

THE HENRY G. FRIESEN INTERNATIONAL
PRIZE IN HEALTH RESEARCH

PRIX INTERNATIONAL DE LA
RECHERCHE EN SANTÉ HENRY G. FRIESEN

THE HENRY G. FRIESEN INTERNATIONAL
PRIZE IN HEALTH RESEARCH | 2013/14

**THE POWER OF AN IDEA
TO BRING IDEAS TO
POWER**

HARVEY V. FINEBERG
Past President of the Institute
of Medicine

**A SCIENTIST'S JOURNEY
FROM BASIC RESEARCH
TO SENIOR ACADEMIC
LEADERSHIP**

LAP-CHEE TSUI
Past Vice-Chancellor and
President, The University
of Hong Kong (HKU)

PRIX INTERNATIONAL DE LA RECHERCHE
EN SANTÉ HENRY G. FRIESEN | 2013/14

**LE POUVOIR D'UNE IDÉE
DE PORTER DES IDÉES
AU POUVOIR**

HARVEY V. FINEBERG
Ancien président de l'Institute
of Medicine

**L'ODYSSÉE AYANT MENÉ
UN SCIENTIFIQUE DE LA
RECHERCHE FONDA-
MENTALE À UN LEAD-
ERSHIP SUPÉRIEUR EN
MILIEU UNIVERSITAIRE**

LAP-CHEE TSUI
Ancien vice-chancelier et recteur de
l'Université de Hong Kong (HKU)

© 2015, Harvey V. Fineberg, Lap-Chee Tsui, and the publisher:
Friends of Canadian Institutes of Health Research
Massey College, University of Toronto
4 Devonshire Place, Toronto, Ontario M5S 2E1

All rights reserved. No part of this book may be reprinted or reproduced or used in any form or have any electronic, mechanical, or other means, now known or hereafter invented, including photocopying and recording, or in any information storage or retrieval system, without permission in writing from the publishers.

Tous droits réservés. Aucune partie de ce livre ne peut être réimprimée, reproduite, ou utilisée sous quelque forme que ce soit, ou par quelque moyen que ce soit – électronique, mécanique, ou autre – connu ou inventé ultérieurement, y compris la photocopie et l'enregistrement, ou dans quelque système de mise en mémoire et de récupération de l'information que ce soit, sans la permission écrite des éditeurs.

Editor/Révision: Aubie Angel
Designer/Graphisme: Willem Hart
Printed in Canada by/Imprimé au Canada par: Coach House Printing

Cataloguing data available from Library and Archives Canada

Données de catalogage disponible auprès de Bibliothèque et Archives Canada

ISBN 978-0-9809065-3-0

Our Sponsors

The Henry G. Friesen International Prize in Health Research acknowledges the important contributions of all sponsors and contributors to the award and all related programs and activities. Without these continuing contributions, this international recognition of Dr. Henry Friesen's distinguished leadership and vision would not be possible. Through their support of the prize, the following organizations encourage economic opportunity, public dialogue, and development of better public policy.

Alberta Innovates -
Health Solutions (AIHS)*
Canadian Academy of Health
Sciences
Canadian Institutes of Health
Research (CIHR)*
CBC Radio One
Cystic Fibrosis Canada
Diabetes Research & Treatment
Centre*
Friends of CIHR*
Fonds de recherche du Québec -
Santé (FRQ-S)*
Galini Foundation*
Genome Quebec*
Genome Canada*
Massey College, University of
Toronto
McGill University*
Ministry of Research and Innova-
tion, Government of Ontario*
Munk School of Global Affairs,
University of Toronto

Ontario Genomics Institute (OGI)*
Ontario Institute for Cancer
Research (OICR)*
Ottawa Hospital Research Institute*
Population Health Research
Institute, McMaster University
Rx&D Health Research
Foundation*
Sanofi Pasteur*
Sick Kids Hospital Research
Institute*
St. Boniface General Hospital
Research Centre*
University of Alberta*
University of British Columbia*
University of Calgary*
University of Manitoba*
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Research and International
Relations
University of Ottawa*
Office of the President
Faculty of Medicine
Institute of Mental Health
Research*
University of Ottawa*
Heart Institute
University of Toronto*
Department of Molecular
Genetics
Faculty of Medicine
The Centre for Applied
Genomics (McLoughlin Centre)
York University*
Office of the President

* multi-year commitment

Commanditaires

Le Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen reconnaît l'importance du soutien apporté par tous les commanditaires et contributeurs au prix et aux colloques et activités qui s'y rapportent. Sans ce soutien continu, la reconnaissance internationale de la vision et du leadership exceptionnel du Dr Henry Friesen ne serait pas possible. L'appui des organismes suivants stimule l'économie et favorise le dialogue et l'élaboration de meilleures politiques publiques.

Alberta Innovates - Health Solutions (AIHS)*
Académie canadienne des sciences de la santé
Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)*
CBC Radio One
Fibrose kystique Canada
Centre de recherche et de traitement pour le diabète*
Amis des IRSC*
Fonds de recherche du Québec - Santé (FRQ-S)*
Galini Foundation*
Génome Québec*
Génome Canada*
Massey College,
Université de Toronto
Université McGill*
Le Ministère de la Recherche et de l'Innovation,
Gouvernement de l'Ontario*
Munk School of Global Affairs,
University of Toronto

l'Ontario Genomics Institute (OGI)*
Ontario Institute for Cancer Research (OICR)*
L'Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa (IRHO)*
Population Health Research Institute, McMaster University
La Fondation pour la recherche en santé (FRS) des Compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (Rx&D)*
Sanofi Pasteur*
Sick Kids Hospital Research Institute*
Centre de recherche de l'Hôpital général Saint-Boniface*
University of Alberta*
University of British Columbia*
University of Calgary*
Université du Manitoba
Department of Medicine
Faculté de médecine
Research and International Relations*
Université d'Ottawa*
Bureau du président
Faculté de médecine
L'Institut de recherche en santé mentale (IRSM)
L'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa*
Université de Toronto*
Department of Molecular Genetics
Faculté de médecine
The Centre for Applied Genomics (McLoughlin Centre)
York University*
Office of the President

* engagement pluriannuel

Contents Table des matières

ix / <i>Foreword</i>	35 / <i>Avant-propos</i>
xiii / <i>Biography</i> Dr. Henry G. Friesen	39 / <i>Biographie</i> D ^r Henry G. Friesen
1 / <i>Lecture 8</i> The power of an idea to bring ideas to power	41 / <i>8^e Conférence</i> Le pouvoir d'une idée de porter des des idées au pouvoir
17 / <i>Biography</i> Dr. Harvey V. Fineberg	59 / <i>Biographie</i> D ^r Harvey V. Fineberg
19 / <i>Lecture 9</i> A Scientist's Journey from Basic Research to Senior Academic Leadership	61 / <i>9^e Conférence</i> L'odyssée ayant mené un scienti- fique de la recherche fondamentale à un leadership supérieur en milieu universitaire
33 / <i>Biography</i> Dr. Lap-Chee Tsui	77 / <i>Biographie</i> D ^r Lap-Chee Tsui

Foreword

The Henry G. Friesen International Prize in Health Research was established by the Friends of CIHR in 2005 in recognition of Dr. Friesen's remarkable contributions in health research and health policy development in Canada. Dr. Friesen, Distinguished University Professor, University of Manitoba, is best known for two major achievements. For a start, he discovered the hormone prolactin, necessary for normal reproduction. As well, he is responsible for creating Canada's largest health research agency, the Canadian Institutes of Health Research (CIHR).

The overarching purpose of the Friesen Prize program is to raise the level of discourse in the broader community on the role of health-science research at the discovery level for our economic and social well-being. The Award is given annually to an accomplished leader in Science and Health Policy of international stature to lecture on a topic related to the advancement of health research and its evolving contributions to society. The Prizewinners give public addresses and undertake Institutional visits to major university centres across Canada. This is done in partnership with CBC Radio One, which broadcasts detailed interviews with Prizewinners on the program "Ideas" in order to engage a larger audience and ensure that the visionary insights of the Friesen Prize Laureates are shared with a national audience. The Prizewinners are expected to prepare a manuscript for publication based on the Public Forum presentation. These manuscripts closely replicate their lectures and provide a permanent record of current thinking and perspective and are published as the Friesen Prize Lecture series.

This is Volume 4 of the series and contains the 8th Friesen Prize Lecture by Dr. Harvey V. Fineberg (2013 Friesen Prizewinner) and the 9th Friesen Prize Lecture by Dr. Lap-Chee Tsui (2014 Friesen Prizewinner).

Dr. Fineberg is a healthcare visionary of international stature, who guided the Institute of Medicine and the National Academy of Sciences that produce 60 to 70 in-depth studies per year that address public health practices, medical care, medical education and health policies. These reports guide many agencies of government, as well as other sectors, and are known for their clarity, objectivity, fundamental soundness and impactfulness. Dr. Fineberg's essay recounts the origin of the US National Academy of Science (NAS) and its enactment by President Abraham Lincoln and how it spawned

a number of other organizations, including the Institute of Medicine and how it serves society to advise and improve health.

The second essay is by Dr. Lap-Chee Tsui, the co-discoverer of the cystic fibrosis gene and traces his personal educational path as a basic researcher leading to the development of specific effective treatments of cystic fibrosis and subsequently, taking on senior academic and leadership responsibilities, as Vice-Chancellor and President of The University of Hong Kong (HKU).

Dr. Tsui's detailed account of the discovery of the cystic fibrosis gene is a fascinating story of the early application of genomic science to identify the molecular defect, which led to the development of effective lifesaving drugs.

Volume 1 of this series contains lectures by Dr. Joseph B. Martin, the inaugural Friesen Prizewinner (2006) on "Brain Disease: Health Research Policy for the Public Good" and Dr. John R. Evans (2007 Friesen Prizewinner) on "The Infinite Horizon of Health Research: Is Canada Visible?"

Volume 2 of the Friesen Prize Lectures contains three essays that can be viewed online at: www.fcibr.ca. Dr. John Bell, Regius Professor of Medicine at Oxford University, discusses "Optimizing Treatment by Redefining Human Disease Through Genetics." Dr. Bell was the 2009 Friesen Prize Laureate and his lecture was presented in Ottawa on September 22, 2009.

The Fourth Friesen Prize Lecture was delivered by Dr. Shirley M. Tilghman (2010 Friesen Prize Laureate), President of Princeton University, on September 29, 2010 at the University of Ottawa. She discussed "Science and Enterprise as a Social Good: The Role of Universities." Her plenary lecture, "Bridging the Gender Gap in Science and Technology", was delivered at Queen's University, her alma mater, on October 1, 2010. At this Institutional visit, President Tilghman points out the pivotal role of universities in promoting social benefits that flow from new knowledge. As well, she provides compelling arguments in favour of increasing the role of women in scientific pursuits and addresses some of the obstacles that must be overcome. Her insights on the unique needs and interests of women in society are particularly relevant in today's world.

Volume 3 of this series contains Friesen Prize Lecture 6 by Dr. Victor Dzau (2011 Friesen Prize Laureate) entitled, "Innovations in Cardiac Care: Stem Cells in the Repair and Regeneration of Heart Muscle" and Lecture by Dr. Marc Tessier-Lavigne (2012): "The Future of Disease Research, Translational Medicine and Drug Discovery: Is the Glass Half Empty or Half Full?"

Dr. Dzau, then Chancellor for Health Affairs at Duke University, discusses his groundbreaking research, revealing how the renin-angiotensin system underlies a wide range of heart and blood vessel diseases from hyper-

tension to heart failure, which led to the development of drugs that blocked this system. This work represents the foundation of modern medical therapy for many heart disorders.

The second essay is by Dr. Marc Tessier-Lavigne, President of The Rockefeller University. Dr. Marc Tessier-Lavigne is a native of Trenton, Canada, and received undergraduate degrees from McGill University and Oxford University, as a Rhodes scholar. Dr. Tessier-Lavigne is a translational scientist studying brain development and reviews his pioneering work on the identification of molecules that direct the formation of connections among nerve cells to establish a circuit system in the mammalian brain and spinal cord.

Thus, the Friesen Lectures published in 4 volumes provide scholarly renderings of advanced Science in a most readable format capturing the current thinking of distinguished scientists of our day.

Acknowledgments

I would like to acknowledge the collaborative and in-kind support of the Canadian Academy of Health Sciences (CAHS). The relation has been productive and ongoing since the inception of the Henry G. Friesen International Prize in Health Research.

Paul Kennedy, Host of cbc Radio One's "Ideas", is also acknowledged for his informative and popular interviews of all Friesen Prizewinners, for serving as MC at the Public Forums and for promoting the Friesen Prize Program to his faithful listeners.

Cristina S. Castellvi of FCIHR provided valuable editorial assistance in developing this book and organizational help in all elements of the Friesen Prize Program and is gratefully acknowledged.

Finally, our appreciation to the Sponsors of the Friesen International Prize, who have been so supportive of the Friesen Prize Program, including Institutional visits and these are listed in the introduction of this volume.

Aubie Angel, C.M., MD, MSC, FRCPC, FCAHS,
Professor Emeritus, President of Friends of CIHR, Senior Fellow, Massey
College, University of Toronto.

For further details about the Friesen International Prize in Health Research, Friesen Prizewinners, Friends of CIHR, and the Friesen Prize program, please visit our web site at www.fcibr.ca.

About Henry G. Friesen

A renowned and visionary medical scientist, Dr. Henry Friesen is a Canadian endocrinologist, credited with the discovery of human prolactin and for redefining medical research in Canada. Now a Distinguished Professor Emeritus of the University of Manitoba, Dr. Friesen was Professor and Head of the Department of Physiology and Professor of Medicine. As President of the former Medical Research Council of Canada, he brought together scholars, scientists, practitioners, governments, industry, and patient groups, and inspired the creation of the Canadian Institutes of Health Research. His integrity and selfless idealism attracted the support of thousands of advocates and admirers, both nationally and internationally. He fostered and nurtured the creation of Friends of CIHR and its predecessor, Alumni and Friends of MRC.

Dr. Friesen was President of the National Cancer Institute of Canada and President of the Canadian Society for Clinical Investigation. He is the Past Founding Chair of Genome Canada. A Fellow of the Royal Society of Canada, Dr. Friesen was named an Officer of the Order of Canada in 1987 and promoted to Companion in 2001. That same year he was inducted into the Canadian Medical Hall of Fame and also was awarded the Gairdner Foundation Wightman Award. In 2004, he was awarded the Order of Manitoba. He holds eight Honorary Doctorates from Canadian universities. In 2005, FCIHR bestowed upon him the Distinguished Service Award in recognition of his unique accomplishments in Canadian health research and his qualities as a dedicated servant of humankind.



Lecture 8

**THE POWER OF
AN IDEA TO BRING
IDEAS TO POWER**

Harvey V. Fineberg

I am delighted to serve as this year's recipient of the Henry G. Friesen Prize.

