et l'exercice – au lieu de se pencher sur les facteurs de risque génétiques. Le problème avec cette approche, selon lui, c'est que les gènes d'une personne et son mode de vie sont inexorablement liés.

« Les gens parlent de génétique et d'environnement comme s'il s'agissait de deux choses différentes, mais l'idée de séparer les deux est révolue depuis longtemps, dit-il. Si vous êtes porteur d'un gène qui vous prédispose à l'hypercholestérolémie, mais que vous suivez un régime végétarien strict, il est probable que vous n'observiez jamais les effets néfastes de ce gène. Les gènes ne signifient rien tant qu'ils n'interagissent pas avec l'environnement et l'environnement ne signifie rien tant qu'il n'interagit pas avec les gènes. »

« Certaines personnes ont beaucoup plus de difficulté à cesser de fumer que d'autres, et il est déjà établi qu'une composante génétique est en cause. Certaines personnes peuvent manger 1 200 calories par jour et prendre du poids, tandis que d'autres consommeront 3 000 calories par jour sans prendre un gramme, ajoute-t-il. Il y a là une composante génétique évidente. Pourquoi devrait-on se concentrer uniquement sur un pourcentage de la population dont les risques peuvent être influencés par un changement du mode de vie et laisser tomber les gens qui ont manifestement besoin de plus? »

Depuis la création du Centre Ruddy il y a cinq ans, les résultats provenant d'études d'association pangénomique d'envergure se sont accumulés à un rythme incroyable. Aujourd'hui, le Dr Roberts est obligé de répondre à de plus en plus de questions à savoir quand le public peut espérer, de façon réaliste, voir ces découvertes transposées en nouveaux traitements.

« Il y a des gens qui disent : « Bon, vous connaissez des choses sur tous ces gènes, mais qu'avez-vous fait sur le plan du développement de médicaments? » Je ne peux que répondre de nous laisser du temps – c'est une technologie très nouvelle et les données sont tout à fait inédites, dit-il. Les mécanismes par lesquels le cholestérol sanguin influence les maladies du cœur ont été expliqués au début des années 1950, mais ce n'est qu'au milieu des années 1980 que le premier médicament pour soigner l'hypercholestérolémie a été mis sur le marché. Il y a toujours un énorme écart entre la recherche fondamentale et le moment où les nouveaux médicaments arrivent aux patients. »

« Les statines sont le résultat d'un long processus de recherche qui a commencé par la découverte d'un gène rare causant l'hypercholestérolémie héréditaire, et qui a exigé que l'on comprenne comment le cholestérol était fabriqué dans l'organisme et comment inhiber ce processus de fabrication. Tout médicament qui cible des variations génétiques communes sera le résultat d'un processus de recherche évolutif similaire, mais il donnera lieu à des traitements personnalisés en fonction des caractéristiques génétiques qui définissent la maladie d'un patient », conclut le Dr Roberts.

> Pourquoi devrait-on se concentrer uniquement sur un pourcentage de la population dont les risques peuvent être influencés par un changement du mode de vie et laisser tomber les gens qui ont manifestement besoin de plus?
>
> – Dr Robert Roberts, président-directeur général, ICUO

### Dr Robert Roberts

« Pour la recherche en particulier, et pour l'Institut de cardiologie en général, j'estime que le Centre a eu des retombées positives majeures, sans compter son puissant effet intégrateur sur l'équipe de scientifiques de laboratoires, de cardiologues, de spécialistes de l'imagerie et de statisticiens qui participent à notre programme de recherche. »

- Président-directeur général, Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa
- Directeur, Centre canadien de génétique cardiovasculaire Ruddy, Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa
- Cardiologue de réputation internationale, pionnier de la cardiologie moléculaire et chef de file reconnu en génétique et en biologie moléculaire des maladies cardiovasculaires
- Un des 50 auteurs les plus cités dans le monde. Il a fait partie de la liste des 10 meilleurs médecins d'Amérique 13 ans de suite
- Récipiendaire de la médaille McLaughlin de la Société royale du Canada
- Récipiendaire du Distinguished Scientist Award de l'American College of Cardiology et de l'Award of Meritorious Achievement de l'American Heart Association
- Champs d'intérêt liés à la recherche : génétique et biologie moléculaire des maladies cardiovasculaires

### RENSEIGNEMENTS EN LIGNE

Consultez le programme de génétique cardiovasculaire :

www.ottawaheart.ca/research_discovery/cardiovascular_genetics.htm

# Cinq ans de découvertes au Centre Ruddy

### Découvertes majeures au Centre Ruddy 2005-2010

- Des SNP dans la région chromosomique 9p21 peuvent entraîner une augmentation du risque de maladie du cœur allant jusqu'à 40 p. 100, indépendamment de tout autre facteur de risque connu, comme l'hypercholestérolémie et le diabète.
- Les SNP dans la région chromosomique 9p21 pourraient contribuer à la progression de l'athérosclérose et favoriser la coronaropathie précoce.
- Il n'y a pas de lien entre les SNP dans le gène KIF6 et la maladie coronarienne, contrairement à ce qui avait été suggéré dans des études antérieures.
- Un SNP dans le gène ACSL5 favorise la perte de poids en situation de régime hypocalorique.
- Des consortiums internationaux de recherche auxquels participe le Centre Ruddy ont identifié des SNP dans le gène ARL15 et un nouveau locus dans la région chromosomique 12q24 associés à un risque accru de maladie coronarienne. Des études sur la fonction des gènes en cause sont en cours.
- Des mutations somatiques dans le gène GJA5 sont à l'origine de certains cas de fibrillation auriculaire. Les mutations somatiques ne sont pas héréditaires, mais se produisent spontanément au cours du développement intra-utérin.

Il est établi que la susceptibilité aux maladies du cœur est d'origine génétique dans une proportion d'environ 50 p. 100. Toutefois, l'identification des variations génétiques en cause est un défi de taille et restait problématique jusqu'à récemment. La majorité des gènes connus à ce jour ont été découverts dans le cadre d'études portant sur de petits échantillons composés exclusivement de personnes appartenant à des familles à haut risque, dont l'ADN était analysé à la recherche d'anomalies dans un seul gène.

Or, les maladies cardiovasculaires monogéniques sont très rares dans la population générale. « Dans le cas de la plupart des maladies, la prédisposition dépend de multiples gènes, dont chacun contribue seulement à une petite partie du risque, et les études exploratoires doivent être réalisées sur de très larges échantillons et auprès de différentes populations », explique Alexandre Stewart, gestionnaire du Centre canadien de génétique cardiovasculaire Ruddy. « Comme le chercheur d'or qui doit laver beaucoup de gravier pour trouver une pépite d'or, nous devons analyser beaucoup de matériel génétique pour trouver un nouveau gène. »

Pour les chercheurs en génétique, la recherche d'or s'effectue au moyen d'**études d'association pangénomique**. Ces études menées sur des échantillons importants explorent l'ensemble du génome à la recherche de **polymorphismes nucléotidiques simples** (**SNP pour single nucleotide polymorphism**), soit des variations communes dans les séquences d'ADN ne touchant qu'un seul nucléotide. Les SNP sont en grande partie responsables des différences individuelles dans la susceptibilité à de nombreuses maladies observées dans la population générale.

Dans une étude d'association pangénomique, l'ADN de patients atteints de maladie du cœur est comparé à celui de sujets témoins en bonne santé. Lorsqu'un SNP est retrouvé beaucoup plus fréquemment chez les patients atteints que chez les sujets témoins, un lien avec la maladie est suspecté. Cette hypothèse est ensuite vérifiée auprès de plusieurs populations indépendantes.

(Suite à la page 5)

(suite de « Cinq ans de découvertes au Centre Ruddy »)

Depuis sa création il y a cinq ans, le Centre Ruddy a grandement contribué à l'avancement de la génétique des maladies du cœur, en collaboration avec ses partenaires internationaux. Les études d'association pangénomique réalisées au Centre Ruddy ont permis d'identifier plusieurs variations génétiques importantes associées aux maladies cardiovasculaires et ont fourni un apport précieux à la compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents.

## Premier succès

Le Centre Ruddy a obtenu son premier grand succès en 2007 avec la découverte dans la région chromosomique 9p21 d'un locus de susceptibilité considéré comme le plus important prédicteur génétique de crise cardiaque précoce connu à ce jour (*Science*, 8 juin 2007). Un locus de susceptibilité correspond à l'emplacement d'une variation d'une séquence d'ADN associée à une susceptibilité à une maladie.

Dans une vaste étude d'association pangénomique, la Dre Ruth McPherson et son équipe ont identifié dans la région chromosomique 9p21 deux SNP ayant un effet marqué sur le risque de maladie du cœur, à partir de l'examen de l'ADN de plus de 23 000 sujets, incluant un échantillon initial de patients participant à l'étude de génomique de l'ICUO et des échantillons supplémentaires de patients des États-Unis et du Danemark pour la validation des résultats. L'augmentation du risque était proportionnelle au nombre de copies de l'un ou l'autre des SNP, soit de 15 à 20 p. 100 chez les sujets porteurs d'une copie et de 30 à 40 p. 100 chez les sujets porteurs de deux copies.

