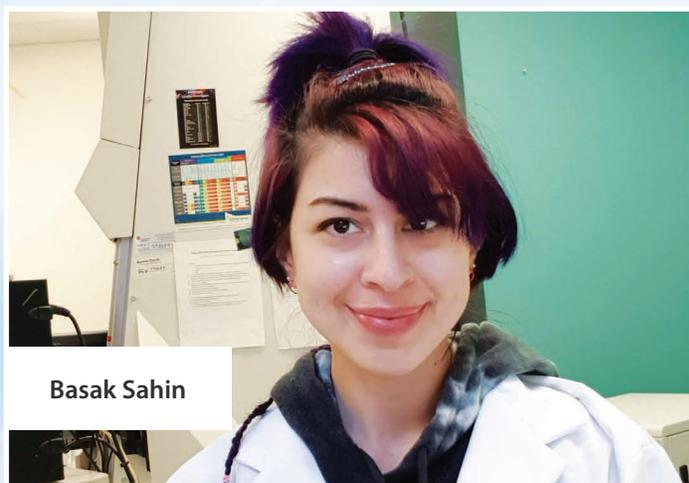


Avancées de la recherche en sclérodermie en Colombie-Britannique

C'était l'été 2017 lorsque plusieurs d'entre nous, patients et sympathisants, ont défilé à la clinique de sclérodermie/Centre de santé pulmonaire du Pacifique (Scleroderma Clinic/Pacific Lung Health Centre), au 8^e étage de l'Hôpital St-Paul, ont retroussé leurs manches et ont dénudé leurs bras pour fournir des échantillons de sang et de peau. Certains d'entre nous sont arrivés à la clinique de toutes les régions de la Colombie-Britannique, car comme nous le savons, la sclérodermie est une maladie rare et peu de spécialistes pratiquent dans les régions éloignées de la province. Nous nous sommes inscrits pour participer à un projet de recherche sur la sclérodermie intitulé « Biomarqueurs circulants et cellulaires de la maladie pulmonaire dans la sclérose systémique (ScS) et la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) » (**Circulating and Cellular Biomarkers for Lung Disease in Systemic Sclerosis (SSc) and Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)**), auquel la plupart d'entre nous réfèrent plus simplement par le « **Projet de recherche de l'Association de sclérodermie de la Colombie-Britannique** » (**The Scleroderma Association of B.C. Research Project**).

Tout tourne autour des micro-ARN. Ce que nous savions au moment de signer nos formulaires de consentement et d'offrir un peu de notre sang et notre peau, c'est que les chercheurs allaient analyser nos échantillons à la recherche de « biomarqueurs », c'est-à-dire d'indicateurs de processus biologiques normaux ou anormaux ou de maladies. Plus précisément, les chercheurs évalueront l'acide ribonucléique (ARN), qui est le matériel qui exprime les gènes de l'ADN. De petites séquences d'ARN, ou micro-ARN (miARN), jouent un rôle essentiel dans le silençage génique, c'est-à-dire en bloquant l'expression de certains gènes. Étant donné que les niveaux de plusieurs miARN se sont avérés anormaux dans plusieurs pathologies, dont la ScS, les chercheurs mesureront les niveaux de séquences de miARN dans nos échantillons afin de déterminer s'ils constituent, en fait, des biomarqueurs (prédicteurs) potentiels de la ScS et de la FPI. Par exemple, si l'échantillon d'un patient présente une quantité plus faible d'une séquence de miARN donnée par rapport à un échantillon témoin, ce faible niveau est peut-être un biomarqueur ou un indicateur de la ScS. Découvrir quelles séquences de miARN sont trop faibles ou trop élevées et corri-



Basak Sahin

ger ces déséquilibres pourrait conduire à un traitement efficace des lésions cutanées chez les patients atteints de sclérodermie et à un traitement des lésions pulmonaires chez les patients atteints exclusivement de FPI et chez les patients atteints à la fois de sclérodermie et de FPI.