Dr. Friesen is a renowned endocrinologist whose important discoveries influenced the fields of fertility, growth, and lactation. He is especially revered as the principal architect of the Canadian Institutes of Health Research. An eminently successful clinician-scientist and institution builder, Henry Friesen is a role model for aspiring leaders in medicine everywhere, and it truly is an honor to be part of this celebration of his remarkable career.

The origin of the Institute of Medicine

On the third day of March in 1863, during the height of the United States Civil War, Senator Henry Wilson of Massachusetts rose to introduce a resolution establishing a new National Academy of Sciences (NAS). The Congressional charter, adopted that day and signed by President Lincoln states, "The Academy shall, whenever called upon by any department of the government, investigate, examine ... and report upon any subject of science or art, ... but the Academy shall receive no compensation whatsoever for any services to the government of the United States." The charter thus established the Academy as a separate body, independent from the government, yet charged with a responsibility to bring science to bear on the needs of government. Analogous bodies in other countries were typically designed mainly to celebrate academic achievement and to preserve the learned disciplines. For example, the primary objective of The Royal Society of Canada, established in 1882, "is to promote learning and research in the arts, the humanities and the natural and social sciences."* The idea behind the U.S. model, science in the service of public needs, was embedded in the Academy from the start.

Over the past century the NAS spawned a number of organizational components including the National Research Council (NRC), established in 1916, the National Academy of Engineering, created in 1964, and the Institute of Medicine (IOM), inaugurated in 1970. These organizations, all legally part of the unified NAS enterprise, help meet the increasingly complex social problems that require a wider array – and greater integration – of scientific and technical disciplines.

At the IOM, we describe our mission in a way that echoes the original NAS charter:

*Our Purpose. <http://rsc-src.ca/en/about-us/our-purpose>. Accessed October 15, 2013.

The mission of the Institute of Medicine is to serve as adviser to the nation to improve health.

The Institute is an independent, nonprofit organization that works outside of government to provide unbiased and authoritative advice to decision makers and the public.

The mission of the Institute of Medicine embraces the health of people everywhere.

As the health arm of the NAS, the IOM differs from other health advisory bodies in that it operates under the charter granted by the U.S. Congress and is unaffiliated with any government agency. Concerned with a full range of health-related policy, the IOM has no direct funding from Congress and instead relies on government agencies for specific projects (60%) and private foundations and individual donations for the remainder (40%). The IOM, which is strictly apolitical, is protected by the Federal Advisory Committee Act both ensuring transparency and prohibiting interference by any government agency once it has turned a question over to the INS. By Executive Order, any government agency may contract directly with the Academies without going through an open-bid process. These features collectively help ensure the objectivity, independence, and relevance of the IOM to policy making.

The IOM and the NRC typically produce a consensus report assessing a given topic, putting forth findings, conclusions, and recommendations, often supported by report briefs, summaries, videos, infographics, and web-based resources. IOM workshops, fora and roundtables meet regularly on select topics, exchanging ideas for improvements in health. Leading expert participants may be asked to write a Perspective offering their observations and opinions on innovations and challenges in health and health care.

After more than a decade leading the IOM, I have come to recognize six features that characterize a successful consensus study: (1) the scope and clarity of the charge; (2) the qualifications and abilities of the chair; (3) the expertise and balance of the committee; (4) the skill and experience of the staff; (5) the adequacy of funding; and (6) a time frame appropriate to the scope of the assignment. It is usually possible to compensate for the absence of one, possibly two features; however, if it is missing any more than this, a study is likely to be in trouble. For us, a successful study must not only adhere to evidence, apply science and logic, reach fitting conclusions and make

thoughtful recommendations; ultimately it must improve health. To help us keep track of IOM impact on health, the critical metric of ultimate success, we measure our “degrees of impact,” as illustrated in Figure 1.

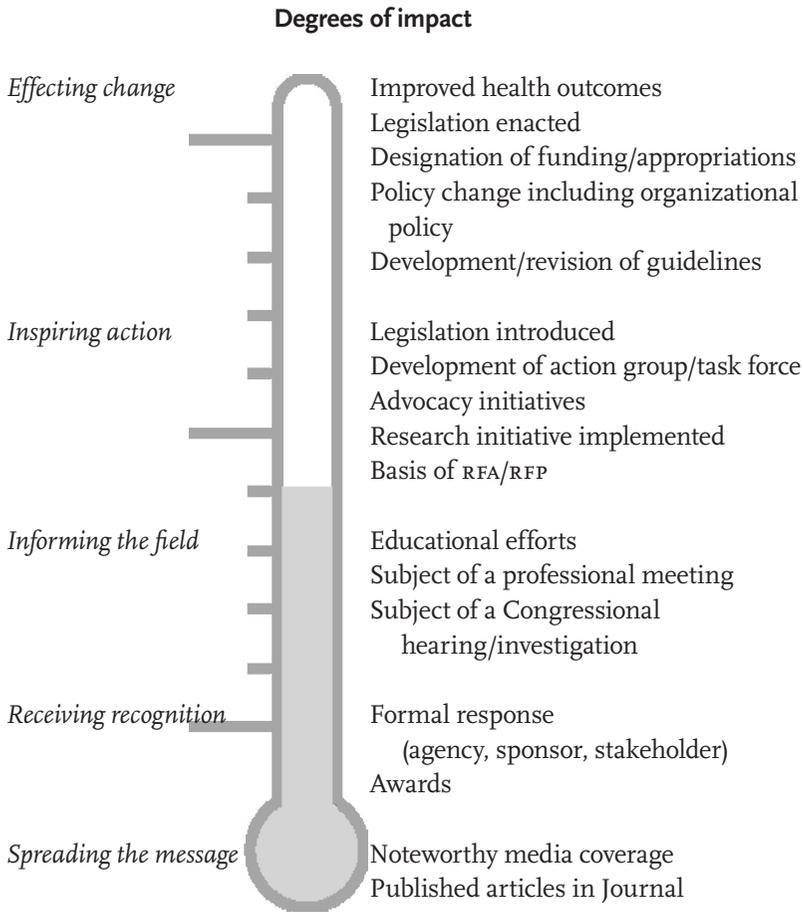


Figure 1. *Institute of Medicine: degrees of impact*

Whether a study is technically excellent is largely under the control of the *Institute of Medicine* IOM; however, a number of features conspire to determine whether a study has an effect on policy, practice, and health. A study that is well-reasoned, thorough, adherent to evidence, and reliant on sound science may have significant impact on policy and practice, but such is not always the case. Conversely, studies that directly influence policy are not always our

technically strongest product. Whether a study has a positive impact depends in part on its technical quality, but it also depends on the importance, timeliness, and relevance of a topic to the intended audience, potential conflict with contending values and interests, and effective and strategic communication of key messages. The reason to make a study analytically excellent is not because that guarantees it will have an effect; rather, in the event that it does, we want the analysis and recommendations to be as sound as they can be. A single report on a topic seldom accomplishes the needed change.

It often takes consistency and repetition, coming at the same problem from different angles for policy and practice to change, as illustrated by the dozens of IOM studies on the quality and safety of health care issued since the landmark reports, *To Err Is Human: Building a Safer Health System* (2000) and *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century* (2001).

In general, I posit eight distinct though intersecting ways the IOM makes a positive difference. The illustrative reports and workshop summaries, like all products of the IOM, may be downloaded gratis from www.iom.edu.

1. Bring new insight to longstanding problems

The NRC and IOM workshop report on smallpox, *Discovery of Antivirals Against Smallpox* (2004), describes how the pursuit of safe therapeutics could be a strong deterrent to the intentional release of smallpox, but would require academia, government, and the commercial sector to work together. The accompanying Proceedings of the National Academy of Sciences article covered the scientific and policy aspects of smallpox and smallpox antivirals.

Emerging infectious diseases are a recurring theme of IOM Forum on Microbial Threats workshops; the scientific and policy dimensions associated with the causes and consequences of emerging fungal diseases was a recent focus, summarized in *Fungal Diseases: An Emerging Threat to Human, Animal, and Plant Health* (2011), which discussed the emergence, establishment, and spread of fungal pathogens, their effect on human and animal health, agriculture, and biodiversity as well as opportunities to improve surveillance, detection, and response strategies for these diseases.

2. Confront controversial questions of science and policy

Eight reports on Immunization Safety, published over four years (2001-2004), covered a range of contentious topics, including putative links between vaccines and autism. More recently, the IOM completed a comprehensive review of vaccine risks in *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and*

Causality (2011). While some specific side effects were found, and evidence is insufficient on a number of possible side effects, this report found evidence sufficient to reject a causal association between MMR vaccine and autism.

The past decade has witnessed the advent of systems biology and “omics” technologies enabling measurement of an enormous number of molecules within a tissue or cell. Although this has raised the possibility of detecting disease and predicting patient response to specific drugs more reliably, clinical translation has progressed slowly and unevenly. Following a recent improper use of omics-based tests in cancer clinical trials, the National Cancer Institute (NCI) requested an IOM analysis of omics-based test development and evaluation. The resulting *Evolution of Translational Omics: Lessons Learned and the Path Forward* (2012) informs investigators, their institutions, sponsors of research, the Food and Drug Administration (FDA), and scientific journals about best practices for the development, evaluation, and application of omics-based tests to guide patient treatment in clinical trials. The NCI responded to the report by publishing a 30-point checklist to evaluate proposed clinical studies that rely on genomics and proteomics.

In collaboration with the NRC and at the NIH’s behest, the IOM analyzed the scientific necessity of chimpanzees for NIH-funded biomedical and behavioral research. Rather than endorse an outright ban, the report, *Chimpanzees in Biomedical and Behavioral Research: Assessing the Necessity* (2011), establishes criteria for determining the necessity of chimpanzee research to treat, prevent or control disease threats to humans. Earlier this year, an NIH Working Group established in response to the report, recommended continuing chimpanzee research projects that meet these criteria, estimating that 50 chimpanzees would be sufficient for future research needs with the remainder being retired.

Congress recently asked the IOM to study another contentious issue, geographic variation in health care costs and outcomes. The subtitle of the report, *Variation in Health Care Spending: Target Decision Making, Not Geography* (2013), conveys the essence of the message. Doctors and institutions, not locations per se, were found to determine costs; it can be seen that the linking of payment to a region’s cost efficiency would wrongly punish efficient performers in costly regions while rewarding inefficient performers in low-cost regions. Sometimes, as in this case, the IOM redirects policy makers’ attention to more appropriate frames of reference for sound policy. This report also helped reconcile seemingly contradictory studies of cost variation across Medicare and privately-insured patients by showing that the primary drivers of variation differ in the two cases; 70% of variation for Medicare

patients was attributable to differences in post-acute care, while variation in unit prices accounted for a similar degree of variation among privately-insured patients.

An extensive literature links higher sodium intakes to high blood pressure, a risk factor for cardiovascular disease, particularly stroke. However very low sodium intakes may also increase health risk in certain groups such as those in heart failure. The CDC asked the IOM to assess the current state of research with a view to assessing the predicted public health implications of reducing sodium intake, which led to the report, *Sodium Intake in Populations: Assessment of Evidence* (2013). While available evidence supports lowering sodium intake from the current levels Americans consume, it should not be reduced to less than 2,300 mg per day. The limited evidence available suggested that although a sodium intake in the range of 1,500 to 2,300 mg daily may benefit those with at risk of high blood pressure, no additional benefit was seen for people with pre-existing heart or chronic kidney disease, or diabetes, and there was some suggestion of harm at this level of sodium intake for this vulnerable group.

The global problem of contaminated drugs recently captured national attention in 2012 when injectable steroid drugs produced by a Massachusetts pharmacy sickened more than 600 people, killing 44. Such incidents are much more common in poor countries with weak regulatory oversight; their prevention will require a level of international cooperation which has remained elusive to date. The recently issued IOM report, *Countering the Problem of Falsified and Substandard Drugs* (2013), commissioned by the FDA, assesses the global health implications of falsified, substandard, and counterfeit drugs, describes factors leading to the production of bad drugs and outlines steps governments and manufacturers can take to ameliorate the problem.

3. Illuminate topics that demand notice

The IOM is currently studying end-of-life care, building on the 1997 report *Approaching Death: Improving Care at the End of Life*. In the upcoming report, *Approaching Death: Addressing Key End of Life Issues*, the current state of end-of-life care and surrounding issues will be explored from a number of perspectives; clinical care and delivery, resource and workforce implications, economics, and spirituality and compassion. The U.S. government, chastened by supposed “death panels” being proposed for the Affordable Care Act of 2010, is reluctant to enter this sphere so the study is entirely supported by private funding.

Approximately 80 million Americans have low health literacy. This comparative inability to obtain, process, and understand basic health information poses many challenges; difficulties in communicating with clinicians, barriers in managing illness, a lessening of the likelihood of receiving preventive care, an increase in the risk of serious medication errors and hospitalization and an overall reduction in quality of life. The IOM's *Health Literacy: A Prescription to End Confusion* (2004) recommended programs to reduce the negative effects of limited health literacy and the incorporation of health knowledge and skills in kindergarten through 12th grade teaching extending to adult education and community programs.

In response to the recent apparent spate of high-profile mass shootings, President Obama issued 23 executive orders directing federal agencies to find ways to reduce the toll of firearm-related violence including a charge to the CDC to identify the most pressing problems in firearm violence research. The CDC turned to the IOM and the NRC to develop a potential research agenda resulting in *Priorities for Research to Reduce the Threat of Firearm-Related Violence* (2013). The framework focused on five key areas: (1) the characteristics of gun violence, (2) risk and protective factors, (3) prevention and other interventions, (4) gun safety technology, and (5) the influence of video games and other media on firearm violence.

The IOM has focused much attention on combating obesity, one of the greatest public health challenges of the 21st century. In the 2012 report *Accelerating Progress in Obesity Prevention: Solving the Weight of the Nation* (2012), the IOM committee called for a comprehensive set of inter-related actions comprising five critical steps: (1) integrating physical activity into people's daily lives, (2) making healthful food and beverage options available everywhere, (3) transforming marketing and messages about nutrition and activity, (4) making schools a gateway to maintaining a healthy weight, and (5) galvanizing employers and health care professionals to support healthy lifestyles. More recently an IOM committee has developed a concise and actionable plan for measuring the success of the policy and environmental strategies recommended in the 2012 report. In *Evaluating Obesity Prevention Efforts: A Plan for Measuring Progress* (2013), the committee offers a guiding framework for systematic planning, implementation, and evaluation of the advancement of obesity prevention efforts.

4. Attend to needs of vulnerable populations

The IOM has focused particular attention on children over the years. The IOM report, *Food Marketing to Children and Youth: Threat or Opportunity?* (2005),

provided a comprehensive scientific review of food marketing influences on the diets and diet-related health of children and youth. In response to the report and the threat of regulatory action, 12 of the nation's largest food and beverage companies voluntarily stopped advertising junk foods during children's TV shows. The Walt Disney Company and the Cartoon Network also prohibited use of their cartoon characters to advertise high calorie low nutritional food to children. In 2006, Disney began to use their characters to begin to promote the consumption of fruits and vegetables proposing more than 250 healthier options by 2009.