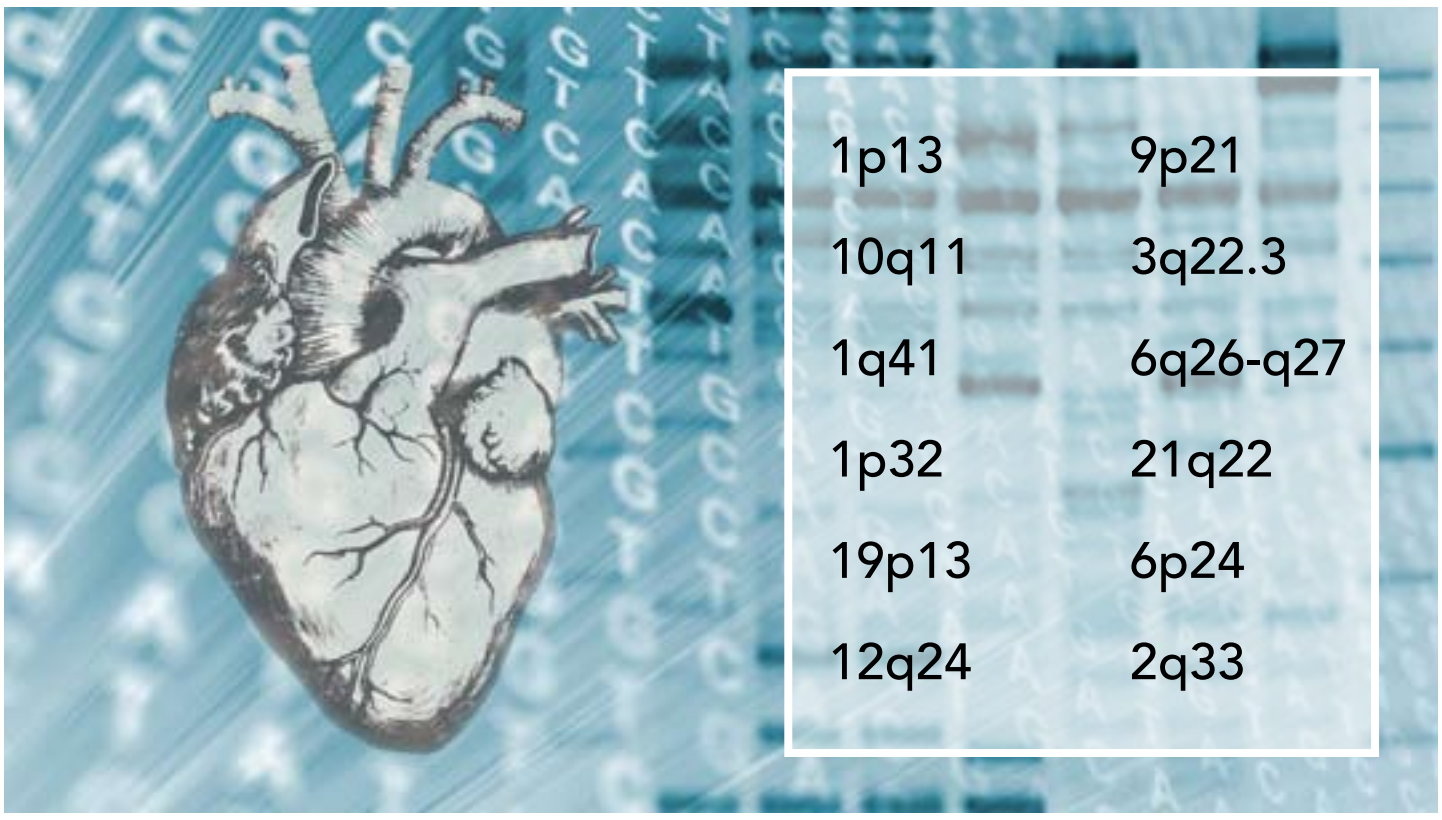
Les deux SNP sont indépendants de tout autre facteur de risque connu de cardiopathie, comme l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle et le diabète. « Avant de découvrir le locus 9p21, nous ne nous doutions pas de l'existence d'un mécanisme lié au développement de l'athérosclérose. Nous ne pouvons pas prévenir quelque chose que nous ne connaissons pas, d'où l'importance cruciale de ce type de recherche génétique », mentionne le Dr Robert Roberts, président-directeur général de l'Institut de cardiologie et directeur du Centre Ruddy.

L'influence du locus 9p21 sur le risque varie selon les groupes ethniques. De fait, l'augmentation du risque est importante chez les personnes d'origine européenne ou asiatique, mais négligeable chez les personnes d'origine africaine, ce qui confirme la nécessité de valider les résultats des études d'association pangénomiques auprès de différentes populations.

Fait à noter, le locus 9p21 correspond à un désert génique, c.-à-d. une zone non codante de gènes ou d'ARN fonctionnels, mais il ne s'agit pas d'une surprise pour les chercheurs. M. Stewart explique : « La majorité des mutations génétiques ne se situent pas dans les exons, ou séquences d'ADN codantes. Elles peuvent affecter l'épissage ou modifier le niveau d'expression des gènes, ou encore le moment de l'expression. Le génome, c'est bien plus que des gènes codants. » Cela montre de nouveau l'importance de mener des études d'association pangénomique pour cribler l'ensemble du génome, comme le souligne M. Stewart.

## Non codant, pas non fonctionnel

Les études menées au Centre Ruddy depuis l'identification du locus 9p21 en 2007 ont fourni certains éléments de compréhension sur la façon dont les SNP influencent la prédisposition aux maladies du cœur. Lors de l'annonce de la découverte, les chercheurs avaient émis l'hypothèse que les SNP pourraient contribuer à la progression de l'athérosclérose et ainsi favoriser la coronaropathie précoce. Dans une étude publiée en 2009, les chercheurs du Centre Ruddy ont trouvé une pièce du casse-tête en mettant au jour un lien entre les allèles de susceptibilité 9p21 et un ARN gène codant des protéines appelé « ANRIL », nouvellement identifié (*Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, octobre 2009). Les ARN non codants ne codent pas pour les protéines, mais régulent l'expression de gènes codant pour des protéines par divers mécanismes moléculaires.




À ce jour, les douzaines de gènes cités précédemment ont été associés à la maladie du cœur. Le 9p21, découvert par les scientifiques de l'Institut de cardiologie, en fait partie. Plusieurs autres gènes, identifiés avec le concours de l'Institut de cardiologie, feront l'objet de publications au cours des mois à venir.

Les chercheurs ont trouvé plusieurs variants d'ANRIL chez les patients de l'étude de génomique de l'ICUO et ont constaté que leur activité était influencée par les SNP. Les patients porteurs présentaient une surexpression des variants courts d'ANRIL et une sous-expression d'un variant long.

Il a été suggéré que les SNP pourraient agir comme un commutateur moléculaire contrôlant le niveau d'expression des transcrits courts et longs d'ANRIL. L'altération de l'expression peut à son tour affecter la régulation du cycle cellulaire et, par conséquent, la prolifération et la migration des cellules des muscles lisses, qui jouent un rôle dans l'athérosclérose.

Les travaux visant à élucider les mécanismes par lesquels les SNP contribuent au risque de maladie coronarienne se poursuivent. Parallèlement, les chercheurs continuent à en apprendre davantage sur les effets de ces variations génétiques et s'intéressent aussi aux applications concrètes des résultats de recherche. Dans une étude présentée en 2009 au congrès scientifique de l'American Heart Association et prévue pour publication en 2010, les chercheurs du Centre Ruddy révèlent l'intérêt du locus 9p21 comme prédicteur non seulement du risque, mais aussi de la gravité de la coronaropathie. L'étude résulte de la collaboration de chercheurs en génétique et de cardiologues interventionnistes, qui ont évalué la gravité de la maladie chez environ 1 600 patients, sans consulter leurs données génétiques. Les personnes dont les trois vaisseaux coronaires sont atteints (triple valvulopathie) sont plus susceptibles d'avoir deux copies du gène 9p21.

« Cette étude répond à l'un des principaux objectifs du Centre, soit de trouver des facteurs de risque qui permettent de prédire la gravité de la maladie, souligne M. Stewart. C'est important, car cela peut nous permettre d'intervenir plus énergiquement auprès des patients à haut risque génétique pour les inciter à bien s'alimenter, à cesser de fumer et à adopter un mode de vie sain. »

## Réexamen des études antérieures

Les études d'association pangénomique comportent un autre avantage important, comme le note M. Stewart, soit de permettre de vérifier la validité des conclusions d'études antérieures et, le cas échéant, d'« infirmer des résultats obtenus sans méthode rigoureuse ou systématique ».

Par exemple, les chercheurs du Centre Ruddy se sont récemment intéressés au gène KIF6, dont le lien avec la maladie coronarienne, suggéré par certaines études mais réfuté par d'autres, restait controversé, malgré l'existence sur le marché d'un test génétique utilisant KIF6 comme prédicteur de risque. L'étude du Centre Ruddy, parue en 2009 et portant sur plus de 1 600 patients de la Clinique des lipides de l'Institut de cardiologie atteints d'une forme précoce de coronaropathie et plus de 1 400 sujets témoins de la région d'Ottawa, a permis d'établir avec certitude l'absence de lien entre les SNP dans le gène KIF6 et la maladie coronarienne (*Journal of the American College of Cardiology*, 21 avril 2009). Plusieurs autres recherches publiées ont confirmé les découvertes de l'Institut de cardiologie. Des données supplémentaires provenant de l'étude Women's Health Initiative des National Institutes of Health (NIH) des États-Unis indiquent une association possible des variations dans le gène KIF6 avec l'infarctus aigu du myocarde mais pas avec la cardiopathie chronique, ce qui illustre bien la complexité des maladies cardiovasculaires.

Les chercheurs du Centre Ruddy ont aussi participé à des initiatives pour améliorer les rapports d'études d'association pangénomique, notamment en assurant une plus grande transparence sur la méthodologie (conception du plan d'étude, collecte de données, analyse des résultats). À titre d'exemple, la déclaration STREGA (STrengthening the REporting of Genetic Association Studies), publiée en 2009, qui vise à rehausser la qualité des rapports de recherche sur les associations génétiques et qui facilitera l'évaluation des forces et des faiblesses des nouvelles études d'association pangénomique (*Annals of Internal Medicine*, 3 février 2009).