Les chercheurs du projet de recherche de Scleroderma Association of B.C., (SABC) sont bien connus de tous: les docteurs Jim Dunne, Kevin Keen, Pierce Wilcox, Chris Ryerson et la coordonnatrice de recherche, Fran Schooley. **Mais il y a beaucoup d'autres experts, travailleurs de l'ombre qui œuvrent en coulisses, analysant nos échantillons, recueillant et compilant les données, et communiquant les résultats.**

L'une de ces expertes, le personnage central de cet article, est Basak Sahin. Basak est technicienne de recherche au Laboratoire central de phénotypage moléculaire du Centre d'innovation cœur-poumon de l'Université de la Colombie-Britannique (*Molecular Phenotyping Core Laboratory of UBC Centre for Heart Lung Innovation*) à l'Hôpital St-Paul et fait partie du projet de recherche de SABC depuis ses tout débuts. Elle travaille en étroite collaboration avec Beth Whalen, la directrice



Le Dr Jim Dunne qui prend un prélèvement de Rosanne et David Queen

Recherche en sclérodermie en Colombie-Britannique



Basak Sahin, Gurpreet Singhera et Beth Whalen

et superviseure du laboratoire, et toutes deux s'entraident et se soutiennent mutuellement. Font également partie de l'équipe de recherche Iris Yao, l'étudiante de cette année qui présente et révisé les formulaires de consentement avec les participants à l'étude, et Gurpreet Singhera qui s'est gentiment portée volontaire pour donner un coup de main avec les analyses par buvardage de western.

Basak possède une formation en biologie moléculaire et en génétique, et a travaillé sur les petits ARN et les nano/microparticules pendant ses études supérieures. Basak s'est intéressée au projet de recherche de SABC alors qu'elle assistait à l'une des fameuses « réunions orageuses » du laboratoire du Dr Dunne, qui consistent en 15 minutes de remue-méninges sur un certain nombre d'idées de recherche différentes. En raison de l'enthousiasme contagieux de Jim (et de sa relation de longue date avec l'équipe du Centre d'innovation cœur-poumon), Basak a rejoint le projet en 2016, apportant avec elle l'expertise indispensable au démarrage du volet miARN de l'étude.

En parlant d'enthousiasme, Basak sait que SABC est la principale source de soutien de cette étude, tant sur le plan financier que celui de la diffusion de l'information. Basak s'est également jointe aux patients atteints de sclérodermie, à leurs amis et aux membres de leur famille lors de la collecte de fonds annuelle de juin, Rouler (ou marcher) pour la recherche sur la sclérodermie de SABC, à Stanley Park. Le soutien à la recherche contribue certainement au plaisir de Basak à collaborer au projet. Comme elle le dit elle-même : « **il y a toujours quelque chose de nouveau et d'excitant qui se passe** ». Elle continue à déborder d'énergie après les réunions de recherche de Jim, à lire et à approfondir les idées d'étude, à se plonger dans les feuilles de calcul, à examiner l'inventaire nécessaire et à planifier, planifier et planifier.

Le projet de recherche de SABC n'est qu'un des nombreux projets sur lesquels Basak travaille, bien que notre étude soit celle dans laquelle elle est le plus impliquée. Le rôle de Basak dans le projet a consisté à réaliser des travaux pratiques en laboratoire pour extraire l'ARN des échantillons de sang et de biopsies cutanées, préparer les extractions pour le séquençage et effectuer les tests de laboratoire requis. Basak génère également des feuilles de données qui atterrissent régulièrement dans la boîte de réception du Dr Keen, sachant pertinemment qu'il parviendra à en déchiffrer le sens !

Basak a expliqué plus en détails ce qui se passe au juste avec nos échantillons. Après le prélèvement à la clinique, l'équipe de recherche est appelée pour récupérer les échantillons avec des instructions sur le volet de l'étude auquel l'échantillon appartient. Les échantillons sont codés à l'aide d'un identifiant unique afin de garantir la confidentialité du patient et le sang est traité en différentes aliquotes de plasma, sérum, couche leucocyto-plaquettaire et tube d'ARN. Les échantillons de biopsie cutanée sont utilisés pour la culture de cellules fibroblastes. Les échantillons sont conservés en permanence jusqu'à ce que les chercheurs disposent d'un nombre suffisant d'échantillons de patients et de témoins pour réaliser une série d'expériences.

Beaucoup de travail a été consacré à l'extraction et au séquençage de l'ARN à partir des aliquotes des tubes d'ARN et des fibroblastes cultivés à partir des biopsies de peau. D'autres expériences incluent l'utilisation de la technologie PCR quantitative (amplification en chaîne par polymérase quantitative en temps réel ou qPCR) et NanoString (une nouvelle technologie de moyen débit de plus en plus répandue pour mesurer l'expression de gènes) pour valider les signatures moléculaires observées lors du séquençage. Nous effectuons également

Recherche en sclérodermie en Colombie-Britannique

des tests ELISA (acronyme de Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay), de buvardage de western et de cytométrie de flux pour identifier et mesurer les concentrations de protéines dans le plasma et le sérum, et nous envoyons même des échantillons de plasma au Dr Martin Fritzler à Calgary pour rechercher d'autres signatures protéiques.