More recently, at the request of the Department of Health and Human Services (HHS), the IOM and the NRC updated the IOM's landmark 1993 report *Understanding Child Abuse and Neglect* with a comprehensive assessment of current child abuse and neglect research. *New Directions in Child Abuse and Neglect Research* (2013), concludes that despite the past 20 years of research on child abuse and neglect and increased attention by government and private organizations, child neglect and abuse remain a serious public health problem, and the report recommended an intensive, coordinated research response from the federal government.

Another recent report focused on two especially abhorrent forms of child abuse, the commercial sexual exploitation and sex trafficking of minors. Carried out at the request of the Department of Justice, the study found unsurprisingly that commercial sexual exploitation and sex trafficking of minors are serious problems with immediate and long-term adverse consequences for victims, their families, and society and are not given enough priority in domestic policies. In *Confronting Sexual Exploitation and Sex Trafficking of Minors in the United States* (2013), the committee noted that, despite the egregious nature of these crimes, efforts to prevent, identify, and respond to them are largely under-supported, inefficient, uncoordinated, and unevaluated. The IOM/NRC report offers recommendations to thwart commercial sexual exploitation and sex trafficking of minors in the United States, new legislative approaches, and a research agenda.

The IOM also has a long history of advising the federal government on the safety and health needs of military personnel and their families. One of the most devastating service-related health conditions is traumatic brain injury (TBI), a common outcome of improvised explosive device attacks in Iraq and Afghanistan. The IOM released a study in 2011 about the TBI treatment cognitive rehabilitation therapy (CRT), reporting that although there is some evidence of the value of CRT, there was not enough to develop definitive guidelines about its application. The IOM conducted a follow up workshop

Cognitive Rehabilitation Therapy for Traumatic Brain Injury: Model Study Protocols and Frameworks to Advance the State of the Science to explore what research could best advance the science of CRT and establishing its value in treating service members and veterans with TBI.

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is another condition common among service members; as many as 20% returning from Iraq and Afghanistan may have PTSD. Congress asked the Department of Defense (DOD), in consultation with the Department of Veterans Affairs (VA), to sponsor an IOM study of their PTSD treatment programs and services. *Treatment for Post-traumatic Stress Disorder in Military and Veteran Populations: Initial Assessment* (2012), found that although the DOD and the VA provide an array of prevention, screening, diagnosis, treatment, and rehabilitation options, the programs are not reaching everyone in need. The report called on both departments to ensure timely access to PTSD diagnosis, evidence-based care, including cognitive behavioral therapy. The report also called for better tracking of treatments and outcomes as currently there are insufficient data to evaluate the efficacy of many PTSD-related services.

Like many sectors of society, the military has a long history of alcohol and other drug use, and recent trends are not encouraging. In response, the DOD asked the IOM to assess the prevention, screening, diagnosis, and treatment of substance use disorders for service members and their families. *Substance Use Disorders in the U.S. Armed Forces* (2013) concluded that outdated prevention and treatment approaches, barriers to care, and other policy and structural problems hinder the DOD's ability to reduce substance use disorders among military populations.

The IOM attends to vulnerable civilian populations as well. The 2007 Roundtable on Health Disparities for example, focused on racial and ethnic health disparities as a national problem. The related report, *Challenges and Successes in Reducing Health Disparities – Workshop Summary* (2008), examined the extent and genesis of differences in life expectancy in the U.S. and the implications for programs and policy makers. Another roundtable workshop, summarized in *How Far Have We Come in Reducing Health Disparities – Workshop Summary* (2012), discussed the current status of health disparity moderation and the role of various federal initiatives in any observed reduction.

5. Conduct evaluations that guide current and future programs

Earlier this year, the IOM completed an evaluation of the Clinical and Translational Science Awards (CTSA) Program, which is overseen by the National

Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) at the NIH. The seven-year-old program (launched in 2006) is designed to speed the transfer of basic and clinical research findings into practice. In its report, *The CTSA Program at NIH: Opportunities for Advancing Clinical and Translational Research* (2013), the committee found the CTSA program was advancing clinical and translational research while recommending a number of revisions to improve the program. NCATS released plans to implement the IOM committee's recommendations on the day of the report's issuance, also convening a working group for advice during implementation.

The IOM undertook a state-based evaluation in 2013 of The California Institute for Regenerative Medicine (CIRM). The institute has carried out stem cell research at an ambitious pace since its 2005 inception. CIRM must now transition its scientific program and restructure priorities to effect the conversion of promising stem cell therapies into medicines that can directly benefit patients. *The California Institute for Regenerative Medicine: Science, Governance, and the Pursuit of Cures* (2013) recommended improvements to CIRM's governance structure and scientific program, suggested policies that will better position CIRM to realize the clinical benefits of regenerative medicine and build a sustainable, long-lasting research program. Following the release of the report, CIRM's governing board voted to endorse an organizational framework that incorporates many of the committee's recommendations.

The President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR), an international aid program designed to enable partner countries to deliver HIV services and prevent the spread of HIV/AIDS, was enacted in 2003. With reauthorization in 2008, Congress asked for an IOM review of the initiative's performance and its impact on health in PEPFAR partner countries and to recommend strategies to improve the U.S. government's global response to HIV/AIDS. The comprehensive study, *Evaluation of PEPFAR* (2013), *building on PEPFAR Implementation: Progress and Promise* (2007) concluded that the program has been globally transformative and will help both the US and partner countries to set strategic priorities for HIV/AIDS prevention and services.

The IOM often conducts evaluations for the FDA, most recently on modified risk tobacco products (MRTPs) and the safety of pediatric pharmaceuticals. The Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act of 2009 granted the FDA authority to regulate MRTPs, products that are either designed and/or advertised to reduce the risk of tobacco-related diseases. To do so, the manufacturers must submit scientific evidence that the product potentially reduces the tobacco related harms caused by conventional tobacco

products. At the FDA's behest, the IOM identified the minimum standards for scientific studies that an applicant would need to complete for the FDA to consider permitting marketing of the product. The committee's conclusions and recommendations are compiled in *Scientific Standards for Studies on Modified Risk Tobacco Products* (2012).

The FDA also asked the IOM to review changes in product labeling that resulted from the Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) and the Pediatric Research Equity Act (PREA), as well as the extent biologic therapies have been studied in children and existing incentives to do so. The resulting *Safe and Effective Medicines for Children: Pediatric Studies Conducted Under BPCA and PREA* (2012) led both to the permanent reauthorization of both laws and the inclusion of several provisions consistent with the IOM's recommendations. In addition, by 2016, the FDA is required to report on progress made on the recommendations in the IOM report.

6. Develop standards to protect health

Nutrition standards to improve population health has been the focus of more than 10 IOM studies in the *Dietary Reference Intakes* series, covering topics such as dietary calcium, fiber, and vitamins. The Dietary Reference Intakes (DRIs), developed between 1994 and 2004, are a new approach to nutrient reference standards specifying both adequate and upper nutrient intake levels. The values are used widely by health professionals, including federal nutrition officials who develop policies and programs, the nutrition research community, and dietitians and health practitioners who counsel individuals and groups.

More than two decades after the release of guidelines of appropriate maternal weight gain during pregnancy, a 2009 follow-up report covered the implications of pregnancy weight gain on maternal and newborn health, taking account of the changing population of expectant women. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines* recognizes that maternal weight during the preconception and postnatal periods as well during pregnancy itself affect both mother and infant. The report sets out new weight gain guidelines based on revised Body Mass Index (BMI) categories and includes a recommendation for obese women. In general, as a woman's BMI increases, the recommended weight gain during pregnancy diminishes.

The IOM has conducted studies of the long standing (founded in 1972) Special Supplemental Nutrition Program for Women, Infants, and Children (WIC), one of the largest nutrition programs in the U.S. Prompted by changes in nutrition science, in the demographic served by WIC, as well as increas-

ingly sedentary lifestyles, new dietary patterns, and increased prevalence of obesity and chronic diseases, the U.S. Department of Agriculture (USDA) charged the IOM with evaluating the WIC food packages sent to participants each month. The study committee concluded that fresh fruits, vegetables, and whole grains should be added, and noted substitutions designed to meet the needs of the diverse population served by WIC. It also called for a change in the WIC food packages laying out the alterations and their rationale. As a result of the IOM report, the USDA in 2009 made its first major revision to the WIC food packages since the program's inception in the 1970s.

Another USDA nutrition program evaluated by the IOM is the Supplemental Nutrition Assistance Program (SNAP), the largest nutrition assistance program administered by the USDA, serving more than 46 million low-income Americans per year. The IOM and the NRC were asked to outline the data and analyses needed to support an evidence-based assessment of SNAP allotment adequacy. In *Supplemental Nutrition Assistance Program: Examining the Evidence to Define Benefit Adequacy* (2013), the committee recommends individual, household, and environmental factors and program characteristics that USDA should consider in defining the adequacy of SNAP allotments and ways to approach monitoring the ability of participants to meet program goals with their allotment.

At the request of the USDA, the IOM also studied The National School Lunch Program, which provided lunch to more than 30.5 million children in 2007 alone. The 2009 report *School Meals: Building Blocks for Healthy Children* recommends increasing the amount and variety of fruits, vegetables, and whole grains; setting minimum and maximum levels of calories; and reducing saturated fat and sodium. As a result, the Healthy, Hunger-Free Kids Act of 2010 included new requirements for school breakfasts and lunches based on the IOM's recommendations. Beginning in July 2012, meals served in schools included fruits and vegetables, more whole grains, fat-free or low-fat milk, and less saturated or trans fat, and sodium. The meals also followed the IOM's guidelines for calorie minima and maxima based on children's ages, changes that make school meals healthier for the first time in more than 15 years.

In the Medicare Improvement for Patients and Providers Act of 2008, Congress directed the IOM to develop standards for systematic review of medical and surgical health intervention. The resulting report, *Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews* (2011), outlines standards to enable objective, transparent, and scientifically valid systematic reviews. Congress simultaneously asked the IOM to study best methods for

clinical practice guideline development, and this led to the set of eight standards presented in *Clinical Practice Guidelines We Can Trust* (2011).

A recent series of IOM studies focuses on public health care crisis standards with a view to the fair and equitable allocation of limited resources in the event of a disaster. The most recent report, *Crisis Standards of Care: A Toolkit for Indicators and Triggers* (2013), provides practical advice, grounded in local conditions, to transition from pre-disaster standards to crisis standards of care and back again. In response, the HHS launched the Communities of Interest for Crisis Standards of Care and the Allocation of Scarce Resources website featuring the IOM reports and Preparedness Forum's workshop series.

7. Foster innovative approaches to improve health and health care

The IOM assessed the need for new vaccine development in the mid-1980s and in the 1990s, producing a list of priorities based on the burden of disease and the state of technology. To update these analyses, and in a break from the traditional report model, the IOM recently undertook a pioneering, multi-phase development of a vaccine prioritization software tool that utilizes decision science and modeling to inform choices among potential candidates for vaccine development. The phase one report, *Ranking Vaccines: A Prioritization Framework* (2012) describes a decision-support model and the blueprint of software followed by *Ranking Vaccines: A Prioritization Software Tool – Phase II: Prototype of a Decision-Support System* (2013) presenting the SMART Vaccines (Strategic Multi-Attribute Ranking Tool for Vaccines) version 1.0 software taking into account relevant demographic, economic, scientific, and business considerations.

Another innovative IOM report, *Saving Lives, Buying Time: Economics of Malaria Drugs in an Age of Resistance* (2004), presented a plan for making effective anti-malarial drugs widely accessible, recommending that within five years of its release, international organizations and world leaders should pledge \$300 to \$500 million annually to a global subsidy making new combination malaria treatments available for ten cents per treatment course. As a result, an international partnership called Affordable Medicines Facility for Malaria was established in 2009 to heavily subsidize the anti-malarial drug market reducing treatment costs from \$4 to less than 40 cents.

In response to increasing obesity rates, the IOM collaborated with HBO documentaries to develop *The Weight of the Nation* campaign, including a four-part documentary film focusing on the effects of the obesity epidemic. In addition, IOM and HBO developed a series of three short films *Weight of the*

Nation for Kids to combat childhood obesity. The IOM also worked with Scholastic, the largest publisher of children's literature, to create *Victor's Garden*, a children's book that helps educate elementary school students and their parents about healthy eating and the importance of physical activity.

Another new mechanism for outreach developed by the IOM is the innovation collaborative, part of a roundtable or forum convening key stakeholders in cooperative activities to advance health. The IOM's Roundtable on *Value and Science-Driven Health Care* convenes six innovation collaboratives to foster a continuously learning health system and to accelerate progress on results of relevant IOM reports. The innovation collaboratives currently support activities in six overlapping and complementary areas: best practices, clinical effectiveness research, digital learning, evidence communication, systems approaches for health, and value incentives.

8. Design blueprints to meet health needs

The classic IOM report *To Err Is Human: Building a Safer Health System* (2000) estimated that tens of thousands of American die every year due to errors in medical care. The report stressed a systems approach, aiming not at the potential delivery of safe care as much as making it virtually impossible for errors to occur. The companion *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century* (2001) outlined six core dimensions of quality – care should be safe, effective, patient-centered, timely, efficient, and equitable – that have set the standard for health care quality improvement ever since. Dozens of follow-up IOM reports and innumerable studies elsewhere have amplified and applied the key messages on safety and quality to many aspects of health care.

More recently, IOM widened its frame to include enhancing value, that is, attaining higher quality and better outcomes for the cost of care. This goal animates the work of IOM's Roundtable on *Science-and Value-driven Health Care*. In a recent IOM report, *Best Care at Lower Cost: The Path to Continuously Learning Health Care in America*, the committee set forth a blueprint for achieving higher value in health care while accounting for the increasing complexity of care, engaging and empowering patients, utilizing the power of information technology, encouraging a culture of learning, and aligning incentives with superior outcomes at lower cost by eliminating waste and relying on interventions that improve health.

In summary, in these manifold ways, the Institute of Medicine serves the high purpose expressed in the original charter of the National Academy of Sciences – to utilize science and evidence to guide the nation toward more

sound choices. The work of the Institute of Medicine to improve health validates the wisdom of the original concept to convert scientific understanding and careful analysis into policy and action. The Institute of Medicine and the National Academy of Sciences, together with the National Academy of Engineering and the National Research Council, exemplify the power of an idea to bring ideas to power.

Dr. Harvey V. Fineberg

Harvey V. Fineberg is past President of the Institute of Medicine (2002-2014). He served as Provost of Harvard University from 1997 to 2001, following thirteen years as Dean of the Harvard School of Public Health. He has devoted most of his academic career to the fields of health policy and medical decision-making. His past research has focused on the process of policy development and implementation, assessment of medical technology, evaluation and use of vaccines, and dissemination of medical innovations.