## Influence sur le poids, influence sur le cœur

Les travaux menés au Centre Ruddy s'intéressent aussi aux variations génétiques qui influent sur les facteurs de risque connus des maladies cardiovasculaires, dont l'obésité. Une étude récente a permis d'identifier un SNP associé à la perte de poids (*FASEB Journal*, juin 2009).

Les chercheurs ont trouvé qu'un SNP dans le gène ACSL5 augmentait l'expression de la protéine ACSL5 dans les muscles squelettiques et que les personnes porteuses perdaient du poids plus facilement en situation de régime hypocalorique. La protéine ACSL5 appartient à une famille de protéines qui stimulent l'oxydation des acides gras par les muscles, ou la transformation des graisses en énergie.

Fait intéressant, les chercheurs ont émis l'hypothèse que la sélection naturelle ait conduit à un nombre restreint de porteurs de ce SNP dans la population générale puisque les personnes qui perdent du poids moins facilement sont plus susceptibles de survivre à une famine en stockant les graisses plutôt qu'en les utilisant comme source d'énergie.

## Efforts concertés, meilleurs résultats

Une grande partie des travaux récents du Centre Ruddy ont été effectués dans le cadre de consortiums internationaux d'organismes de recherche impliquant un partage des ressources et du matériel génétique pour permettre la réalisation d'études de qualité de très grande envergure sur le génome et les facteurs de risque génétiques des maladies cardiovasculaires.

À la fin de 2009, une étude du consortium GIANT (Genetic Investigation of Anthropometric Traits), auquel est associé le Centre Ruddy, a identifié des SNP dans le gène ARL15, qui influe sur le taux sanguin de la protéine adiponectine, connue pour son effet protecteur dans l'athérosclérose et le diabète (*PLOS Genetics*, décembre 2009).

Un des SNP qui fait diminuer le taux d'adiponectine a été associé à un risque accru de maladie coronarienne dans sept cohortes distinctes de patients. La fonction du gène ARL15 n'a pas encore été élucidée, mais les chercheurs de GIANT croient qu'il pourrait jouer un rôle dans l'insulinorésistance ou dans le transport de l'adiponectine dans l'organisme.

Toujours en 2009, un autre consortium dont fait partie le Centre Ruddy, le consortium HaemGen, a publié la plus vaste étude menée à ce jour sur l'influence des SNP sur les paramètres hématologiques, laquelle a été validée auprès de trois populations indépendantes de patients (*Nature Genetics*, novembre 2009). Tant le nombre que la composition des cellules sanguines sont largement déterminés par l'hérédité, et les anomalies hématologiques sont un marqueur de risque de plusieurs maladies, dont la cardiopathie et le cancer.

Les chercheurs de HaemGen ont découvert dans la région chromosomique 12q24 un

(Suite à la page 6)

(suite de « Cinq ans de découvertes au Centre Ruddy »)

nouveau locus associé à la fois à la maladie coronarienne et à l'infarctus du myocarde. Fait à noter, une variation dans un gène situé dans la même région a aussi été reliée au diabète, à l'hypertension artérielle et à la maladie cœliaque (maladie auto-immune), ce qui montre que le gène en cause est pléiotropique (c.-à-d. se manifestant par plusieurs caractères phénotypiques).

### Approche gène candidat

La recherche génétique au Centre Ruddy ne se limite pas aux seules études d'association pangénomique. Lorsque les chercheurs soupçonnent l'implication d'un gène dans un processus pathologique donné, ils peuvent recourir à une approche plus ciblée appelée « approche gène candidat ».

La recherche en génétique n'est pas qu'une question de technologie de pointe. Il faut recruter les bons participants pour la recherche et prélever les échantillons de sang. On extrait ensuite l'ADN des globules blancs pour le cloner (illustré ici) au moyen d'un processus appelé « amplification en chaîne par polymérase » afin d'enrichir l'échantillon. Puis, le matériel génétique est prêt à être séquencé, génotypé ou inséré dans d'autres cellules pour développer des modèles de maladies.

Par exemple, sur la base des données obtenues à partir de modèles de souris, le Dr Michael Gollob et ses collègues ont utilisé cette approche pour tester l'hypothèse que des mutations somatiques (mutations non héréditaires se produisant spontanément au cours du développement intra-utérin) dans le gène GJA5 pourraient causer la fibrillation auriculaire. Le gène GJA5 code pour la connexine 40, protéine propre au tissu auriculaire qui joue un rôle crucial dans la conduction des impulsions électriques qui provoquent les battements de cœur.

Dans une étude publiée en 2006, les chercheurs ont effectué le séquençage complet du gène candidat GJA5 chez 15 patients atteints de fibrillation auriculaire précoce (*New England Journal of Medicine*, 22 juin 2006). Des mutations ont été retrouvées chez 4 patients. Dans 3 cas, les mutations touchaient seulement les tissus cardiaques et pas les cellules sanguines, confirmant ainsi leur caractère somatique.

Il était connu que les mutations génétiques responsables des maladies du cœur pouvaient être héréditaires et causer une susceptibilité familiale, mais il n'avait pas été établi avec certitude avant cette étude que ces mutations pouvaient aussi être somatiques.

Bien que ces mutations somatiques soient probablement peu répandues dans la population générale, l'étude du Dr Gollob est importante parce qu'elle révolutionne la compréhension de la fibrillation auriculaire en mettant en évidence un déterminant génétique, alors qu'il était auparavant généralement admis que la maladie n'était liée qu'à des facteurs physiologiques. Cette découverte pourrait mener à la mise au point d'interventions pharmacologiques ciblées.

Au nombre des projets en cours au Centre Ruddy figurent le séquençage intégral de diverses régions du génome associées au risque de maladie cardiovasculaire identifiées dans le cadre d'une étude d'association pangénomique du consortium CARDIoGRAM et la réalisation de nouvelles études sur les variations génétiques en cause dans l'hypertension artérielle.

### Gènes = cibles thérapeutiques

Le but ultime de la recherche génétique sur les maladies est de conduire à une médecine de plus en plus personnalisée. « Les meilleurs soins sont des soins individualisés parce que chaque personne est unique sur le plan génétique et qu'un traitement donné n'aura pas les mêmes effets chez tout le monde », explique M. Stewart.

Le Centre Ruddy collabore actuellement avec des partenaires de l'industrie biotechnologique en vue de l'élaboration de nouveaux médicaments visant spécifiquement certains groupes de patients. « Notre objectif est d'appliquer les découvertes de la recherche génétique pour répondre aux besoins les plus urgents de nos patients », poursuit M. Stewart.

Si les études d'association pangénomique sont très utiles pour découvrir de nouveaux gènes, le chemin peut être long de la recherche exploratoire à la mise en marché de médicaments. Le processus est inversé, car les chercheurs ne travaillent pas à partir de gènes spécifiques connus pour leur rôle dans la maladie. « Les cibles génétiques sont trouvées avant d'en comprendre la fonction et les mécanismes d'action, ce qui fait que le processus prend un peu plus de temps », confirme M. Stewart.

Toutefois, la promesse à plus long terme est de pouvoir offrir de meilleurs soins à moindre coût. Pour les chercheurs du Centre Ruddy, il ne fait pas de doute que l'attente en vaut la chandelle.

## Découvrir les fondements génétiques de la sensibilité au sel dans l'hypertension

Dr Frans Leenen

Lorsque Frans Leenen a commencé ses travaux sur l'hypertension (ou tension artérielle élevée), il vous aurait regardé avec incrédulité si vous lui aviez parlé du rôle central que la technologie génétique aurait dans ses recherches.

Pourtant, le directeur de l'Unité d'hypertension et de la recherche sur l'hypertension de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa est aujourd'hui beaucoup plus proche des généticiens et des techniques qu'ils emploient qu'il l'aurait imaginé. Tout cela en raison de sa volonté de découvrir pourquoi l'hypertension est liée à la sensibilité au sel chez certaines personnes et absolument pas chez d'autres.

La majorité des personnes de plus de 60 ans souffrent d'hypertension, mais nombreuses sont celles chez qui la maladie apparaît plus tôt. Dans bien des cas, des facteurs génétiques sont en cause – en d'autres termes, les antécédents familiaux sont déterminants. Environ la moitié de ces personnes sont considérées comme « sensibles au sel » – c'est-à-dire qu'elles réagissent fortement au sel provenant de l'alimentation.

Le Dr Leenen dirige une étude financée par les Instituts de recherche en santé du Canada qui vise à rechercher les facteurs génétiques qui contribuent à la sensibilité au sel. Au cours de la première phase de l'étude, il a établi le phénotype (portrait qui a permis d'établir le lien entre la consommation de sel et la tension artérielle) d'environ 500 personnes hypertendues. Les participants se sont soumis à 4 semaines d'un régime hyposodé suivies d'un régime riche en sel pendant les 4 semaines suivantes alors que les chercheurs recueillaient des échantillons de sang et d'urine et mesuraient leur tension artérielle sur des périodes de 24 heures.

Au cours de la seconde phase de l'étude, le Dr Leenen et son équipe compareront les données obtenues et celles d'autres patients hypertendus à celles de 1 500 sujets en bonne santé du groupe témoin (adultes âgés qui n'ont pas d'hypertension). Ses collaborateurs, Alex Stewart, du Centre canadien de génétique cardiovasculaire Ruddy, et Frédérique Tesson, de l'Université d'Ottawa, analyseront ensuite le génotype pour rechercher des mutations génétiques associées à la sensibilité au sel à l'aide des outils technologiques du Centre Ruddy.