Elle explique que la recherche tente réellement de comprendre la pathogenèse, c'est-à-dire les mécanismes responsables du développement de la maladie. Selon Basak : « **la ScS peut se manifester de différentes manières, provoquant différents symptômes chez différents individus, cela apparemment sans rime ni raison. Dans ces conditions, il est difficile de mettre le doigt sur un gène ou une voie en particulier et dire: "Voilà où se situe le problème, corrigeons-le".** Nous savons ce qui se passe, mais nous ne savons pas pourquoi. Nous voudrions pouvoir trouver la ou les sources de la maladie, là où les choses vont de travers, mais nos connaissances sur la sclérodermie sont encore vraiment très limitées.

« Nous voulons plonger au cœur de la biologie et déterminer ce qui ne va pas et qui est à l'origine des différents symptômes. Ce n'est jamais une option très viable que de continuer à traiter les symptômes sans s'attaquer à la source du problème. Traiter les symptômes permet peut-être de ralentir l'évolution de la maladie ou de rendre la vie des patients plus confortable, mais pas d'arrêter ou de faire reculer la maladie elle-même ».

Selon Basak, le principal objectif du projet de recherche de SABC est de comprendre comment toutes ces voies interagissent pour produire la multitude de résultats observés et d'essayer de comprendre quelles protéines, ARN et ADN interagissent pour que cette machinerie complexe fonctionne (ou dans certains cas, ne fonctionne pas). L'équipe espère bientôt être en mesure d'identifier une voie qui pourrait être l'un des principaux responsables de l'évolution de la maladie. L'identification est la première étape qui mène à la compréhension, laquelle mènera peut-être un jour à la résolution du problème.

Basak poursuit : « **Nous pensons que l'une des causes de la maladie et de la diversité des symptômes est un problème de communication intercellulaire.** Votre corps contient de nombreux types de cellules, chacune ayant une spécialisation différente. Les cellules doivent 'parler' entre elles pour que cette machinerie incroyablement complexe que nous appelons notre corps fonctionne correctement. Elles communiquent entre elles en s'envoyant des 'enveloppes' (appelées vésicules extracellulaires). À l'intérieur de ces enveloppes se trouvent des 'lettres' composées de protéines, d'ARN, d'ADN et, plus important encore pour notre recherche, de miARN, de minuscules particules d'ARN qui véhiculent des informations pour réguler l'expression des gènes.

« Que se passe-t-il lorsque la cellule est incapable de préparer les enveloppes correctement ? Lorsque les lettres à l'intérieur de celles-ci sont incomplètes ou différentes de ce qu'elles devraient être ? Nous voulons déterminer quelle enveloppe est déficiente ou quel type de cellule a des difficultés à composer sa lettre. Nous pourrions alors mettre au point une stratégie ciblée pour résoudre le problème de communication ».

Basak mentionne qu'un autre objectif de la recherche sur la ScS est de pouvoir stratifier les patients en sous-groupes principaux et en sous-groupes de la maladie. La stratification permettra d'offrir aux patients un meilleur traitement, plus personnalisé, en fonction de leur propre pronostic. Les résultats préliminaires de l'étude indiquent que quelques signatures moléculaires ont pu être identifiées (la validation des résultats est en cours). Il y a des personnes qui développent une maladie pulmonaire interstitielle (MPI), et d'autres pas ; il y a des personnes qui ont une maladie plus diffuse et d'autres dont les symptômes sont plus limités. Nous voulons savoir pourquoi il en est ainsi et ce qui fait que les patients ont des pronostics si différents.

Nous savons tous que la compréhension des mécanismes d'une maladie permet de mettre au point des traitements plus précis et des remèdes plus efficaces. L'enrichissement de la base de connaissances existante par le biais de la science fondamentale se traduit éventuellement par de meilleures thérapies en clinique pour les patients.

Merci infiniment Basak d'être la première chercheuse en vedette de la SABC !

MICHELE GERVAIS

Vice-Présidente

Scleroderma Association of B.C.