Dr. Fineberg helped found and served as president of the Society for Medical Decision Making and has been a consultant to the World Health Organization. At the Institute of Medicine, he has chaired and served on a number of panels dealing with health policy issues, ranging from HIV/AIDS to new medical technology. He also served as a member of the Public Health Council of Massachusetts (1976-1979), as chairman of the Health Care Technology Study Section of the National Center for Health Services Research (1982-1985), and as president of the Association of Schools of Public Health (1995-1996).

Dr. Fineberg is co-author of the books *Clinical Decision Analysis*, *Innovators in Physician Education*, and *The Epidemic that Never Was*, the latter an analysis of the controversial federal immunization program against swine flu in 1976. He has co-edited several books on such diverse topics as AIDS prevention, vaccine safety, and understanding risk in society. He has also authored numerous articles published in professional journals. Dr. Fineberg is the recipient of several honorary degrees and the Stephen Smith Medal for Distinguished Contributions in Public Health from the New York Academy of Medicine. He earned his bachelor's and doctoral degrees from Harvard University.

He was appointed Gordon and Betty Moore Foundation President on January 1, 2015.

Lecture 9

**A SCIENTIST'S JOURNEY
FROM BASIC RESEARCH
TO SENIOR ACADEMIC
LEADERSHIP**

LAP-CHEE TSUI

I wish to begin by thanking the Friends of CIHR for choosing me for the prestigious Henry G Friesen International Prize in Health Research. I am extremely honoured by this recognition, which is putting me in deeper association with Henry Friesen and in the same league as those previous award winners who contributed so significantly to health research, not just in Canada but globally.

My association with Henry Friesen

I have known Henry for 25 years, from the time he let me serve on the Medical Research Council, to the time he invited me to chair the Canadian Genome Research Task Force, until now.

Although MRC had decided to fund genomic research as a one-off programme called the *Canadian Genomic Analysis and Technology*, under the leadership of Ron Worton, it was clear that we would need additional funding from the Federal Government to maintain, and capture the benefit from the outstanding momentum that Canadian scientists already demonstrated in disease gene research and the ethical, legal, and social issues of genomics.

It is obviously impossible for me to recount all the details of what we did to get Genome Canada off the ground, the story would not be complete without mentioning the contributions from several key individuals, namely, Bartha Knoppers, Tom Hudson, and the late Michael Smith, for their scientific wisdom in genomic research, Marc Lepage, who knew how to push buttons on Parliament Hill, and Arthur Carty, who was the President of the National Research Council to co-chair the Interim Board, and Martin Godbout, as the interim Executive Director of Genome Canada.

Genome Canada was established in 2000, with Henry as the inaugural president and then 5, now 6, genome centres across the country, covering research areas from agriculture to energy, environment, fisheries, forestry, health, and mining. totalling \$2 billion invested under the co-funding model from the federal and provincial governments as well as the private sectors, funding large scale research projects across the life and natural sciences.

All these are due to the foresight of Henry and his hard work behind the scene. I simply have the fortune to have rubbed off some accolades from the giant.

My early days

I am the oldest of 5 children in the family. My parents were natives of Hang-

zhou. Both of their families were affluent but they did not inherit any of the wealth because of the arrival of the communist regime in China. I was born in Shanghai but soon relocated with my parents to Hong Kong. My father relied very much on assistance from his friends who migrated to Hong Kong before him. Since he never had a stable job, with stable income, he had difficulties in paying our school fees. I remember that more than one time my high school teacher had to lend me money to pay for the monthly fees so that I would not get deregistered from the government-run public school. Ironically, my siblings went to church-run private schools but got tuition waiver one way or another by their respective school principals. I am forever grateful to the teacher who helped me finish high school. Although my father always managed to pay my teacher before the end of the month, it was his quiet deed that impressed me most and that I remembered.

I am also grateful that my parents had stressed the importance of education throughout our upbringing.

I have a rather curious mind and sufficient persistence as my virtue. I also believe that I am a good learner; unfortunately, academic assessments in Hong Kong, even up to these days, are primarily memorization-based. For some reason, I just could not regurgitate the teachers' notes or the textbook chapters for the examinations. So I did not get good grades in school.

My first taste of biomedical research

Although playing with gadgets and experimenting with nature occupied much of my past time while I was a child, my first taste of research was in the third year of my study at the Chinese University of Hong Kong. A teacher in Biology, K.K. Mark, let me work in his laboratory on some experiment with bacterial lambda phage and later, I did my Master's dissertation work with him.

As fate had it, a professor from University of Pittsburgh, Chien Ho, came to give a series of seminars at the Chinese University in the summer of 1974. I was one of the graduate students who had a chance to speak to him about future plans. I guess my work impressed him so much that he immediately recommended me to Roger Hendrix who just joined Pitt earlier. Roger also worked on lambda!

I left Hong Kong in the autumn of 1974 to pursue my PhD at Pitt. When the plane took off from the old Kai Tak Airport, I had no idea what life would be after that.

My days in Pittsburgh

My project(s) involved the assembly of lambda phage particles (or *lambda morphogenesis*, in Roger's elegant language). I was supposed to purify and study certain subunits of the head capsid but was having problems. So Roger got me to work on something else to occupy my spare time, which would be otherwise spent in the soccer pitch or on the volleyball court. My new assignment was to screen for a recombinant phage, which could grow in a mutant host bacterial strain, by genetic complementation.

Without getting into the technical details, let me say that it was an extremely easy task leading to a PNAS paper! That was my second peer-reviewed, academic publication but my first gene cloning paper – cloning of the *Escherichia coli groE* gene.

My greatest contribution to the *groE* biology was, however, not what was described in this paper, the cloning of the gene and identification of its protein, but rather its 3-dimensional structure. It was something that occurred in Roger's office.

I remember vividly that it was a Sunday morning. He showed me some electron micrographs that he just took for the *groE* protein. He also showed me how he arrived at the conclusion that this molecule had a 6-fold symmetry along its axis.

I must say that Roger's image-enhancement technique was very primitive at the time. Given my love for pretty things and designs, I think I have a natural instinct in spotting symmetry and handedness in structures. In fact, geometry was my favorite high school subject and architecture was once my dream career!

To cut a long story short, I immediately recognized *groE* to be a structure with a seven-fold symmetry! Apparently, Roger considered seven-fold symmetry as something exceptionally novel because I remember he later put up a list by his door listing all the other things with 'seven' in them, including 'Seven Brides for Seven Brothers', the 'Snow White and the Seven Dwarves', etc.

Neither of us knew that the human counterpart (homolog) of *GroE* protein would turn out to be highly essential in the biosynthesis of the protein (CFTR) that is central to cystic fibrosis, the disease that I devoted over 20 years of my youth later. This story speaks to the importance of basic research in biomedicine. In the end, my thesis work was considered meritorious enough for me to obtain a PhD degree from Pitt in Spring of 1979.

My short stay in Tennessee

After studying lambda phage for almost seven years, I thought I should move into an area that would allow me to contribute to human health. So, for my first postdoctoral training, I chose to study cancer. It was thought to be genetic. Although this presumption was correct, it became apparent to me that the viral model in mice was not applicable to humans. My wife said that I wasted 20 months. To me, it was not a total loss, because I learned a great deal of animal cell culture and recombinant DNA techniques, which later became the foundation of my research on cystic fibrosis.

My daring move into cystic fibrosis research

I arrived at work in the Department of Genetics, the Hospital for Sick Children, on Monday, 5 January. My second postdoctoral fellowship was spent with Manuel Buchwald and Jack Riordan. The project was to identify the basic defect in cystic fibrosis, which was characterized as a recessive genetic disorder associated with obstructive lung disease, pancreatic insufficiency and elevated sweat electrolytes.

Parenthetically, it may be of interest to note that Manuel was a former lambda biologist. Later I discovered that many famous biologists worked with lambda at some point in their career! In Manuel's lab, I was given a great deal of freedom to develop my own research program and explore different ways.

After trying a number of different ways, the particular approach that caught our attention was the use of polymorphic DNA markers to identify the location of a particular disease gene by genetic linkage. The idea was based on the assumption of having a set of 150-200 DNA markers evenly spaced throughout the human genome such that by systematically testing for linkage between each of these markers and the disease trait in families with CF, we would be able to find one such marker located sufficiently close to the disease locus. Based on the rough gene location defined by linkage, we would then proceed to isolate that gene.

The exact methodology was not well defined because no one had really done it before. The biggest problem, however, was that the DNA markers were not ready. Nevertheless, the approach (later coined by Francis Collin as *Positional Cloning*) was sound because it combined classical principles in human genetics and techniques in molecular biology.

With the CF gene mapping studies on the way, I was appointed as an independent Scientist at SickKids. Although many people, including Lou Siminovitch (the Geneticist-in-Chief who hired me), were highly skeptical, I was able to get my first grant from the Canadian Cystic Fibrosis Foundation.

In fact, Cathleen Morrison, the Executive Director of the Foundation and, later, a good friend of mine, told me that the grant review panel could not really assess my proposal at that time as nobody understood what gene mapping was all about but they decided to take a chance on this novel method. This, however, gave the Foundation the right to claim years later that they had made the best decision ever in their history!

The first breakthrough

Our first hint of success came in 1985 when we detected a linkage to the disease trait in family studies using a single anonymous DNA marker provided to us by a company, *Collaborative Research*.

There were quite a lot of interesting stories behind the gene mapping work, however. Both *Science* and *Nature* magazines ran editorials and special reports on our work. To cut a long story short, the location of the elusive CF gene locus was narrowed down to a small region on chromosome 7, of about 1.5 centiMorgan (or roughly 1.5 million base-pairs in size), defined by a pair of flanking DNA markers, in an extremely short period of time, even before our first paper came out in publication!

The initial finding from my laboratory was by itself a surprise to many human geneticists, because I was a newcomer into the field of linkage analysis, without knowing the existence of computer programs that could perform all the difficult computations. It turned out that most human geneticists just got the calculation done by computer programs and even the journal editors enforced the tradition! I am glad, however, that I derived the LOD (log of odds) score by the first principle because it helped me understand the limitation of the methodology and generate new ideas in genetic analysis. The work won me an unscheduled slot to present at the Annual meeting of the American Society of Human Genetics (ASHG), which took place in Salt Lake City, Utah, on October 10, 1985. I must not forget to acknowledge all the CF clinics in Canada, the patients and their family members who participated in our gene mapping work.

The big discovery

It eventually took us 4 more years to find the CF gene. The cloning of the CF gene was obviously full of sweat and tears. Two individuals in my lab deserved the most credit; they are my postdoctoral fellows, Johanna Rommens and Batsheva Kerem. Also, as many of you know, the work was greatly assisted by a then elegant technique called 'chromosome jumping' invented by Francis Collins at the University of Michigan. I should say that we were

pioneers of quite a number of different techniques at that time, however, most of these are now only described in history books.

I should also mention Jack Riordan's role in the gene cloning. It was the sweat gland cDNA libraries made in Jack's lab that provided both the first bit of the CFTR gene and the first CF mutation! He also provided tremendous insight into the possible function of the CFTR protein on the basis of its primary sequence. That was why I argued with Francis that Jack deserved the first authorship of one of the three articles reporting the gene cloning work.

There were three consecutive articles in a single issue of the *Science* magazine, and, our work was later given the honor as "*the most refreshing scientific development of 1989*".

Just like our linkage report, I got a special slot for an unscheduled presentation of our work at the Annual meeting of the ASHG for the second time, and that was in Baltimore, on 13 November 1989, a little over 2 months after our 3-part report appeared in *Science* on 8 September. Our work was also hailed in Maclean's Honor Roll as "*discoveries of hope at the heart of human life*" in the same year. Proponents of the Human Genome Project, such as James Watson, used our work to argue for the importance of obtaining a set of human reference sequences for disease gene isolation studies.

Years later, when I read what Bronya Keats and Terry Hassold wrote in their "Recollections from 60 ASHG Meetings" (in *American Journal of Human Genetics* 87: 580-92, 2010), I felt pretty good.

"The one presentation that is truly memorable to almost everybody was given by Lap-Chee Tsui and Collins in Baltimore in 1989 (ASHG40): it was their report of the cloning of the cystic fibrosis (CF) gene. Judy Hall, [a Canadian and] the 1989 Program Chair, remembers it well: "I was on sabbatical in Oxford, and I remember getting a phone call from Ron Worton [another Canadian and head of the Department of Genetics] saying the CF gene had been sequenced, and could that be slipped into the program—of course we had to do so, but what a new concept! Late-breaking reports!"

Harry Orr recalls his excitement after hearing the presentation: "This gave gene hunters reason to think we could be successful and kicked off one of the golden ages of human genetics." And Bob Nussbaum (President 2004) relates, "I remember the audience got to its feet as if it were a single organism and applauded—everyone was giddy with the realization that the vision of gene mapping had come to fruition, we really could use disease gene mapping to find genes that had been such elusive and frustrating quarries for so many years."

Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

Identification of the disease gene was, however, only the first step. Figuring out the function of the encoded gene product would be a new challenge. Although previous studies from many laboratories had shown that the basic problem in this disorder was most likely due to a defect in an inability to respond to cAMP-mediated transportation of chloride ions across the apical membrane of secretory epithelia, we had no idea if the gene we were looking at was one encoding a chloride channel or a protein that could regulate a cAMP-mediated chloride channel. Therefore, we had no choice but to give it a rather tentative name – *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR).

I am glad we did that because CFTR was shown to have more function than just a cAMP-regulated chloride channel. Talking about chloride, I guess one may not be able to make a link between the putative CFTR function and what I said about the patients. Actually, chloride came into CF in a very interesting way. Although there was an old saying that if a baby tasted salty when kissed, he/she would die before his/her second birthday, the link between chloride and CF was generally credited to Dr. Paul di Sant'Agnese, who described CF patients to have elevated salt in their sweat after he observed that babies with CF were at special risk during a heatwave attacked New York City in 1949.

Interestingly, sweat test is still commonly used in CF diagnosis today. The story would not be complete, however, if I do not mention another of Paul's work – that is, Paul Quinton, who is a CF patient himself. Paul performed a skin biopsy on himself to use his own sweat glands to make the first demonstration that the chloride channel defect in the reabsorptive portion of CF sweat ducts. He is, may I say, everyone's hero!

CF genetics after CF gene cloning

After the CF gene identification, the field in CF research opened up, with many biochemists and electrophysiologists racing to find out exactly what CFTR could do, molecular biologists were busy trying to create animal models, and some were investing in gene therapy.

My laboratory, however, made a conscientious decision to stay in the area of genetics. We set out to look for additional mutations in the gene and we soon discovered that there were well over a thousand (now >1,900) CF mutations – great for the biochemists who tried to map out the functional domains of the protein but somewhat a nightmare for those who tried to develop simple DNA tests for CF.

In order to tabulate all the CF mutations and help to coordinate the efforts

of many laboratories around the world, I introduced two practices: first, a systematic nomenclature for mutations (instead of using the investigator's name or city of the patient, as was commonly done in the past) and the second, a common data repository prior to publication. These two very important contributions to human genetics later became standards in genetic disease studies. I must say they were not based on long and careful planning but rather, just common sense.