« Nous espérons que les variations génétiques que nous avons découvertes chez les patients ayant participé à la phase I de l'étude se retrouveront chez un pourcentage accru de patients hypertendus qui prendront part à la phase II, comparativement aux sujets du groupe témoin (tension normale) », explique-t-il.

« Ce projet de recherche est un exemple probant d'une collaboration efficace, ajoute le Dr Leenen. Nous ne pourrions mener cette étude seuls, pas plus que le Centre Ruddy ne le pourrait. La qualité du phénotypage est un élément majeur de la fiabilité des recherches génétiques. »

« Le phénotypage réalisé dans le cadre de notre projet est de qualité nettement supérieure, comparativement aux études menées jusqu'ici, parce qu'il est fondé sur le prélèvement d'urine et la mesure de la tension artérielle durant 24 heures, plutôt que sur des mesures ou des échantillons recueillis à 1 ou 2 reprises au moment des visites, explique le Dr Leenen. Le fait d'analyser un ensemble de données défini de façon très rigoureuse devrait grandement faciliter le travail d'Alex et de Frédérique. »

Si le Dr Leenen et ses collaborateurs arrivent à identifier les marqueurs génétiques de la sensibilité au sel, les médecins pourront offrir un dépistage fondé sur la recherche de ces marqueurs, idéalement avec une simple analyse sanguine. Mais cela dépend du nombre de variations génétiques en cause – plus le nombre de mutations est élevé, plus le dépistage se révèle compliqué. Le Dr Leenen est toutefois optimiste. « Mon instinct me dit que seules quelques mutations sont en jeu », conclut-il.

Le Dr Leenen espère également en apprendre davantage sur les mécanismes qui interviennent dans la sensibilité au sel.

« Nous en savons beaucoup sur le "comment", mais pas assez sur le "pourquoi"; c'est la raison pour laquelle les études génétiques sont si importantes ». La sensibilité au sel, par exemple, a couramment été attribuée aux reins. Des études réalisées par le Dr Leenen chez l'animal suggèrent que le cerveau joue un rôle plus important – lorsqu'une personne sensible au sel en consomme une trop grande quantité, la concentration de sel au niveau du cerveau augmente, ce qui entraîne une élévation de la tension artérielle. Le processus qui explique ce phénomène est toutefois complexe, car il repose sur une succession d'actions et de réactions.

Nous ne savons pas pourquoi la concentration de sel dans le cerveau augmente chez certaines personnes et pour quelles raisons cela se traduit par une élévation de la tension artérielle. Le Dr Leenen espère que le fait d'en apprendre davantage sur les mécanismes sous-jacents qui caractérisent chaque étape du processus désignera de nouvelles cibles thérapeutiques – des molécules et des protéines – pour contribuer à prévenir et à traiter l'hypertension.

« Les politiques de santé publique visant à diminuer le taux de sel dans les aliments sont nécessaires, ajoute le Dr Leenen. Cependant, non seulement cela prendra du temps avant qu'elles aient des répercussions positives, mais il est peu probable qu'elles entraînent une diminution du taux de sel dans les aliments telle qu'elle aura un impact sur la tension artérielle. Le fait d'arriver à dépister les personnes qui présentent un risque d'hypertension signifie que nous pourrons intervenir plus tôt pour prévenir le développement de cette maladie ou entreprendre un traitement précoce. »

Le Dr Leenen est persuadé que les recherches sur l'hypertension doivent se poursuivre dans cette direction. « Dans le passé, tout était orienté sur la mise au point de médicaments et de traitements, explique-t-il. Aujourd'hui, la plupart des cas d'hypertension en Ontario sont diagnostiqués et bien maîtrisés; il est donc temps de centrer nos efforts sur la prévention. Et la recherche en génétique contribuera à atteindre cet objectif en matière de santé des populations. »

**RENSEIGNEMENTS EN LIGNE**

Visitez la page du laboratoire du Dr Frans Leenen :

www.ottawaheart.ca/research_discovery/leenen-laboratory.htm

# La génétique des facteurs de risque

Dre Ruth McPherson

À titre de cardiologue et de directrice de la Clinique des lipides de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa, la Dre Ruth McPherson est aux premières loges pour voir comment les facteurs de risque, comme l'hypercholestérolémie et l'obésité, peuvent mener à la maladie coronarienne. Comme directrice du Laboratoire de génomique de l'athérosclérose, elle cherche à identifier les mécanismes génétiques par lesquels ces facteurs de risque se transforment en maladie coronarienne.

Les recherches en génétique de la Dre McPherson se concentrent sur deux aspects principaux : les origines génétiques de la maladie coronarienne et les variations génétiques qui contribuent à l'obésité. Une grande partie de ces recherches se font au moyen d'études d'association pangénomique qui demandent de traiter de grandes quantités d'échantillons et de données. L'existence du Centre canadien de génétique cardiovasculaire Ruddy a facilité grandement ses recherches sur ce plan et a contribué à identifier de nouveaux facteurs de risque et de protection.

Grâce à sa capacité de production très élevée, le Centre a permis aux chercheurs de l'Institut de cardiologie de faire sur place du travail de génotypage et de séquençage à grande échelle, au lieu de le sous-traiter comme cela se faisait auparavant. Il a aussi permis à l'Institut de cardiologie de se tailler une place de choix à l'échelle internationale dans l'univers de la recherche en génétique.

« Avant le Centre Ruddy, nous ne disposions que des techniques courantes de génotypage et de séquençage, explique la Dre Ruth McPherson. Si nous voulions pousser nos recherches, nous devions collaborer avec des chercheurs des États-Unis. Maintenant, nous pouvons en faire beaucoup plus par nous-mêmes. »

Les variations génétiques, aussi bien rares que communes, peuvent influencer pour plus de la moitié la prédisposition d'une personne à la maladie coronarienne. Les recherches de la Dre McPherson sur la maladie coronarienne s'intéressent particulièrement à l'identification de ces variations; elles ont été menées dans le cadre de l'étude de génomique de l'ICUO, qui compare les génomes de 3 500 jeunes Canadiens atteints d'une maladie coronarienne aux génomes de plus de 2 500 patients âgés qui ne présentent aucun signe de maladie coronarienne.

En 2007, ses recherches ont mené à la découverte d'un allèle sur le chromosome 9p21, un facteur de risque génétique de la maladie du cœur. L'allèle variant 9p21 augmente la probabilité de souffrir prématurément d'athérosclérose ou d'un rétrécissement des artères. Il est important de noter que le locus 9p21 semble augmenter le risque de maladie coronarienne indépendamment des autres facteurs de risque comme le tabagisme, le diabète, l'hypertension et l'hypercholestérolémie. Environ 25 p. 100 de la population est porteuse de 2 copies de ces allèles variants, ce qui double le risque de souffrir plus jeune d'une maladie coronarienne comparativement à la population qui en est dépourvue.

L'identification du locus 9p21 est considérée comme l'une des plus importantes découvertes en génétique de la maladie cardiovasculaire. Des chercheurs du monde entier se penchent maintenant sur le locus 9p21 pour essayer de découvrir comment il fonctionne. En comprenant son mode de fonctionnement, les scientifiques pourraient mettre au point de nouveaux médicaments pour prévenir ou traiter la maladie coronarienne. Récemment, le laboratoire de la Dre McPherson a fait un important pas en avant en révélant le lien qui existe entre le locus 9p21 et la maladie coronarienne.

À ce jour, la collaboration des chercheurs de plusieurs laboratoires du monde entier, incluant les scientifiques du Centre de génétique cardiovasculaire, a permis d'identifier près de 25 nouveaux variants génétiques liés au risque de maladie du cœur. Par ailleurs, la Dre McPherson a un autre domaine d'intérêt en recherche. En collaboration avec le Dr Robert Dent de la Clinique de gestion du poids et Mary-Ellen Harper de l'Université d'Ottawa, elle s'intéresse à la génétique de la régulation du poids corporel. L'obésité est un facteur de risque important du diabète de type 2, qui est lui-même l'un des plus puissants facteurs de risque de la maladie du cœur. En outre, l'obésité augmente la probabilité de souffrir d'hypertension et d'anomalies du cholestérol. La Dre McPherson cherche à identifier les gènes impliqués dans l'obésité en comparant les génomes d'individus extrêmement obèses et d'individus extrêmement minces.

« Entre 5 et 10 p. 100 des gens obèses présentent des variations de gènes qui les exposent à un risque élevé d'obésité, explique-t-elle. Ce sont les gens qui ont souvent besoin d'une intervention chirurgicale bariatrique. Une intervention sur le régime alimentaire et le mode de vie ne suffit tout simplement pas. »

En travaillant à l'étude du gène de la minceur, la Dre McPherson et ses collègues ont séquencé 58 gènes candidats. Ils ont ainsi pu identifier plusieurs nouvelles variations génétiques rares qui pourraient favoriser l'obésité. Ils mènent maintenant une étude d'association pangénomique avec le système Genechip 6.0 d'Affymetrix, du Centre Ruddy, afin d'approfondir leurs connaissances sur ces variations.

La Dre McPherson est convaincue que le jour où ses recherches en génétique trouveront leur application en clinique est proche. Elle ajoute cependant qu'en raison de la complexité de la génétique des maladies du cœur et des nombreux gènes en cause, l'application clinique devra être abordée avec beaucoup de prudence.

« C'est assurément un objectif d'une partie de notre travail, pour déterminer dans quelle mesure nous pourrons mieux prédire les dangers de la maladie du cœur, en intégrant des données sur les variations génétiques communes qui ont été associées à la maladie du cœur, dit-elle. Mais, il faut rester très prudent. Nous ne faisons pas de génotypage sur des maladies complexes à la clinique – pas encore. Nous le ferons dans un avenir prévisible. »

# Transposer la génétique en de meilleurs soins aux patients

Dr Michael Gollob

> « Le dépistage génétique et l'information génétique font aujourd'hui partie de la norme de soins. »
>
> – Dr Michael Gollob, directeur du Laboratoire d'arythmie héréditaire et de la Clinique d'arythmie héréditaire, ICUO

La génétique ne faisait pas partie du programme de formation de la plupart des cardiologues qui pratiquent aujourd'hui, principalement parce que la génétique cardiaque n'existait pas encore comme domaine de spécialité. Après tout, le premier gène associé à une maladie du cœur – le gène de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive – n'a pas été découvert avant 1990. Et ce n'est qu'en 2006 que le Dr Michael Gollob a pris part à la découverte d'un nouveau gène lié à la fibrillation auriculaire – la forme d'arythmie la plus courante.

Qui plus est, la plupart des maladies du cœur ne sont pas causées par un seul « mauvais » gène, sauf dans un cas, l'arythmie. Certaines formes d'arythmie (battements de cœur irréguliers) touchent les personnes jeunes. Mais souvent, ces jeunes ou leur famille n'en prennent connaissance qu'à la suite de la mort subite d'origine cardiaque d'un de leurs proches.

Il existe un test génétique qui peut détecter un risque d'arythmie fatale avant qu'elle ne tue et qui permet aux personnes atteintes de prendre des mesures préventives. Toutefois, les médecins doivent connaître son existence, savoir l'utiliser et, tout aussi important, savoir quand ne pas l'utiliser, selon le Dr Gollob, directeur du Laboratoire d'arythmie héréditaire et de la Clinique d'arythmie héréditaire à l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa.

« L'information génétique permet d'améliorer les soins prodigués à nos patients et à leur famille, dit-il. Mais, il faut être sélectif et savoir quand il est approprié de se tourner vers le dépistage génétique. »

Le Dr Gollob est le chef de file d'un groupe de cardiologues canadiens qui a mis au point les premières lignes directrices au monde régissant le dépistage génétique dans l'évaluation clinique des arythmies héréditaires avec mort subite d'origine cardiaque, au nom de la Société canadienne de cardiologie et de la Société canadienne de rythmologie.

« La génétique a maintenant dépassé les frontières de la recherche pure. Le dépistage génétique peut désormais nous servir à poser un diagnostic, établir le pronostic d'un patient et faire un plan de traitement, explique le Dr Gollob. Nous en savons maintenant suffisamment pour appliquer cette information en pratique clinique pour les soins aux patients. Cependant, de nombreux cardiologues ne savent tout simplement pas comment; ça ne fait pas partie de leur pratique. »

Les lignes directrices, qui seront publiées plus tard en 2010, ont pour objet d'aider les médecins. Mais les décideurs du milieu de la santé sont aussi dans la ligne de mire, selon le Dr Gollob. « Le dépistage génétique et l'information génétique font aujourd'hui partie de la norme de soins. Ils sont aussi importants qu'une IRM ou une angiographie, aussi importants que tout autre test cardiaque. Et nous avons de la chance : en Ontario, le dépistage génétique est payé s'il est jugé nécessaire, tandis que dans d'autres provinces, il ne l'est pas. »

La fibrillation auriculaire, principal domaine de recherche du Dr Gollob, touche 250 000 Canadiens et l'on prévoit qu'elle affectera quelque 20 millions d'Américains d'ici 2050. Cette maladie peut provoquer un accident vasculaire cérébral et imposer un lourd fardeau à la fois aux patients et aux systèmes de santé. Selon le Dr Gollob, si les traitements actuels (des médicaments ou une intervention appelée « ablation cardiaque ») ne sont pas très efficaces, c'est en partie parce qu'ils ne ciblent pas les mécanismes cellulaires spécifiques de la fibrillation auriculaire. Pour compliquer encore davantage les choses, cette maladie ne comporte pas de mécanisme spécifique, comme le démontre clairement la recherche du Dr Gollob. Cette diversité génétique sous-jacente rend encore plus complexe le traitement de cette maladie.

Le Laboratoire d'arythmie héréditaire est le seul établissement au pays qui travaille en recherche génétique sur la mort subite d'origine cardiaque et autres arythmies. Au moyen de la technologie dont ils disposent au Centre canadien de génétique cardiovasculaire Ruddy, le Dr Gollob et ses collègues évaluent de nouveaux gènes qui peuvent être impliqués dans différents types d'arythmie. En menant des recherches sur les mécanismes génétiques qui conduisent à l'arythmie, il espère découvrir des gènes et des protéines caractéristiques qui sont la cause de maladies comme la fibrillation auriculaire. Ces gènes et ces protéines pourraient ensuite servir de cible

(Suite à la page 8)

## Lever le voile sur les mystères de la génétique entourant le développement du cœur

Patrick Burgon

Lorsque les bébés viennent au monde, leur cœur est déjà prêt à pomper le sang à travers leur corps grâce à une subtile trajectoire développementale qui voit des **gènes** déterminants dire aux cellules fœtales de se diviser et de se distinguer en différents types de cellules cardiaques. Cependant, environ deux semaines après la naissance, les cellules cardiaques cessent complètement de se diviser et de se multiplier. À partir de ce moment, elles ne font que grossir.

Cette stratégie est logique, selon Patrick Burgon, chercheur à l'Institut de cardiologie. Elle permet aux cellules de prendre du volume si le cœur a besoin de travailler plus fort – par exemple, chez un marathonien ou une personne dont le cœur ne fonctionne pas bien – et de diminuer de volume si le cœur peut se relâcher un peu – si le marathonien devient un simple coureur occasionnel, par exemple.

« Il y a constamment des réglages en fonction de la demande faite à notre cœur », explique M. Burgon.

Il y a toutefois une exception à cette règle. Lorsque le cœur est endommagé, comme lors d'une crise cardiaque, certains de ces gènes fœtaux sont réactivés. La présence de ces gènes fœtaux est l'un des signes typiques d'un cœur malade, selon M. Burgon, et leur détection – en particulier la détection d'un marqueur appelé « FNA (facteur natriurétique auriculaire) », une hormone découverte par Adolfo de Bold, directeur fondateur de la recherche à l'Institut de cardiologie – permet aux médecins d'entreprendre des traitements plus tôt afin de prévenir d'autres dommages.

Certains croient que le cœur essaie de générer de nouvelles cellules pour réparer les dommages. « Je ne pense pas que le cœur soit aussi intelligent », explique M. Burgon. D'après lui, l'**expression des gènes** n'est pas bien maîtrisée parce que le cœur est malade. Cependant, si des chercheurs découvraient comment tirer profit de cette réactivation afin de favoriser la production et la division de nouvelles cellules après une crise cardiaque, ils pourraient trouver comment reconstituer du tissu cardiaque sain – c'est-à-dire comment faire en sorte que le cœur produise ces nouvelles cellules dont il a besoin.

Il s'agit de perspectives formidables. M. Burgon, qui est membre du Groupe de recherche sur l'endocrinologie cardiovasculaire à l'Institut de cardiologie, apporte sa contribution à ce casse-tête en étudiant un facteur de transcription (une protéine qui s'attache ou se fixe à l'ADN pour gérer la transmission de l'information génétique). Il a découvert un facteur de transcription appelé « MLIP (muscle lamin interacting protein, ou protéine interagissant avec la lamine musculaire) ». La protéine MLIP est tout à fait unique; on n'a trouvé aucun gène, ne serait-ce que légèrement similaire dans toutes les bibliothèques de génomes humains ou animaux.

« À un certain moment, je pensais que nous faisions fausse route, rapporte M. Burgon. Mais, maintenant que nos découvertes s'enchaînent, je pense que nous tenons quelque chose. »

Son défi consiste à comprendre ce que fait la protéine MLIP et comment elle travaille. Il doit trouver où elle se trouve, dans quels tissus elle se manifeste et à quel moment elle apparaît dans le développement de l'être humain. Il pense qu'elle doit jouer un rôle à un stade précoce du développement.

La découverte a des répercussions fascinantes. Par exemple, selon M. Burgon, le gène pourrait être utilisé pour différencier des cellules souches en précurseurs cardiaques afin de réparer les dommages et de reconstituer des cellules cardiaques saines. Il pourrait aussi servir à stabiliser le tissu endommagé afin de prévenir d'autres dommages et de rétablir certaines fonctions. L'existence du gène MLIP ouvre la voie à de nouvelles stratégies et cibles thérapeutiques pour le développement de nouveaux médicaments.

Par ailleurs, M. Burgon examine de près les cœurs de souris à différents stades, soit tout juste avant la naissance, puis à un, trois, cinq, sept et dix jours et cinq semaines (lorsque la souris est considérée comme adulte) pour cartographier les gènes qui sont présents à chacune de ces différentes phases. Il croit qu'il existe un programme transitoire pour transformer le cœur fœtal en cœur adulte et il espère que son analyse permettra de révéler les secrets de cette transition.

« Ça demande beaucoup de ressources informatiques », explique-t-il lorsqu'il parle de la puissance nécessaire au traitement de données. « Nous essayons d'identifier des gènes qui sont importants, mais nous sommes encore plus intéressés par les voies empruntées que par les simples gènes. » Il précise que cela rend juste un peu plus compliqué le travail de recherche déjà complexe sur les gènes.

Le Centre Ruddy occupe une place centrale dans son travail. « Il constitue un avantage énorme pour nous – pour tous nos **séquençages**, nos matrices – juste le fait de l'avoir ici, c'est un atout majeur. » En fait, le Centre Ruddy a joué un rôle majeur pour convaincre cette étoile montante de choisir l'Institut de cardiologie après ses deux postdoctorats à Harvard.