Next, when genetic diagnosis and DNA testing were becoming widely available, an obvious question came as to whether one could establish a prognosis for the patients on the basis of the CFTR mutations. Looking at the different types of mutations in the CFTR gene and the molecular defects resulting from the mutations, I thought of a simple way to classify the different CFTR mutations into 5 classes:

(I) The gene defect does not allow complete synthesis of the CFTR product; this class includes all the non-sense and frameshift and most of the splice site mutations.

(II) The mutant protein is made but not processed properly, resulting in degradation of the mis-folded CFTR; the most common mutation, F508del belongs to this class.

(III) The mutant protein is made and processed properly, but failed to respond to CAMP stimulation.

(IV) This class of mutant produces a CFTR protein which has an altered conductance; and

(V) These mutants produce an reduced amounts of CFTR protein, which could be entirely normal.

It is logical for me, therefore, to predict that patients who have one or two copies of Class IV or V mutant CFTR alleles would have a milder form of the disease.

It is also of interest to note that G551D, a Class III CFTR mutation, can be treated with the first effective small-molecule drug, Kalydeco.

The above predictions were corroborated by patient studies, which showed that CF patients who have 2 copies of Class I to III mutant genes are associated with pancreatic insufficiency, a more severe form of CF, whereas patients with one or two copies of Class IV or V mutant alleles are pancreatic sufficient, a relatively milder form of CF.

This Genotype-Phenotype Correlation has allowed CF clinics to have better treatment regimes for the Pancreatic Insufficient and Pancreatic Suf-

ficient patients. Further studies show that, however, certain patients with male infertility and pancreatitis carry atypical mutations in their *CFTR* gene. Since these patients do not have typical CF disease, they become the gray zone between normal individuals and CF patients. However, since there are some 1,900 *CFTR* mutations, for many of which the corresponding molecular defects are not easy to guess, they have made the CF diagnosis difficult. Furthermore, mutations in *CFTR* may cause diseases other than CF.

At the same time, we began to notice that CF disease could vary among patients with the same *CFTR* mutations, even among siblings in the same family. This prompted us to raise the hypothesis that additional genetic factors and the environment could contribute to the severity of CF disease presentation.

A possibility to test this hypothesis emerged when one of my graduate students, Richard Rozmahel, who was trying to generate a mouse model for CF, began to notice that CF mice could display different severity of disease depending on their genetic background (although CF mice did not show all the symptoms as in CF patients). Using different strains of mice, Rick and others were able to map some of the modifier genes in mice. We also started to do the same study with CF patients. It was our hope that, through studying those patients with less severe disease (and identification of the modifier genes), we could perhaps one day find other ways to treat CF.

Effective treatment for CF

Kalydeco is the first oral medication approved by US FDA 2 years ago for treatment of patients with the G551D mutation, which could account for 4-5% of the CF patient population. Although this is only a small fraction of patients and the drug is rather expensive, it is the first time that a drug is available to reverse the basic defect in CF, instead of treating the symptoms of the disease. I am sure more drugs will be forthcoming.

In the mean time, while genetic diagnosis and DNA testing are already in wide application, we have gained a vast amount of knowledge about the disease and *CFTR*. The traditional medicines, such as those for restoring airway surface fluid, mucus alteration, anti-inflammatory, anti-infection and nutrition for CF patients are also much improved.

At this 25th anniversary of the identification of the CF gene, I am happy to look back and say 'that was a pretty good piece of work', but there is much still to be done.

My other proud contributions to biomedical research

Besides my work in CF, I am actually quite fond of several other pieces of work done in my laboratory. They were my students' projects. Even though they did not work on any of the CF gene identification work, they were part of my big family. They provided quite a lot of intellectual stimulation in our group meetings.

Due to page limitations, I am not going to describe their work here today, except for one – the genomics of human chromosome 7.

Chromosome 7 mapping

My laboratory's involvement in the human chromosome 7 mapping was by necessity at the beginning, because we were taking a saturation mapping approach to get closer to the CF gene from a region of 1.5 million base pairs defined by two flanking genetic markers. We also had a large amount of resources poised for further studies of this chromosome at the initial phase of the Human Genome Project, where mapping of clones and collection of mapping reagents, namely, DNA fragments, large and small, were required. Steve Scherer came to my laboratory and started, at that time, to coordinate this effort. He was a first year graduate student, then, I must add. Clearly, he was ahead of many people because he knew he was making a serious investment here.

At the launch of the Human Genome Sequencing Project, therefore, Steve already had a head start on chromosome 7 mapping, sequencing and annotation work, as well as collaborating with other groups in the identification of genes for other diseases, in a major way. Instead of chasing for disease genes, we were able to pick and choose some of the genes and regions on this chromosome to study their involvement in human diseases. I called this strategy *disease trapping* (instead of gene hunting). The laboratory, with Steve becoming more mature, became very productive, because we had recruited many independent and very capable fellows and students to work on a large number of diseases mapped to chromosome 7.

As often happens with success and age, I became more and more detached from the laboratory data and I began to run out of first-hand stories to tell. I was more involved with laboratory management rather than dealing with primary data. Gradually, I was only presented with digested data and well-drawn out conclusions.

In other words, much of the fun in doing science was taken away from me.

From research to management

More and more, I became involved in administrative work in the Hospital and other community services. In 1996, when Ron Worton retired as Genetics-in-Chief at the Hospital, I was selected to fill his place. Internationally, I was invited to chair the Biology and Medicine Panel of the Research Grants Council in Hong Kong. I was appointed a member of the Council of Human Genome Organisation (HUGO) since 1995 and, elected to be its President in 2000.

All the management work also made me think about problems at a higher level. They primed me well to move from part-time academic administration to full-time university management.

Moving back to Hong Kong

I forgot exactly when the search firm representing The University of Hong Kong (HKU) approached me because there were several other enquiries around the same time. They were all looking for candidates for university presidents or vice-chancellors in different parts of the world, including Hong Kong, and asked me to send copies of my curriculum vitae for their reference. I was actually quite intrigued by the idea of returning to Hong Kong at that time, particularly to serve the oldest university in the region. I must say, however, HKU was not the first to approach me and I was not the first they approached.

There is no secret in academia.

It was twelve years ago, almost exactly, because I left Toronto in September 2002 to serve as the 14th Vice Chancellor and President of the University of Hong Kong. I was at the post for 11 years and 7 months. The period represented another dramatic period of my life.

I could go on for hours about what I had done at HKU, particularly since it was once ranked the 18th among the Top 200 Universities in the World a few years after I assumed the leadership. I also had the fortune to lead the celebration of the university's centenary. But, I think it may be wise for me to highlight just one or two things that I felt crucial to my tenure there.

Obviously, it is a necessary exercise for all modern organizations, including universities, to set priorities, distribute resources, etc., but it is hard to believe that there was never any strategic planning exercise at HKU before my arrival in 2002; so my first 5-year plan was the first-ever exercise for the university. Enhancing academic excellence, raising global presence and visibility, partnering with society and serving the community, and, developing

and supporting ‘The University Family’ seemed to be rather straightforward but it was not easy to come up with these initiatives.

First of all, they were not just due to the wisdom of the senior management team. It involved input from our faculty and staff, students, alumni and friends. We just built the consensus and then let the Faculties and Schools set their individual goals in their annual development plans according to the broad areas.

The most important strategy on the list, in my opinion, however, is: developing and supporting ‘The University Family’ because I believe it was probably the most effective way to capture the imagination of our staff, alumni and the general public, to improve communication, to work together, instead of against each other, and, to bring in support and donations, to raise the university to a new level.

I must say that I learned a great deal during my tenure at HKU. Instead of telling you all the details here, please let me share with you what I delivered at the last general Congregation there, as my one last thought of the day:

I am not sure if there is a perfect way to run a university but I would describe the organization chart of a university in the form of a picture. It is different from that in the commercial sector where the board and management on the top generally decide on strategic plans, which are then implemented at the lower levels. When we look at a picture of say a landscape, you normally find objects (like people, animals and flowers) at the front of the scene positioned in the lower part of the picture; and the back of the scene normally appears at the upper part of the picture.

As heads of universities, we should always know where our foreground is. We must provide the best environment possible, for our students to learn, our staff to excel and, for everyone else in the foreground to flourish and contribute to society. Heads of universities can be most effective if they regard their role as the background of the organization. Of course, in a good picture, there is perfect harmony between the foreground and the background.

Concluding remarks

For the students and trainees in the audience, I hope I did not bore you with such details of my very old work, but have given you some encouragement to your study and something useful for your career planning. To prepare for the unexpected and be ready to discover something new everyday – this was what I always told the students in my lab; and this was what I learned in the past forty-odd years since I chose research as my career in the first instance.

For policy makers in the audience, I hope you appreciate the importance of basic scientific research and that research outcomes are not always predictable. With the peer-review system that scientists developed, our quality of work is actually self-governed. Although innovations in science and technology are fundamental to a country's competitiveness in new knowledge economy, neither the governments nor taxpayers should expect immediate return for their investment. They should have a long-term view on sustainable development and a balanced approach to basic research and applied research.

Some say that we scientists always look for work to do. That is true because we are basically curious people who want to find out more about nature and the rules of nature. Unfortunately, it is more and more difficult to pursue research as a career because we are competing at the forefront of knowledge and funding is tight.

I would always remind myself about my strengths and limitations, and, try my best to make up for my weaknesses. In addition, research has become an interdisciplinary enterprise; that means teamwork and collaboration are key to success.

There is, however, so much to explore in biological sciences. Many biological mechanisms do not seem to follow previous rules. It is simply because we have not yet discovered all the rules and I think that we are only dealing with exceptions or, at best, representative examples most of the time. There is still plenty for us to explore, many rules for us to discover, and many exceptions for us to face.

That makes the study of biology interesting and rewarding.

And, therefore, if you can stay in science, don't get into management unless you are really ready to do so.

Thank you so much for giving me this honour and for allowing me to share my stories with you. I must also thank all those people who helped me along the way.

Dr. Lap-Chee Tsui

Dr. Tsui has had a distinguished academic career with major discoveries in Genetics and Genomics. He identified the Cystic Fibrosis gene in the late 1980s and in further studies of the human genome, characterized chromosome 7. He contributed significantly to fighting the SARS coronavirus in 2003 and led the Hong Kong consortium in the international effort in completing the first comprehensive catalogue of the human genetic evaluations. Dr. Aubie Angel, President of Friends of CIHR, notes that "Dr. Tsui has brought

international recognition to Canadian strength in Human Genetics". He has trained a cadre of scientific investigators who are part of the next wave of Canadian scientific leadership. He maintains close ties with the Canadian genomics community as Emeritus University Professor, University of Toronto, and Adjunct Scientist, Hospital for Sick Children, Research Institute.

Dr. Tsui has made significant policy and government contributions early on with the Medical Research Council of Canada and the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). He was instrumental in the establishment of Genome Canada in its earlier phase and served as Co-Chair of the interim Board. Noteworthy is his leadership in organizations such as the Human Genome Project (HUGO) and his presidency in the University of Hong Kong, a position he took up in 2002. Here he led efforts to open scientific linkages to China through active collaborations with mainland institutions.

Born in Shanghai and raised in Hong Kong, Professor Tsui received his Bachelors degrees from the Chinese University of Hong Kong and his PhD from the University of Pittsburgh in 1979. He joined the Department of Genetics at the Hospital for Sick Children in Toronto in 1983, where his work led to the identification of the defective gene that causes Cystic Fibrosis. He has 300 peer-reviewed scientific publications and 65 invited book chapters. Dr. Tsui is the recipient of many national and international prizes, is a Fellow of the Royal Society of Canada, Foreign Associate of the National Academy of Sciences USA, the Gairdner International Award and a Laureate of the Canadian Medical Hall of Fame. He received the Order of Canada and the Order of Ontario.

He was appointed Dean of ZJU Qiushi Institute of Higher Education in January 2015.

Avant-propos

Le Prix international Henry G. Friesen de la recherche en santé a été établi par les Amis des IRSC en 2005 en reconnaissance de l'apport remarquable du D^r Friesen à la recherche en santé et à l'élaboration des politiques en matière de santé au Canada. Le D^r Friesen, distingué professeur d'université, Université du Manitoba, est connu pour deux grandes réalisations. Il a tout d'abord découvert l'hormone prolactine, nécessaire à la reproduction normale. De plus, c'est à lui qu'on doit la création du plus important organe de recherche en santé du Canada: les Instituts de recherche en santé du Canada (irsc).

L'objectif fondamental du programme des prix Friesen est de relever le niveau de discours dans la collectivité en général quant au rôle de la recherche en sciences de la santé dans notre bien-être économique et social. Ce prix est remis chaque année à un leader chevronné en politique des sciences et de la santé, de calibre international, qui fait un exposé sur l'avancement de la recherche en santé et son apport évolutif à la société. Les lauréats du prix prononcent des discours publics et entreprennent des visites de grands centres universitaires dans tout le Canada. Cela se fait en partenariat avec cbc Radio One qui diffuse à l'émission *Ideas* les entrevues détaillées des lauréats du prix Friesen afin d'atteindre un public plus vaste et d'assurer que leurs intuitions visionnaires parviennent à un auditoire national. Les gagnants du prix sont censés préparer un manuscrit destiné à la publication et fondé sur leur exposé au forum public. Ces manuscrits sont une reproduction fidèle des conférences et une expression permanente de la pensée et des perspectives actuelles; ils sont publiés sous le titre série de conférences du Prix Friesen.

Le volume 4 contient la 8^e conférence du Prix Friesen du D^r Harvey V. Fineberg (lauréat du Prix Friesen 2013) et la 9^e conférence du Prix Friesen du D^r Lap-Chee Tsui (lauréat du Prix Friesen 2014).

Le D^r Fineberg, visionnaire de calibre international en matière de soins de santé, a guidé l'Institute of Medicine et la National Academy of Sciences qui produisent chaque année de 60 à 70 études approfondies sur les méthodes d'hygiène publique, les soins médicaux, la formation médicale et les politiques en matière de santé. Ces rapports guident de nombreux organismes de l'État, et d'autres secteurs, et sont connus pour leur clarté, leur objectivité,

leur bien-fondé et leur impact important. Dans son article, le Dr Fineberg traite de l'origine de la National Academy of Science (NAS) américaine et de sa mise sur pied par le Président Abraham Lincoln, ainsi que de la manière dont elle a donné naissance à divers autres organismes, dont l'Institute of Medicine, et dont elle sert la société en la conseillant et en améliorant la santé.

Le deuxième article, écrit par le D^r Lap-Chee Tsui, codécouvreur du gène de la fibrose kystique, raconte le cheminement éducatif personnel qui a amené ce chercheur en sciences fondamentales à mettre au point des traitements efficaces précis de la fibrose kystique, puis à accepter des responsabilités de haut rang à titre d'universitaire et de dirigeant comme vice-chancelier et recteur de l'Université de Hong Kong (HKU).