« Je sentais qu'il y avait ici un potentiel énorme – les ressources sont renversantes! »

**RENSEIGNEMENTS EN LIGNE**

Visitez la page du laboratoire de Patrick Burgon :

www.ottawaheart.ca/research_discovery/molecular-signaling-laboratory.htm

## Des recherches de l'Institut de cardiologie qui vont bien au-delà de la maladie du cœur

Heidi McBride

Leur origine est très lointaine, pourtant elles jouent aujourd'hui un rôle fondamental dans la maladie, y compris la maladie du cœur.

Les mitochondries sont de petits organites, ou compartiments, de la cellule. On pense qu'elles proviennent à l'origine de bactéries anciennes. Elles sont minuscules, mais leur rôle est capital. Elles transforment l'oxygène que nous respirons en énergie dont les cellules ont besoin pour exercer leurs fonctions. Lorsque l'apport en oxygène est insuffisant, nos cellules cessent de fonctionner.

« Dans une crise cardiaque, explique Heidi McBride, l'apport en oxygène vers les cellules du cœur est diminué. Lorsqu'elles sont privées d'oxygène, les cellules libèrent des radicaux libres, des atomes ou des molécules hautement réactives associées au stress oxydatif. Ces lésions entraînent un vieillissement des cellules et finalement leur mort prématurée. Si nous arrivons à stabiliser les mitochondries lorsque l'apport en oxygène est diminué, nous pourrions mettre au point des médicaments visant à prévenir les lésions et la mort cellulaires », explique-t-elle.

Heidi McBride, chercheuse principale au Laboratoire de dynamique intracellulaire de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa, fait partie des chefs de file dans le secteur de la fonction mitochondriale; elle est à l'origine de nouvelles connaissances sur le fonctionnement de ces « centrales énergétiques ». Son laboratoire a été l'un des premiers à mettre au jour de nouvelles voies empruntées par la mitochondrie pour livrer une partie de ses constituants à un autre organite cellulaire, le peroxysome, lequel a beaucoup en commun avec la mitochondrie. Elle cherche maintenant à savoir pourquoi ses voies existent et comment elles sont régulées. Elle étudie également la fusion et la fission mitochondriales, deux phénomènes ayant des implications dans les cardiopathies et les accidents vasculaires cérébraux.

Dans le cadre de ses travaux actuels, elle fait appel à la génétique pour étudier l'action des gènes sur les fonctions mitochondriales. Elle examine 18 000 **gènes** – soit la quasi-totalité des quelque 20 000 gènes du **génome humain** – pour découvrir lesquels agissent sur les fonctions de la mitochondrie. C'est un travail colossal, rendu possible grâce à une plateforme robotique conçue pour effectuer le dépistage ultrarapide d'un très grand nombre de gènes. La fonction principale des gènes consiste à produire des **protéines**, lesquelles sont nécessaires à la fonction cellulaire. La plateforme introduit, dans un gène à la fois, une séquence qui inactive la production de protéines. Ceci permettra à Heidi McBride de déterminer comment l'inactivation de chaque gène agit à son tour sur les mitochondries.

La plateforme, qui se trouve à l'Institut de recherche du Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, est la seule du genre dans le monde. Le collègue d'Heidi McBride, Robert Screaton, lequel a introduit cette technologie, travaille avec elle sur ce projet. Les données obtenues seront analysées dans plusieurs laboratoires, dont ceux de l'Institut de cardiologie.

Il s'agit de la première recherche de ce type, qui prévoit le dépistage de gènes humains pour déterminer comment ils influencent la forme et la fonction de la mitochondrie. Les connaissances acquises par la recherche pourraient contribuer à identifier des cibles pour les interventions visant à prévenir ou à réduire les lésions associées aux crises cardiaques. Et si les travaux d'Heidi McBride portent principalement sur la fonction cellulaire cardiaque, les résultats obtenus seront applicables à de nombreuses et diverses maladies.

« Je suis une scientifique de fond, précise-t-elle. Même si je collabore avec l'Institut de cardiologie, personne ne sait où ces recherches vont nous mener. Les découvertes que nous faisons au laboratoire sont valables pour de nombreuses maladies, comme le diabète, les cardiopathies et la maladie de Parkinson. »

Dans le diabète, par exemple, les mitochondries interviennent à titre de « capteurs métaboliques essentiels » dans la production de l'insuline par les cellules bêta du pancréas; elles participent également au processus de mort cellulaire dans le diabète de type 1. M. Screaton a choisi d'adopter une nouvelle approche en ce qui a trait à l'apparition du diabète de type 1. En collaboration avec Heidi McBride, il utilisera le dépistage du génome entier pour examiner le rôle joué par les mitochondries dans ce processus. Heidi McBride collabore aussi avec un groupe de neuroscientifiques pour examiner le rôle des mitochondries dans la maladie de Parkinson. Presque tous les gènes identifiés comme portant des mutations chez les patients atteints de la maladie de Parkinson codent pour des protéines qui interfèrent avec la fonction mitochondriale. Comme dans la maladie du cœur, ces mutations géniques entraînent une accumulation de mitochondries endommagées qui finissent par entraîner la mort prématurée des cellules et l'apparition des symptômes chez les patients, après un certain nombre d'années.

« Toutes ces maladies ont en commun la mort cellulaire prématurée, et les mitochondries jouent un rôle majeur dans la mort cellulaire, déclare Heidi McBride. Si nous trouvons les outils pour stabiliser les mitochondries, nous pourrons stopper la mort cellulaire et prévenir ainsi la survenue de crises cardiaques et d'autres maladies. »

**RENSEIGNEMENTS EN LIGNE**

Visitez la page du laboratoire de Heidi McBride :

www.ottawaheart.ca/research_discovery/intracellular-dynamics-lab.htm

*(suite de « Transposer la génétique en de meilleurs soins aux patients »)*

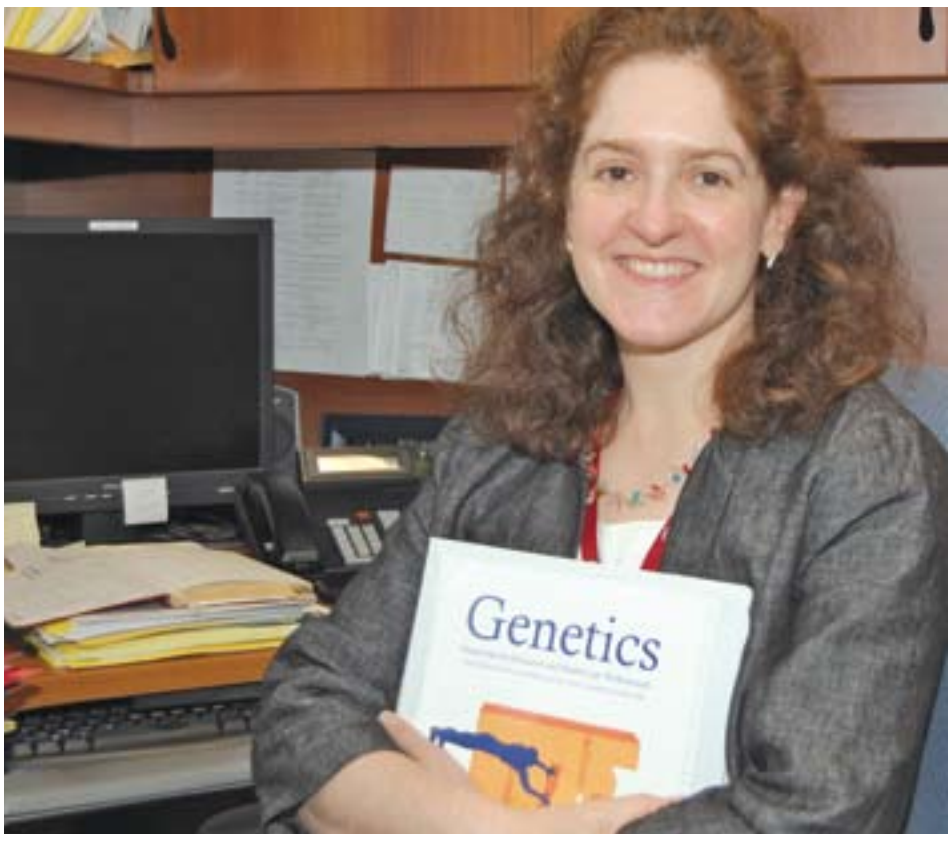
pour le développement de médicaments. L'identification des mécanismes génétiques de la maladie pourrait lever le voile sur les voies moléculaires à cibler par le traitement, et ce, même dans le cas des patients pour lesquels on n'a identifié aucune cause génétique.

Le Dr Gollob ajoute qu'il existe plus d'une voie génétique impliquée dans l'arythmie. En comprenant mieux les différentes voies, on pourrait déterminer laquelle est mise en cause dans l'arythmie d'un patient donné et personnaliser le traitement pour mieux cibler cette voie en particulier.

C'est cette possibilité d'aider ses patients qui motive le Dr Gollob. Il explique qu'en tant que chercheur et clinicien, lorsque ses patients soulèvent des questions, il peut passer au laboratoire pour chercher des réponses et, avec un peu de chance, trouver de meilleures façons de soigner ces patients.

« Je suis passionné par le pourquoi des choses, dit-il. Et je veux essayer de répondre moi-même aux questions. Les cliniciens ont cette chance unique de voir la maladie et d'en suivre le cheminement du chevet du patient jusqu'à la cellule, et inversement. »

# L'identification des gènes fait exploser la demande de services génétiques




À titre de conseillère en génétique de l'Institut de cardiologie, Julie Rutberg a vu sa clientèle doubler ces dernières années, en raison de la disponibilité accrue des outils de dépistage génétique. Ses patients comprennent des personnes atteintes d'une maladie du cœur et des individus chez qui le risque de cardiopathie est élevé en raison de leurs antécédents familiaux.

L'identification d'un nombre croissant de gènes associés aux maladies cardiovasculaires au cours des dernières années crée de nouveaux besoins… et tient Julie Rutberg bien occupée.

Mme Rutberg est conseillère en génétique à l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa. À ce titre, elle aide les patients à interpréter les résultats des tests génétiques et à comprendre comment leur constitution génétique peut influer sur leur santé. Sa clientèle est non seulement de plus en plus nombreuse – 65 patients vus dans les 3 premiers mois de 2010, soit le double d'il y a 3 ou 4 ans – mais aussi de plus en plus diversifiée. Elle reçoit en consultation des patients atteints de divers troubles cardiaques, p. ex., des patients de la Clinique de cardiopathie congénitale de l'adulte de l'Institut de cardiologie ou des patients du Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario qui ont atteint 18 ans, aussi bien que des personnes qui n'ont pas de trouble cardiaque, mais qui possèdent des antécédents familiaux.

Lorsqu'une personne est atteinte d'un trouble cardiovasculaire héréditaire, il arrive souvent que d'autres membres de sa famille soient porteurs de la même anomalie génétique. C'est pourquoi des tests génétiques peuvent être proposés aux membres de la famille des patients. Ces tests sont très utiles, car ils permettent de déceler la présence du gène défectueux même en l'absence de symptômes et, s'il y a lieu, de mettre en place des mesures en vue de prévenir ou de ralentir la progression de la maladie. Toutefois, la découverte d'une prédisposition génétique chez des personnes qui n'avaient jusque-là aucune préoccupation relative à leur santé peut aussi avoir un effet négatif.

« Il faut doser, prévenir les patients qu'ils sont à risque, mais sans les alarmer au point où cela devienne une source d'angoisse, confirme Mme Rutberg. Des patients peuvent décider de ne pas faire d'exercice et de cesser leurs activités habituelles parce qu'ils sont inquiets. Nous devons concilier leurs différents besoins. »

S'il est important d'inciter les patients à encourager les membres de leur famille à se faire tester, cela reste une question délicate, comme le rapporte Mme Rutberg. Chaque personne est unique et chaque famille a sa propre dynamique. Certains patients en parlent directement, tandis que d'autres sont réticents à le faire et se tournent plutôt vers un membre central de la famille, la « tante Marie » qui s'informe de tout un chacun et qui colporte les nouvelles, pour relayer l'information. Mme Rutberg note qu'une de ses responsabilités à titre de conseillère en génétique est d'aider les patients à évaluer leurs options en fonction de leurs besoins et de ceux de leur famille.

Outre l'éducation des patients, la sensibilisation des médecins de famille est un autre aspect essentiel du travail de Mme Rutberg, qui précise qu'aucune initiative n'a encore été mise en œuvre – les demandes de consultation reçues à ce jour sont le résultat du bouche à oreille –, mais que la nécessité de mener des efforts de sensibilisation ciblés s'impose de plus en plus.

> Le caractère multigénique des troubles héréditaires a aussi un bon côté puisque la détection des cas augmente avec chaque gène identifié.

Un exemple de maladie cardiovasculaire d'origine génétique est la cardiomyopathie hypertrophique, qui se caractérise par un épaississement du myocarde entraînant une diminution de la fonction cardiaque. Cette maladie potentiellement mortelle touche environ 1 personne sur 500 dans la population générale, mais passe souvent inaperçue.

La mise au point d'un test génétique pour la cardiomyopathie hypertrophique il y a cinq ans représente une avancée majeure, comme le souligne Mme Rutberg. Une simple analyse sanguine suffit désormais pour détecter la maladie, qui ne pouvait auparavant être diagnostiquée que par des échocardiographies effectuées toutes les quelques années.

« Il est impossible de prévenir la maladie, mais si nous identifions les personnes à risque, nous pouvons leur donner des conseils sur le mode de vie et prendre d'autres mesures pour éviter les complications », explique Mme Rutberg.

Les connaissances génétiques acquises au fil des ans ont aussi mis au jour l'extrême complexité des troubles héréditaires. S'il a d'abord été supposé que ces maladies étaient monogéniques, c'est-à-dire déterminées par un seul gène, l'idée a été réfutée depuis. Mme Rutberg confirme : « De multiples gènes sont associés à une maladie donnée et un gène donné peut être associé à de multiples maladies. »

Le caractère multigénique des troubles héréditaires a aussi un bon côté puisque la détection des cas augmente avec chaque gène identifié. Prenons l'exemple d'un autre type de cardiomyopathie : la cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (CAVD). En 2002, aucun gène n'avait encore été isolé, mais les progrès de la génétique dans les années subséquentes ont permis d'en identifier 2, puis 5, si bien qu'il est aujourd'hui possible de déceler environ 50 p. 100 des cas.

Par ailleurs, comme le signale Mme Rutberg, il est maintenant largement admis qu'il n'y a pas de déterminisme génétique absolu et que prédisposition n'est pas synonyme de fatalité. De fait, parmi les membres d'une famille qui partagent la même anomalie génétique, certains développeront la maladie, plus tôt ou plus tard et à des degrés divers, et d'autres n'en seront jamais atteints. D'autres variables entrent en jeu, comme la présence d'un gène protecteur ou, au contraire, l'exposition à des déclencheurs (facteurs environnementaux, virus) qui peuvent activer le gène défectueux.

Mme Rutberg croit d'ailleurs que la prochaine étape de l'évolution de la médecine génétique sera de permettre non plus seulement le dépistage des personnes à risque, mais aussi l'identification de l'ensemble des facteurs qui augmentent ou réduisent la probabilité d'apparition de la maladie chez ces personnes. Elle entrevoit le jour où des plans de traitement individualisés seront établis sur la base du profil génétique de chaque patient (« corrélation **génotype-phénotype** » pour reprendre les termes de Mme Rutberg).

« C'est le Saint-Graal, le but ultime de la génétique, ajoute-t-elle. Et nous nous rapprochons de cet objectif avec l'accroissement des connaissances et la réalisation d'un nombre croissant de tests génétiques. »

Les conseillers en génétique dans le domaine de la cardiologie sont encore très peu nombreux – leurs services sont offerts dans seulement quatre ou cinq centres au Canada pour l'instant –, mais sont appelés à jouer un rôle de plus en plus important compte tenu des progrès continus qui sont réalisés dans l'identification des gènes associés aux maladies cardiovasculaires.

« Je suis l'experte-conseil en génétique, ce qui signifie que je peux agir comme personne-ressource dans tous les secteurs de la cardiologie », conclut Mme Rutberg.

### RENSEIGNEMENTS EN LIGNE

Visionnez la vidéo « When knowing about heart disease brings relief »:

www.ottawaheart.ca/about_us/making_a_difference_in_peoples_lives.htm

## Lignes directrices relatives aux autopsies en cas de mort subite inexpliquée d'origine cardiaque : un succès qui dépasse les frontières

**Les lignes directrices relatives aux autopsies en cas de mort subite inexpliquée d'origine cardiaque élaborées à l'initiative de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa sont en voie d'être adoptées à l'échelle du Canada et suscitent de l'intérêt aux États-Unis.**

**Les lignes directrices visent à faciliter la détermination des causes des morts subites d'origine cardiaque chez les moins de 40 ans. Les morts subites d'origine cardiaque, qui retiennent surtout l'attention lorsque les victimes sont de jeunes athlètes de moins de 18 ans, sont dans la plupart des cas attribuables à des arythmies cardiaques (dysfonctionnement du système électrique du cœur) que l'autopsie traditionnelle ne permet pas de déceler. Ces arythmies sont souvent de nature héréditaire, liées à une anomalie génétique transmise par les parents. Les lignes directrices établissent un protocole uniformisé pour l'examen du cœur, plus détaillé que l'examen standard, de façon à pouvoir diagnostiquer ou exclure les troubles qui laissent dans le tissu cardiaque des signes qui ne sont pas identifiables dans l'autopsie courante. En outre, elles fournissent des normes aux pathologistes pour le prélèvement et la conservation des tissus aux fins de l'analyse génétique post-mortem, aussi appelée « autopsie moléculaire ».**

**Les lignes directrices relatives aux autopsies en cas de mort subite inexpliquée d'origine cardiaque augmentent les chances d'élucider les causes du décès et de pouvoir fournir des réponses aux familles en deuil. Et plus important encore, s'il est établi que le décès est dû à un trouble héréditaire, les membres de la famille, qui peuvent être porteurs de la même anomalie génétique, peuvent se faire tester et, s'il y a lieu, bénéficier d'un traitement préventif.**

**Fruit d'un partenariat entre l'Institut de cardiologie le Bureau du coroner en chef, le Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, l'Hôpital pour enfants malades de Toronto et L'Hôpital d'Ottawa, les lignes directrices relatives aux autopsies en cas de mort subite inexpliquée d'origine cardiaque sont en application en Ontario depuis 2008. Elles ont été présentées à la conférence nationale des coroners en chef du Canada l'été dernier. La présentation du Dr Martin Green, de l'Institut de cardiologie, a soulevé l'enthousiasme, si bien que les représentants de toutes les provinces et territoires sont repartis avec l'idée d'emboîter le pas.**

**Julie Rutberg, conseillère en génétique à l'Institut de cardiologie et membre de l'équipe qui a participé à l'élaboration des lignes directrices, note que l'adoption pancanadienne des lignes directrices n'est pas simple. Les règles de fonctionnement des bureaux du coroner de chaque province et territoire varient, tout comme la formation, les compétences et l'expérience des coroners. La clé est la collaboration, comme le souligne Mme Rutberg.**

**« Les lignes directrices peuvent fort bien être adaptées ou appliquées différemment d'un endroit à l'autre, précise-t-elle. Mais le cardiologue, les généticiens et les pathologistes doivent travailler ensemble. Ce n'est pas quelque chose qui dépend d'une seule spécialité. »**

**Des efforts sont aussi menés pour promouvoir l'utilisation des lignes directrices aux États-Unis, et Mme Rutberg poursuit le travail entrepris avec la National Association of Medical Examiners et la communauté des conseillers en génétique.**

**« Nous sommes ravis de l'intérêt que suscitent les lignes directrices à l'extérieur de l'Ontario, indique Mme Rutberg. Cela nous montre que nous jouons un rôle de chef de file. »**

# En conversation

## John Ruddy

Les idées géniales ne sont rien sans un bon génie et du soutien. La création du Centre canadien de génétique cardiovasculaire Ruddy repose en grande partie sur la généreuse contribution de John et de Jennifer Ruddy, lesquels ont fait un don de 5 millions $ qui a permis son ouverture en 2005.