Le compte rendu détaillé de la découverte du gène de la fibrose kystique par le D^r Tsui est l'histoire fascinante de l'application précoce de la science génomique à repérer le défaut moléculaire, ce qui a amené la mise au point de médicaments d'importance vitale.

Le volume 1 de cette série regroupe les conférences du D^r Joseph B. Martin, lauréat du premier Prix Friesen (2006), soit « Maladies du cerveau: Des politiques de recherche en santé dans l'intérêt public » et du D^r John R. Evans (lauréat du Prix Friesen 2007), soit « L'horizon infini de la recherche en santé : Le Canada, est-il visible? ».

Le volume 2 des conférences du Prix Friesen contient trois articles que l'on peut consulter en ligne à : www.fcibr.ca. La conférence du D^r John Bell, Professeur Regius de médecine à l'Université d'Oxford, s'intitule « Optimiser les traitements en redéfinissant les maladies humaines par la génétique ». Le D^r Bell, lauréat du Prix Friesen 2009, a prononcé sa conférence à Ottawa le 22 septembre 2009.

La quatrième conférence du Prix Friesen est celle que la D^{re} Shirley M. Tilghman (lauréate du Prix Friesen 2010), rectrice de l'Université de Princeton, a prononcée le 29 septembre 2010 à l'Université d'Ottawa. Elle avait pour titre « La science et l'entreprise à titre de bien collectif : le rôle des universités ». La D^{re} Tilghman a prononcé sa conférence plénière « Comblé le fossé entre les sexes en sciences et en technologie » à l'Université Queen's, son alma mater, le 1^{er} octobre 2010. Lors de son passage dans cet établissement, la rectrice Tilghman décrit le rôle central des universités dans la promotion des progrès sociaux qui découlent des connaissances nouvelles. Elle énonce en outre des arguments irréfutables favorisant l'élargissement du rôle des femmes dans la recherche scientifique et décrit certains obstacles qu'il faudra vaincre. L'éclairage qu'elle jette sur les besoins et intérêts

uniques des femmes dans la société est particulièrement pertinent dans le monde d'aujourd'hui.

Le volume 3 de cette série contient la sixième conférence du Prix Friesen, du D^r Victor Dzau (lauréat du Prix Friesen 2011), intitulée « Innovations en soins cardiaques : utilisation de cellules souches pour réparer et régénérer le muscle cardiaque », et la conférence du D^r Marc Tessier-Lavigne (2012) : « L'avenir de la recherche sur les maladies, la médecine translationnelle et la découverte de médicaments : Le verre est-il à moitié vide ou à moitié plein? ».

Le D^r Dzau, alors chancelier des affaires de la santé à l'Université Duke, expose ses recherches innovatrices, révélant comment le système rénine-angiotensine est le siège d'un vaste éventail de maladies du cœur et des vaisseaux sanguins, allant de l'hypertension à l'insuffisance cardiaque, qui ont mené à la mise au point de médicaments inhibant ce système. Ces travaux sont le fondement de la thérapie médicale moderne de nombreuses cardiopathies.

Le deuxième article est du D^r Marc Tessier-Lavigne, recteur de l'Université Rockefeller. Né à Trenton, au Canada, le D^r Tessier-Lavigne obtient des diplômes de premier cycle de l'Université McGill et de l'Université d'Oxford où il est boursier Rhodes. Il mène des recherches en médecine translationnelle sur le développement du cerveau et énumère ses travaux novateurs qui ont permis d'identifier les molécules menant la formation de la connectivité entre les cellules nerveuses afin d'établir les circuits neuronaux dans le cerveau et la moelle épinière de l'être humain.

Les conférences Friesen, publiées en 4 volumes, sont donc des comptes rendus savants de science avancée qui traduisent en une forme très lisible la pensée de réputés chercheurs de l'époque actuelle.

Remerciements

Nous tenons à souligner la collaboration et l'aide financière en nature de l'Académie canadienne des sciences de la santé (ACSS). Cette relation a été productive et constante depuis la création du Prix international Henry G. Friesen de la recherche en santé.

Nous tenons à remercier Paul Kennedy, hôte de l'émission « Ideas » de la chaîne CBC Radio One, pour ses entrevues informatives et populaires de tous les lauréats du Prix Friesen et pour avoir animé les tribunes publiques et assuré la promotion du programme des Prix Friesen auprès de ses fidèles auditeurs.

Cristina S. Castellvi, des AIRSC, a fourni une aide précieuse dans la préparation du texte de cet ouvrage et l'organisation des divers éléments du programme des Prix Friesen, et nous lui en sommes profondément reconnaissants.

Enfin, je tiens à remercier les commanditaires du Prix international Friesen qui ont appuyé si fidèlement le programme des Prix Friesen, dont les visites universitaires mentionnées dans l'introduction du présent volume.

Aubie Angel, C.M., MD, MSc, FRCPC, FCAHS,
professeur émérite, Président des Amis des IRSC,
agrégé supérieur, Massey College, Université de Toronto.

Pour plus de détails sur le Prix international Friesen de la recherche en santé, les lauréats du Prix Friesen, les Amis des IRSC et le programme des Prix Friesen, prière de consulter notre site Web à www.fcihrc.ca.

A propos de Henry G. Friesen

Visionnaire et scientifique médical de renom, le D^r Henry Friesen est un endocrinologue canadien à qui on doit la découverte de la pro-lactine humaine ainsi que la redéfinition de la recherche médicale au Canada. Aujourd'hui professeur émérite distingué de l'Université du Manitoba, le D^r Friesen y a été professeur et chef du département de physiologie ainsi que professeur de médecine. En tant que président de l'ancien Conseil de recherches médicales du Canada, il a réuni des universitaires, des scientifiques, des praticiens, des représentants de gouvernements et de l'industrie et des groupes de patients, et il a inspiré la création des Instituts de recherche en santé du Canada. Son intégrité et son idéalisme altruiste lui ont valu l'appui de milliers de sympathisants et d'admirateurs tant au Canada qu'à l'étranger.

Il a joué un rôle essentiel dans la création de l'organisme les Instituts de recherche en santé du Canada et a été président de l'Institut national du cancer du Canada et président de la Société canadienne de recherches cliniques. Il est président fondateur sortant de Génome Canada. Membre de la Société royale du Canada, le D^r Friesen a été nommé officier de l'Ordre du Canada en 1987 et est devenu compagnon en 2001. Cette même année, il a été intronisé au Temple de la renommée médicale canadienne et s'est vu décerner le Prix Wightman de la Fondation Gairdner. En 2004, il a reçu l'Ordre du Manitoba. Il est titulaire de huit doctorats honorifiques d'universités canadiennes. En 2005, les AIRSC lui ont accordé la Médaille



de service méritoire exceptionnel pour souligner ses réalisations extraordinaires dans la recherche canadienne en santé et ses qualités en tant que serviteur dévoué de l'humanité.

8^e Conférence

**LE POUVOIR D'UNE IDÉE
DE PORTER DES IDÉES AU
POUVOIR**

HARVEY V. FINEBERG

Je suis ravi d'être le lauréat du Prix Henry G. Friesen cette année. Le Dr Friesen est un endocrinologue de renom dont les importantes découvertes ont influencé les domaines de la fertilité, de la croissance et de la lactation. Il est révééré spécialement à titre d'architecte principal des Instituts de recherche en santé du Canada. Henry Friesen, clinicien-chercheur et bâtisseur d'établissements qui a brillamment réussi, est un modèle de comportement pour les futurs leaders en médecine de partout et c'est un véritable honneur de prendre part à cette célébration de sa remarquable carrière.

Le 3 mars 1863, au plus fort de la Guerre civile américaine, le sénateur du Massachusetts Henry Wilson s'est levé pour présenter une résolution créant la nouvelle National Academy of Sciences (NAS). Voici ce qu'on peut lire dans la charte du Congrès, adoptée ce jour-là et signée par le Président Lincoln : [traduction libre] « Lorsqu'un ministère le lui demande, l'Académie doit enquêter et examiner... tout sujet lié aux sciences ou aux arts et faire rapport à ce sujet,...mais elle ne peut être rémunérée pour ses services au gouvernement des États-Unis ». La charte a donc fait de l'Académie un organe distinct, indépendant du gouvernement, quoique investi de la responsabilité de mettre la science au service des besoins de l'État. Les organismes semblables d'autres pays ont généralement pour rôle principal de célébrer le rendement scolaire et de préserver les disciplines savantes. Par exemple, la Société royale du Canada, créée en 1882, a pour objectif premier de « promouvoir l'acquisition du savoir et la recherche en arts, en lettres et en sciences naturelles et sociales ». L'idée qui sous-tend le modèle américain, la science au service des besoins du public, était intégrée à l'Académie depuis le début.

Au siècle dernier, la NAS a engendré plusieurs entités dont le National Research Council (NRC), créé en 1916, la National Academy of Engineering, instituée en 1964, et l'Institute of Medicine (IOM), constitué en 1970. Ces entités, qui font toutes légalement partie de l'entreprise unifiée de la NAS, aident à résoudre les problèmes sociaux de plus en plus complexes qui requièrent un ensemble plus vaste – et une intégration plus poussée – de disciplines scientifiques et techniques.

À l'IOM, nous décrivons notre mission de manière à refléter la charte originale de la NAS :

La mission de l'Institute of Medicine est de conseiller la nation afin d'améliorer la santé de tous.

L'Institute est un organe indépendant, sans but lucratif, qui s'emploie, à l'extérieur du gouvernement, à donner sans parti pris des conseils d'experts aux décideurs et au public.

La mission de l'Institute of Medicine englobe la santé des gens de partout.

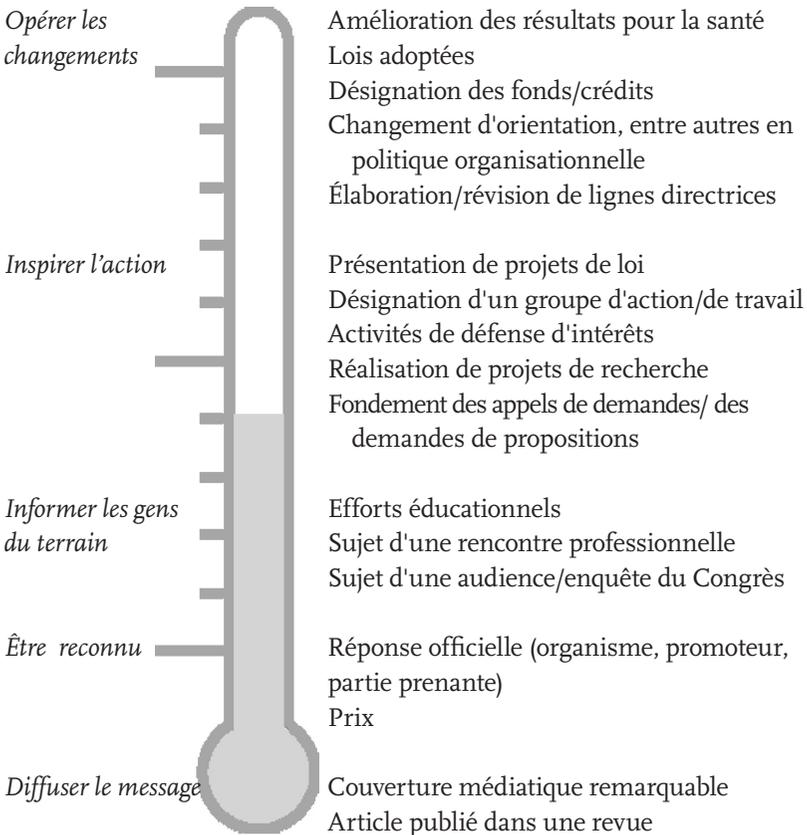
L'énoncé de mission fait état à la fois d'un moyen, faire office de conseiller, et d'une fin, améliorer la santé de tous. Outre fournir des conseils, l'IOM s'efforce d'accroître la portée de ses recommandations en communiquant de façon stratégique et efficace dans le cadre d'ateliers, de forums et d'autres activités de rayonnement. Ce rayonnement de l'IOM s'étend aux organismes et aux décideurs de tous les niveaux de gouvernement, ainsi qu'aux professionnels de la santé, aux instances institutionnelles et civiques et au grand public.

À titre d'organe pour la santé relevant de la NAS, l'IOM diffère d'autres organismes consultatifs en matière de santé du fait qu'il est régi par la charte que lui a octroyée le Congrès américain et qu'il n'est affilié à aucun organisme d'État. L'IOM, qui s'occupe d'un éventail complet de politiques liées à la santé, ne reçoit aucun financement direct du Congrès et compte plutôt sur les organismes d'État pour les projets précis (60%), et sur les fondations privées et les contributions individuelles pour les autres (40%). L'IOM, qui est strictement apolitique, est protégé par la Federal Advisory Committee Act qui assure à la fois la transparence et interdit l'ingérence de tout organisme gouvernemental une fois qu'il a soumis une question à la NAS. Par voie de décret exécutif, un organisme d'État peut conclure un contrat directement avec les Académies sans passer par un processus d'invitation ouverte à soumissionner. Ensemble, ces caractéristiques contribuent à assurer l'objectivité, l'indépendance et la pertinence de l'IOM dans l'élaboration des politiques.

L'IOM et le NRC préparent généralement un rapport consensuel évaluant un sujet donné, énonçant des constatations, des conclusions et des recommandations, souvent appuyées par des mémoires de rapports, des résumés, des vidéos, des infographiques et des ressources en ligne. Les ateliers, forums et tables rondes de l'IOM se réunissent régulièrement sur des sujets choisis, échangeant des idées en vue d'améliorer la santé. D'éminents experts participants pourraient être invités à rédiger un énoncé de leurs observations et opinions sur les innovations et les défis dans le domaine de la santé et des soins de santé.

Après plus d'une décennie à la tête de l'iom, j'en suis venu à reconnaître six caractéristiques propres au consensus qui ressort d'une étude fructueuse : (1) la portée et la clarté de la question; (2) les qualifications et les capacités du président; (3) le savoir-faire et l'équilibre entre les membres du comité; (4) la compétence et l'expérience du personnel; (5) l'adéquation des fonds; (6) un délai approprié à l'ampleur de la tâche. Il est généralement possible de compenser l'absence d'une et, peut-être, de deux caractéristiques; cependant, s'il en manque davantage, une étude risque d'être en difficulté. À notre avis, une étude fructueuse doit non seulement respecter les preuves et appliquer la science et la logique ainsi que formuler des conclusions justes et des recommandations bien pesées; en bout de ligne, elle doit améliorer la santé. Pour nous aider à surveiller les effets de l'iom sur la santé, mesure critique de la réussite finale, nous vérifions nos « degrés d'impact », comme l'illustre en figure 1.