Un montant additionnel de 1,7 million $ provenant de plusieurs donateurs de la région d'Ottawa s'est ajouté au don des Ruddy. Les « partenaires fondateurs » du Centre ont chacun contribué à hauteur de 500 000 $. Il s'agit de la Fondation Harold Crabtree, de Herb et Dorothy Nadolny ainsi que de leurs partenaires d'affaire et amis, Lyon et Dundi Sachs, des familles Vered et Besner, et de Michael Potter, fondateur de Cognos Inc.

John Ruddy est un chef d'entreprise de la région d'Ottawa. Dans l'entrevue qui suit, ce philanthrope et ancien patient de l'Institut de cardiologie nous explique pourquoi il a choisi de soutenir le Centre de génétique.

**Bulletin *The Beat* :** Vous êtes engagé dans de nombreux projets qui concernent aussi bien les soins de santé, les arts, le sport que d'autres domaines. Comment choisissez-vous les projets que vous soutenez?

**John Ruddy :** Je regarde toujours les choses sous l'angle du développement de la communauté, mais mes choix sont aussi guidés par mes expériences personnelles. C'est aussi simple que cela. Dans le cas du Centre, ma motivation ne se limitait pas spécifiquement aux retombées des activités de recherche; elle était nourrie par les possibles répercussions globales sur toute la communauté, ce qui est toujours une chose très positive.

**Bulletin *The Beat* :** Qu'est-ce qui vous a motivé à appuyer ce projet?

**John Ruddy :** L'Institut de cardiologie et son équipe de médecins, d'infirmières et de chercheurs de premier plan se sont occupés de moi et de mes parents quand nous avons eu besoin d'eux. Alors, je peux dire que j'avais un lien avec l'Institut de cardiologie.

Mais je crois que ce qui m'a paru le plus excitant dans ce projet, c'est l'attitude du Dr Roberts qui, comme vous le savez, est un homme très convaincant. Son enthousiasme est contagieux et dans son domaine, sa réputation à l'échelle mondiale n'est plus à faire. J'ai été fortement stimulé par son désir de se concentrer à fond sur l'aspect génétique avec l'objectif d'éradiquer la maladie du cœur à moyen terme. Quand je dis à moyen terme, je pense à l'échelle de notre vie en ce qui concerne l'aspect génétique.

Je pense toujours que la maladie du cœur est la principale cause de décès dans le monde. Il est très grisant de se trouver à l'avant-garde de la recherche en génétique, laquelle contribuera, je l'espère, à éliminer la maladie du cœur chez l'humain. La cause est noble, non?

**Bulletin *The Beat* :** Comment vous sentez-vous quand un chercheur de l'Institut de cardiologie vous annonce une découverte en génétique?

**John Ruddy :** Ils le font constamment.

**Bulletin *The Beat* :** Qu'est-ce que cela signifie pour vous? Trouvez-vous cela excitant?

**John Ruddy :** Vous savez, premièrement, je suis toujours excité d'apprendre que les travaux des chercheurs donnent des résultats prometteurs. Comme non-initié, il m'est parfois difficile d'évaluer l'importance d'une découverte en particulier ou ses possibles applications, mais je peux vous dire que l'enthousiasme qu'ils manifestent lorsqu'ils me font part de leur découverte m'impressionne et m'indique qu'elle sera certainement très fructueuse.

Mais en fait, cela revient toujours aux bienfaits pour l'ensemble de la communauté, pas seulement le Centre de génétique, mais à tous les niveaux. Ce projet a permis d'améliorer la santé de notre communauté, de créer des emplois et de mener des activités de recherche prometteuses. C'est une bonne chose, car à mon avis, cela jette les bases de la diversification de notre économie à l'échelle mondiale.

**Bulletin *The Beat* :** Avez-vous des enfants?

**John Ruddy :** J'ai deux adolescentes : la première a 19 ans et la seconde aura bientôt 17 ans.

**Bulletin *The Beat* :** Lorsque vous les regardez, que ressentez-vous à l'idée qu'il sera peut-être bientôt possible d'éradiquer la maladie du cœur?

**John Ruddy :** C'est très positif. Leur génération aura certainement bien d'autres défis à relever, mais vous savez quoi? Elles profiteront de tout cela, ainsi que l'ensemble de la communauté. Et ça, c'est très encourageant.

**Bulletin *The Beat* :** Visiblement, vous faites preuve de beaucoup de compassion. Vous auriez pu devenir médecin?

**John Ruddy :** (rires) Oh non! C'est beaucoup trop exigeant. Les études sont difficiles et durent très longtemps. Je n'aurais pas pu aller jusqu'au bout.

# La prochaine étape

Bien que la génétique cardiovasculaire soit encore un domaine de recherche relativement jeune, l'Institut de cardiologie a déjà fait des progrès remarquables en ce qui a trait à l'identification des gènes associés à la maladie. L'objectif final, toutefois, est de transposer en milieu clinique l'information génétique qui s'accumule rapidement pour arriver à mettre fin à la maladie du cœur, grâce à des traitements et à des mesures préventives personnalisées.

La génétique influence déjà les soins aux patients cardiaques. Le profil génétique d'un patient peut en effet orienter le choix des médicaments ainsi que le dosage des statines et de certains anticoagulants. Dans le cas des arythmies héréditaires, le dépistage génétique procure des renseignements inestimables sur le risque encouru par les patients et les membres de leur famille à l'égard de ces maladies potentiellement mortelles.

Pourtant, l'application de l'information génétique aux soins des patients demeure un domaine largement inexploré. Ce printemps marque la publication de la toute première étude de cas dans laquelle la maladie cardiovasculaire d'un patient a été évaluée grâce au séquençage de son génome entier. Comment intégrer au mieux ce type de renseignements aux interventions de prévention et aux traitements en fonction des individus? C'est une question que la médecine commence à peine à se poser.

La prochaine étape cruciale à franchir en génétique cardiovasculaire consistera à utiliser cette base de connaissance en expansion pour définir de nouvelles options thérapeutiques. Pour cela, nous devons continuer d'identifier les gènes responsables de la maladie du cœur. Mais nous devons aussi commencer à déterminer avec précision les fonctions des gènes. Par quels mécanismes augmentent-ils le risque de maladie ou nous protègent-ils contre elle? Quelles protéines ou voies de signalisation sont-elles en cause? La caractérisation de ces mécanismes permettra d'identifier des cibles et des sites de fixation pour mettre au point de nouveaux traitements visant à freiner la progression de la maladie du cœur.

Pour y parvenir, l'Institut de cardiologie prévoit ouvrir un centre de génétique de la fonction cardiovasculaire, lequel sera complémentaire au Centre canadien de génétique cardiovasculaire Ruddy et viendra appuyer les efforts réalisés en matière de découverte des gènes. Les quelque 300 mètres carrés (3 100 pieds carrés) destinés à ce centre proviendront de laboratoires rénovés qui seront rééquipés.

La susceptibilité à la maladie du cœur est pour moitié déterminée par des causes génétiques. Toutefois, il est impossible d'ignorer les autres facteurs – à savoir, l'environnement et le mode de vie – si nous souhaitons faire de la maladie du cœur une chose du passé. Les progrès rapides réalisés en matière de diagnostic et d'examens précliniques faciliteront grandement le dépistage précoce et la prévention des cardiopathies au cours des années à venir. L'objectif absolu étant de développer la médecine personnalisée, où la prévention et le traitement seront adaptés en fonction des variations génétiques individuelles.

L'Institut de cardiologie prévoit également mettre sur pied un centre du mieux-être et de la prévention, lequel offrira le dépistage exhaustif des facteurs de risque qui prédisposent à la maladie du cœur, incluant les facteurs de risque traditionnels, comme la tension artérielle et l'hypercholestérolémie, et les facteurs de risque génétiques, comme le gène 9p21. Cette clinique d'aiguillage régional sans rendez-vous sera ouverte au public. Les patients y obtiendront leur profil de risque individualisé et seront adressés à un spécialiste, le cas échéant. Grâce aux renseignements fournis par le centre, le public sera mieux armé pour adopter les changements au mode de vie visant à améliorer leur santé cardiaque.

Grâce à cette approche équilibrée, fondée sur de nouvelles connaissances, sur des traitements novateurs et sur des stratégies de prévention efficaces, nous espérons arriver à éradiquer la maladie du cœur au Canada d'ici quelques dizaines d'années. Et nous croyons que cela est tout à fait réalisable.

### RENSEIGNEMENTS EN LIGNE

Lisez le *Plan stratégique* de l'Institut de cardiologie :

www.ottawaheart.ca/french/qui_somme/notre_plan_strategique.htm