Figure 1. Institute of Medicine **Degrés d'impact**



Il dépend largement de l'IOM qu'une étude soit excellente sur le plan technique; cependant, une combinaison de diverses caractéristiques permet de déterminer si une étude influe sur les politiques, les pratiques et la santé. Une étude éclairée, approfondie et respectueuse des preuves, qui s'appuie sur des principes scientifiques éprouvés, peut avoir un impact significatif sur les politiques et les pratiques, mais tel n'est pas toujours le cas. À l'inverse, les études qui influent directement sur les politiques ne sont pas toujours les meilleures sur le plan technique. Les effets positifs d'une étude dépendent entre autres de sa qualité technique, mais également de l'importance de son sujet, de sa diffusion en temps opportun et de sa pertinence pour la cible visée, des conflits possibles avec des valeurs et intérêts opposés ainsi que de la communication efficace et stratégique des messages clés. À notre personnel, je dis que la raison de l'excellence analytique d'une étude n'est pas que cela en garantit les effets, mais plutôt que, si elle les garantit, nous voulons que les analyses et les recommandations soient aussi solides que possible. Un rapport unique sur un sujet opère rarement les changements requis. Constance et répétition s'imposent souvent et il faut étudier un même problème sous différents angles pour que les politiques et les pratiques évoluent, comme l'illustrent les dizaines d'études publiées par l'IOM sur la qualité et l'innocuité des soins de santé, depuis les rapports historiques intitulés *To Err Is Human: Building a Safer Health System* (2000) et *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century* (2001).

En général, j'énonce huit façons distinctes mais liées qui amènent l'IOM à opérer des changements positifs. Les résumés de rapports et d'ateliers fournis à titre indicatif, comme tous les produits de l'IOM, peuvent être téléchargés gratuitement à partir de www.iom.edu.

1. Jeter un nouvel éclairage sur des problèmes de longue date

Le compte rendu de l'atelier du NRC et de l'IOM sur la variole, intitulé *Discovery of Antivirals Against Smallpox* (2004), décrit comment la quête de produits thérapeutiques sûrs pourrait être un important moyen dissuasif de disséminer volontairement le virus de la variole, mais il exigerait que les milieux universitaire, gouvernemental et commercial unissent leurs efforts. L'article joint, intitulé *Proceedings de la National Academy of Sciences*, traitait des aspects scientifiques et stratégiques de la variole et des antiviraux de la variole.

Les nouvelles maladies infectieuses sont abordées régulièrement dans les ateliers sur le forum de l'IOM relatif aux menaces microbiennes; les dimensions scientifiques et stratégiques liées aux causes et conséquences de nou-

velles maladies fongiques ont récemment retenu l'attention dans un résumé paru dans *Fungal Diseases: An Emerging Threat to Human, Animal, and Plant Health* (2011); celui-ci portait sur l'émergence, l'établissement et la propagation des pathogènes fongiques, leurs effets sur la santé humaine et animale, l'agriculture et la biodiversité ainsi que les chances d'améliorer la surveillance, la détection et les stratégies de réponse à ces maladies.

2. Débattre de questions controversées de science et de politiques

Huit rapports sur l'innocuité de la vaccination (Immunization Safety), publiés sur quatre ans (2001-2004), traitaient d'un éventail de sujets litigieux, dont les prétendus liens entre les vaccins et l'autisme. Plus récemment, l'IOM a terminé une étude approfondie des risques des vaccins dans *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality* (2011). On a observé des effets secondaires précis et les preuves de divers effets secondaires possibles sont insuffisantes, mais ce rapport fait état d'assez de preuves pour rejeter une association causale entre le vaccin MMR et l'autisme.

La dernière décennie nous a donné la biologie des systèmes et les technologies en « omique », permettant de mesurer un nombre énorme de molécules dans un tissu ou une cellule. Même si elles ont permis de dépister les maladies et de prédire de façon plus fiable la réponse des patients à certains médicaments, leur application clinique a progressé lentement et de manière inégale. À la suite d'une récente utilisation inappropriée des essais en « omique » dans les essais cliniques sur le cancer, the National Cancer Institute (NCI) a demandé à l'IOM d'analyser l'élaboration et l'évaluation de ces essais. Le rapport d'analyse, intitulé *Evolution of Translational Omics: Lessons Learned and the Path Forward* (2012), informe les chercheurs, leurs établissements, les parrains de la recherche, la Food and Drug Administration (FDA) et les revues scientifiques des pratiques optimales d'élaboration, d'évaluation et d'application des essais en « omique » afin d'aiguiller le traitement des patients en essais cliniques. Le NCI a répondu au rapport en publiant une liste de 30 points pour l'évaluation des études cliniques proposées, qui misent sur la génomique et la protéomique.

En collaboration avec le NRC et à la demande du National Institute of Health (NIH), l'IOM a analysé la nécessité scientifique des chimpanzés dans la recherche biomédicale et comportementale financée par le NIH. Au lieu d'appuyer une interdiction officielle, le rapport *Chimpanzees in Biomedical and Behavioral Research: Assessing the Necessity* (2011) établit les critères visant à déterminer la nécessité de la recherche sur les chimpanzés pour traiter, prévenir ou contrôler les menaces de maladies chez les humains. Au

début de l'année, un groupe de travail du NIH, créé en réponse au rapport, a recommandé de poursuivre les projets de recherche sur les chimpanzés, qui répondent à ces critères, estimant que 50 chimpanzés suffiraient pour les besoins futurs de la recherche, les autres pouvant être retirés.

Le Congrès a demandé récemment à l'IOH d'examiner une autre question litigieuse : l'écart entre les coûts et les résultats des soins de santé selon le lieu. Le sous-titre du rapport, *Variation in Health Care Spending: Target Decision Making, Not Geography (2013)*, traduit l'essentiel du message. On a établi que la détermination des coûts était liée aux médecins et établissements, et non aux lieux comme tels; on peut voir que les liens entre paiements et maîtrise des coûts dans une région puniraient à tort les exécutants efficaces dans les régions où les coûts sont élevés, tout en récompensant les exécutants inefficaces dans celles où les coûts sont faibles. Parfois, comme c'est le cas ici, l'IOH réoriente l'attention des décideurs vers des cadres de référence permettant davantage d'avoir des politiques saines. Ce rapport a aussi aidé à concilier des études apparemment contradictoires, sur les écarts entre les coûts pour le régime d'assurance-maladie et les patients ayant une assurance privée, en montrant que les principaux facteurs de variation diffèrent dans les deux cas; un écart de 70 p. 100 pour les patients inscrits au régime d'assurance-maladie était attribuable aux différences de soins en phase post-aiguë, tandis qu'un écart de prix unitaires correspondait à un écart semblable entre les patients ayant une assurance privée.

Une abondante littérature relie un apport de sodium plus élevé à l'hypertension, facteur de risque de maladies cardiovasculaires, notamment d'accidents vasculaires cérébraux. Cependant, un apport très faible en sodium peut aussi accroître les risques pour la santé chez certains groupes, tels ceux qui souffrent d'insuffisance cardiaque. Le CDC (Center for Disease Control) a demandé à l'IOH d'examiner où en est la recherche actuelle en vue d'évaluer les répercussions prévues d'une réduction de l'apport en sodium pour la santé publique, ce qui a mené au rapport *Sodium Intake in Populations: Assessment of Evidence (2013)*. Selon les preuves existantes, il faudrait réduire les niveaux actuels d'apport en sodium chez les Américains, mais pas en deçà de 2300 mg par jour. Selon les preuves limitées dont on dispose, même si un apport quotidien en sodium de l'ordre de 1500 à 2300 mg pouvait bénéficier aux personnes à risque d'hypertension, celles déjà atteintes d'une maladie chronique du cœur ou du rein, ou de diabète, n'en retireraient aucun bienfait additionnel et l'on a laissé entrevoir que ce niveau d'apport en sodium pouvait être dommageable pour ce groupe vulnérable.

Le problème mondial des médicaments contaminés a récemment retenu

l'attention au pays, en 2012, où les stéroïdes injectables fabriquées par une pharmacie du Massachusetts a rendu malades plus de 600 personnes, dont 44 sont décédées. De tels incidents sont beaucoup plus fréquents dans les pays pauvres où le régime de surveillance laisse à désirer; pour les prévenir, il faudra un niveau de coopération internationale qui ne s'est pas encore concrétisé. Le rapport de l'IOM, *Countering the Problem of Falsified and Substandard Drugs* (2013), commandé par la FDA et publié récemment, évalue les implications mondiales pour la santé des médicaments falsifiés, de qualité inférieure et contrefaits, décrit les facteurs menant à fabriquer de mauvais médicaments et énonce les étapes que gouvernements et fabricants peuvent franchir pour atténuer le problème.

3. Clarifier les sujets exigeant un préavis

L'IOM étudie actuellement les soins de fin de vie, misant sur le rapport de 1997, *Approaching Death: Improving Care at the End of Life*. Dans le prochain rapport, *Approaching Death: Addressing Key End of Life Issues*, on examinera sous divers angles l'état actuel des soins de fin de vie et les questions qui y ont trait : soins cliniques et leur prestation, implications sur le plan des ressources et du personnel, aspects économiques ainsi que spiritualité et compassion. Le gouvernement américain, échaudé par les présumés « comités de la mort » (death panels), proposés à l'égard de la loi dite *Affordable Care Act* de 2010, hésite à entrer dans cette sphère de sorte que l'étude est financée entièrement par des fonds privés.

Quelque 80 millions d'Américains ont peu de connaissances en santé. Cette incapacité comparative à obtenir, traiter et comprendre des renseignements de base sur la santé pose de nombreux défis : difficultés à communiquer avec les cliniciens, obstacles à la lutte contre la maladie, réduction de la possibilité de recevoir des soins préventifs, accroissement des risques d'erreurs graves de médication et d'hospitalisation et réduction globale de la qualité de vie. Dans son rapport *Health Literacy: A Prescription to End Confusion* (2004), l'IOM a recommandé des programmes visant à atténuer les effets négatifs de connaissances limitées en santé et l'ajout de connaissances et de compétences en santé dans l'enseignement de la maternelle à la 12^e année, jusqu'à l'éducation des adultes et aux programmes communautaires.

Face à l'apparente recrudescence récente de fusillades médiatisées, le Président Obama a donné 23 ordres enjoignant aux organismes fédéraux de trouver des moyens de réduire le nombre de victimes causées par la violence liée aux armes à feu, dont une charge contre le CDC l'invitant à déterminer les problèmes les plus pressants pour la recherche sur la violence armée.

Le CDC s'est tourné vers l'IOM et le NRC pour élaborer un programme de recherche possible, d'où le rapport intitulé *Priorities for Research to Reduce the Threat of Firearm-Related Violence (2013)*. Ce programme est axé sur cinq aspects principaux : (1) les caractéristiques de la violence armée, (2) le risque et les facteurs de protection, (3) la prévention et les autres interventions, (4) la technologie pour la sécurité des armes à feu, et (5) l'influence des jeux vidéo et des autres médias sur la violence liée aux armes à feu.

L'IOM a accordé beaucoup d'attention à la lutte contre l'obésité, l'un des plus grands défis en matière de santé publique au 21^e siècle. Dans le rapport de 2012 intitulé *Accelerating Progress in Obesity Prevention: Solving the Weight of the Nation (2012)*, le comité de l'IOM préconise un ensemble complet d'actions étroitement liées comprenant cinq étapes critiques : (1) intégrer l'activité physique au quotidien des gens, (2) rendre disponibles partout les choix sains d'aliments et de boissons, (3) transformer le marketing et les messages sur la nutrition et l'activité, (4) faire des écoles une voie d'accès au maintien d'un poids-santé, et (5) convaincre les employeurs et les professionnels de la santé d'appuyer les modes de vie sains. Plus récemment, un comité de l'IOM a élaboré un plan d'action concis et réalisable en vue de mesurer la réussite des politiques et des stratégies environnementales recommandées dans le rapport de 2012. Dans son rapport *Evaluating Obesity Prevention Efforts: A Plan for Measuring Progress (2013)*, le comité propose un cadre pour la planification systématique, la mise en œuvre et l'évaluation des efforts visant à faire progresser la prévention de l'obésité.

4. Répondre aux besoins des populations vulnérables

L'IOM a accordé une attention particulière aux enfants au fil des ans. Son rapport *Food Marketing to Children and Youth: Threat or Opportunity? (2005)* présente un examen scientifique complet des effets de la publicité sur l'alimentation et la santé des enfants et des jeunes. En réponse au rapport et à la menace de mesures réglementaires, 12 des plus grands producteurs d'aliments et de boissons du pays ont retiré volontairement leur publicité sur la malbouffe des émissions de télévision pour enfants. La compagnie *Walt Disney* et le réseau *Cartoon Network* ont aussi interdit l'utilisation de leurs personnages de dessins animés pour la publicité d'aliments à faible valeur nutritive mais riches en calories, auprès des enfants. En 2006, *Disney* a commencé à utiliser ses personnages pour promouvoir la consommation de fruits et légumes, proposant plus de 250 choix plus sains dès 2009.

Plus récemment, à la demande du Department of Health and Human Services (HHS), l'IOM et le NRC ont mis à jour le rapport remarquable de 1993

de l'IOM, intitulé *Understanding Child Abuse and Neglect*, par une évaluation poussée de la recherche en cours sur la violence et la négligence envers les enfants. Dans le document *New Directions in Child Abuse and Neglect Research (2013)*, on conclut qu'en dépit des 20 dernières années de recherche sur la violence et la négligence envers les enfants et d'une attention plus poussée des organismes d'État et privés, ces deux phénomènes demeurent un grave problème de santé publique et l'on y recommande une réponse intensive et coordonnée du gouvernement fédéral sur le plan de la recherche.

Un autre rapport récent traite de deux formes particulièrement odieuses de violence à l'égard des enfants : l'exploitation sexuelle et la traite de mineurs à des fins commerciales et sexuelles. Menée à la demande du département de la Justice, l'étude montre sans surprise que l'exploitation sexuelle et la traite des mineurs à des fins commerciales et sexuelles sont de graves problèmes qui ont des conséquences immédiates et à long terme, préjudiciables aux victimes, à leurs familles et à la société, et qu'on ne leur accorde pas suffisamment priorité dans les politiques intérieures. Dans son rapport *Confronting Sexual Exploitation and Sex Trafficking of Minors in the United States (2013)*, le comité note qu'en dépit du caractère monstrueux de ces crimes, les efforts pour les prévenir, les cerner et y répondre sont largement peu soutenus, inefficaces, non coordonnés et non évalués. Le rapport de l'IOM/NRC contient des recommandations pour contrecarrer l'exploitation sexuelle et la traite de mineurs à des fins commerciales et sexuelles aux États-Unis, de nouvelles approches à la législation et un programme de recherche.

L'IOM conseille aussi depuis longtemps le gouvernement fédéral sur les besoins des militaires et de leurs familles en matière de sécurité et de santé. L'un des problèmes de santé liés au service les plus dévastateurs est la lésion Cérébrale Traumatique (TCC), qui résulte souvent d'attaques aux engins explosifs improvisés en Irak et en Afghanistan. L'IOM a publié en 2011 une étude sur le traitement de la TCC par la réadaptation cognitive, affirmant qu'en dépit de l'existence de certaines preuves de la valeur de ce traitement, il n'y en avait pas suffisamment pour élaborer des lignes directrices quant à son application. L'IOM a tenu un atelier de suivi, intitulé *Cognitive Rehabilitation Therapy for Traumatic Brain Injury: Model Study Protocols and Frameworks to Advance the State of the Science*, pour explorer ce qui, dans la recherche, pourrait mieux faire progresser la science de la réadaptation cognitive et en établir la valeur pour traiter les militaires et ex-militaires atteints de TCC.

Les troubles de stress post-traumatique (TSPT) sont un autre problème de santé courant chez les militaires; jusqu'à 20 p. 100 de ceux qui reviennent de l'Iraq et de l'Afghanistan peuvent en souffrir. Le Congrès a demandé

au département de la Défense (DoD), en consultation avec le département des Anciens combattants (VA), de parrainer une étude de l'IOM sur ses programmes et services de traitement des TSPT. D'après le document intitulé *Treatment for Posttraumatic Stress Disorder in Military and Veteran Populations: Initial Assessment (2012)*, le DoD et le VA ont divers moyens de prévention, de dépistage, de diagnostic, de traitement et de réadaptation, mais les programmes n'atteignent pas tous ceux qui en ont besoin. Le rapport enjoint aux deux ministères d'assurer un accès rapide au diagnostic des TSPT et à des soins éprouvés, dont la thérapie cognitive du comportement. Le rapport préconise aussi un meilleur suivi des traitements et des résultats, car actuellement les données sont insuffisantes pour évaluer l'efficacité de nombreux services ayant trait aux TSPT.

Comme bien d'autres secteurs de la société, les militaires ont un long passé de consommation d'alcool et de drogues et les dernières tendances ne sont pas encourageantes. En réponse, le DoD a demandé à l'IOM d'évaluer la prévention, le dépistage, le diagnostic et le traitement de la toxicomanie chez les militaires et leurs familles. Dans le rapport *Substance Use Disorders in the U.S. Armed Forces (2013)*, on a conclu que les méthodes désuètes de prévention et de traitement, qui sont une entrave aux soins, et d'autres problèmes stratégiques et structureaux nuisent à la capacité du DoD d'atténuer la toxicomanie chez les populations militaires.

L'IOM se soucie également des populations civiles vulnérables. La table ronde de 2007 sur les disparités en santé, par exemple, qualifiait de problème national les disparités raciales et ethniques en santé. Le rapport connexe, *Challenges and Successes in Reducing Health Disparities [résumé d'atelier] (2008)*, a traité de l'ampleur et de la source des écarts dans l'espérance de vie aux États-Unis et les implications pour les programmes et les décideurs. Un autre atelier-table ronde, résumé dans *How Far Have We Come in Reducing Health Disparities [résumé d'atelier] (2012)*, a porté sur l'état actuel de l'atténuation des disparités en santé et sur le rôle de diverses initiatives fédérales dans toute atténuation observée.

5. Mener des évaluations qui aiguillent les programmes actuels et futurs

Au début de l'année, l'IOM a terminé une évaluation du programme appelé Clinical and Translational Science Awards (CTSA), que supervise le National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) au NIH. Ce programme (lancé il y a sept ans, en 2006) vise à accélérer le passage des constatations de la recherche fondamentale et clinique dans la pratique. Dans son rapport *The CTSA Program at NIH: Opportunities for Advancing Clinical and Trans-*

lational Research (2013), le comité a trouvé que le programme CTSa faisait progresser la recherche clinique et translationnelle tout en recommandant diverses révisions pour améliorer le programme. Le jour de la publication des rapports, le NCATS a publié des plans visant à mettre en œuvre les recommandations du comité de l'IOM, constituant aussi un groupe de travail chargé de fournir des conseils pour la mise en œuvre.

L'IOM a entrepris en 2013 une évaluation du California Institute for Regenerative Medicine (CIRM) à l'échelle de l'État. Cet institut mène des recherches sur les cellules souches à un rythme ambitieux depuis sa création en 2005. Le CIRM doit maintenant modifier son programme scientifique et restructurer les priorités pour effectuer la conversion de thérapies de cellules souches prometteuses en médicaments susceptibles de bénéficier directement aux patients. Le *California Institute for Regenerative Medicine: Science, Governance, and the Pursuit of Cures* (2013) a recommandé des améliorations à la structure de gouvernance et au programme scientifique du CIRM, proposé des politiques propres à mieux placer le CIRM pour réaliser les avantages cliniques de la médecine régénérative et établir un programme de recherche durable à long terme. À la suite de la publication du rapport, le conseil du CIRM s'est prononcé en faveur d'un cadre organisationnel englobant bon nombre de recommandations du comité.

Le plan d'urgence appelé President Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR), programme d'aide international qui vise à permettre aux pays partenaires de fournir des services à l'égard du VIH et d'en prévenir la propagation, a été adopté en 2003. Par suite de la nouvelle autorisation de 2008, le Congrès a demandé à l'IOM d'examiner le rendement de l'initiative et de ses effets sur la santé dans les pays partenaires du PEPFAR et de recommander des stratégies visant à améliorer la réponse globale du gouvernement américain face au VIH/sida. Dans l'étude approfondie *Evaluation of PEPFAR* (2013), qui misait sur le rapport *PEPFAR Implementation: Progress and Promise* (2007), on a conclu que le programme avait apporté des transformations à l'échelle mondiale et aiderait à la fois les États-Unis et les pays partenaires à fixer des priorités stratégiques pour la prévention et les services à l'égard du VIH/sida.

L'IOM exécute souvent des évaluations pour la FDA, dont celle, toute récente, sur les produits du tabac aux risques modifiés (PTRM) et sur l'innocuité des produits pharmaceutiques pédiatriques. La loi de 2009 intitulée *Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act* a octroyé à la FDA le pouvoir de réglementer les PTRM, qui sont conçus pour atténuer les risques de maladies liées au tabagisme et/ou auxquels la publicité attribue un tel pouvoir. À cette fin, les fabricants doivent présenter des preuves scientifiques que leur

produit peut atténuer les effets néfastes causés par les produits conventionnels du tabac. À la demande de la FDA, l'IOM a établi les normes minimales des études scientifiques qu'un demandeur doit mener pour inciter la FDA à envisager d'autoriser la commercialisation de son produit. Les conclusions et recommandations du comité sont compilées dans *Scientific Standards for Studies on Modified Risk Tobacco Products* (2012).

La FDA a aussi demandé à l'IOM d'examiner les changements apportés à l'étiquetage des produits par les lois Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) et Pediatric Research Equity Act (PREA), ainsi que la mesure où les thérapies biologiques ont été étudiées chez les enfants, et les incitatifs existant à cette fin. Le rapport d'étude *Safe and Effective Medicines for Children: Pediatric Studies Conducted Under BPCA and PREA* (2012) a mené à la fois à la réautorisation permanente des deux lois et à l'inclusion de plusieurs dispositions conformes aux recommandations de l'IOM. En outre, la FDA est tenue de faire rapport, d'ici 2016, des progrès réalisés en ce qui a trait aux recommandations formulées dans le rapport de l'IOM.

6. Élaborer des normes de protection de la santé

Les normes nutritionnelles permettant d'améliorer la santé de la population a été le principal sujet de plus de dix études de l'IOM dans la série *Dietary Reference Intakes*, traitant de sujets tels le calcium, les fibres et les vitamines dans l'alimentation. Les apports nutritionnels de référence (Dietary Reference Intakes), élaborés de 1994 à 2004, sont une nouvelle approche de normes nutritionnelles de référence qui précisent à la fois des niveaux de nutriments adéquats et plus élevés. Les valeurs sont utilisées abondamment par les professionnels de la santé, dont les responsables fédéraux en matière de nutrition, qui élaborent les politiques et les programmes, la collectivité de la recherche en nutrition ainsi que les diététistes et les professionnels de la santé qui conseillent individus et groupes.

Plus de deux décennies après la publication de lignes directrices sur la prise de poids appropriée de la mère durant la grossesse, un rapport de suivi de 2009 traitait des implications de cette prise de poids sur la santé maternelle et celle des nouveau-nés, compte tenu de l'évolution de la population des femmes enceintes. Dans le document *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*, on reconnaît que le poids maternel, durant les périodes précédant la conception et postnatales ainsi que pendant la grossesse même, affecte tant la mère que le nourrisson. Le rapport énonce de nouvelles lignes directrices sur la prise de poids, fondées sur des catégories d'indice de masse corporelle (IMC) révisées, et il contient une recommanda-

tion à l'intention des femmes obèses. En général, à mesure que l'IMC d'une femme augmente, la prise de poids recommandée durant la grossesse diminue.

L'IOM a mené des études sur l'ancien programme d'alimentation supplémentaire pour femmes, nourrissons et enfants (*Special Supplemental Nutrition Program for Women, Infants, and Children, ou WIC, créé en 1972*), l'un des plus importants programmes alimentaires aux États-Unis. Par suite de changements en science de la nutrition dans le groupe démographique desservi par le WIC, ainsi que de modes de vie de plus en plus sédentaires, de nouvelles habitudes alimentaires et d'une prévalence accrue de l'obésité et des maladies chroniques, le département de l'Agriculture des États-Unis a chargé l'IOM d'évaluer les paquets d'aliments qualifiés de « WIC », envoyés chaque mois aux participants. Le comité d'étude a conclu que des fruits frais, des légumes et des grains entiers devraient être ajoutés, indiquant des substituts visant à répondre aux besoins de la population diverse desservie par le WIC. Il a aussi réclamé un changement aux paquets d'aliments WIC, précisant les changements et leur raison d'être. Par suite du rapport de l'IOM, le département de l'Agriculture a fait en 2009 sa première révision d'importance à ces paquets d'aliments depuis la création du programme, dans les années 1970.

Un autre programme alimentaire du département de l'Agriculture évalué par l'IOM, le Supplemental Nutrition Assistance Program (SNAP), est le plus important programme d'aide à la nutrition mis en œuvre par le département de l'Agriculture et desservant annuellement plus de 46 millions d'Américains à faible revenu. On a demandé à l'IOM et au NRC de fournir les données et analyses nécessaires pour appuyer une évaluation éprouvée de l'attribution adéquate du SNAP. Dans le rapport intitulé *Supplemental Nutrition Assistance Program: Examining the Evidence to Define Benefit Adequacy (2013)*, le comité recommande les facteurs environnementaux et propres à chaque personne et foyer, ainsi que les caractéristiques du programme, dont le département de l'Agriculture devrait tenir compte en définissant l'adéquation des attributions du SNAP, et des moyens d'aborder la surveillance de la capacité des participants à atteindre les objectifs du programme dans leur attribution.

À la demande du département de l'Agriculture, l'IOM a aussi étudié le programme national de déjeuners dans les écoles, qui a procuré un déjeuner à plus de 30,5 millions d'enfants en 2007 seulement. Le rapport de 2009, intitulé *School Meals: Building Blocks for Healthy Children*, recommande d'accroître la quantité et la variété de fruits, légumes et grains entiers, fix-

ant les niveaux minimum et maximum de calories et réduisant l'apport en graisses saturées et en sodium. En conséquence, la loi de 2010 intitulée *Healthy, Hunger-Free Kids Act* contenait de nouvelles exigences, pour les petits déjeuners et déjeuners dans les écoles, fondées sur les recommandations de l'IOM. Dès juillet 2012, les repas servis dans les écoles comprenaient des fruits et légumes, plus de grains entiers, de lait écrémé ou à faible teneur en gras et moins de graisses saturées ou gras trans, et de sodium. Ils étaient en outre conformes aux lignes directrices de l'IOM quant aux minima et maxima de calories, selon l'âge des enfants, changements qui rendent plus sains les repas pour écoliers, pour la première fois en plus de 15 ans.

Dans la loi de 2008 intitulée *Medicare Improvement for Patients and Providers Act*, le Congrès a demandé à l'IOM d'élaborer des normes d'examen systématique des interventions médicales et chirurgicales en santé. Le rapport qui en a résulté, intitulé *Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews (2011)*, énonce les normes visant à permettre des examens systématiques objectifs, transparents et scientifiquement valides. Le Congrès a demandé en même temps à l'IOM d'examiner les pratiques optimales pour l'élaboration de lignes directrices pour la pratique clinique, ce qui a donné la série de huit normes présentées dans *Clinical Practice Guidelines We Can Trust (2011)*.

Une série récente d'études de l'IOM est axée sur les normes de crise en matière de santé publique en vue d'une répartition juste et équitable de ressources limitées en cas de catastrophe. Le tout dernier rapport, *Crisis Standards of Care: A Toolkit for Indicators and Triggers (2013)*, fournit des conseils pratiques, axés sur les conditions locales, pour assurer la transition des normes avant catastrophe aux normes de soins en cas de crise, et vice-versa. En réponse, le HHS a lancé l'entité appelée communautés d'intérêt pour les normes de crise en matière de soins (*Communities of Interest for Crisis Standards of Care*) et un site Web sur la répartition de ressources limitées, qui fait état des rapports de l'IOM et de la série d'ateliers du Forum de préparation.

7. Favoriser les approches novatrices pour améliorer la santé et les soins de santé

L'IOM a évalué la nécessité d'élaborer un nouveau vaccin au milieu des années 1980 et dans les années 1990, afin d'établir une liste de priorités fondées sur le fardeau des maladies et l'état de la technologie. Mettant ces analyses à jour et s'écartant du modèle de rapport traditionnel, l'IOM a entrepris récemment de créer en plusieurs phases un logiciel novateur de priorisation des vaccins qui utilise la science des décisions et la modélisation pour éclairer

dans leurs choix les candidats possibles à l'élaboration de vaccins. Le rapport de la première phase, intitulé *Ranking Vaccines: A Prioritization Framework* (2012), décrit un modèle d'appui aux décisions et l'avant-projet du logiciel suivi de *Ranking Vaccines: A Prioritization Software Tool – Phase II: Prototype of a Decision-Support System* (2013), présentant la version 1.0 du logiciel sur les vaccins SMART (*Strategic Multi-Attribute Ranking Tool for Vaccines*), compte tenu des facteurs pertinents d'ordre démographique, économique, scientifique et commercial.

Un autre rapport novateur de l'IOM, *Saving Lives, Buying Time: Economics of Malaria Drugs in an Age of Resistance* (2004), présentait un plan de fabrication de médicaments antipaludiques efficaces, largement accessibles, et recommandait que, dans les cinq ans de sa publication, organismes internationaux et dirigeants mondiaux s'engagent à verser de 300 à 500 millions de dollars par année à un fonds mondial afin qu'un nouvel ensemble de traitements de la malaria soient disponibles au prix de dix cents par série de traitements. En conséquence, le partenariat international appelé Fonds pour des médicaments antipaludéens à des prix abordables a vu le jour en 2009 en vue de subventionner fortement le marché des médicaments antipaludiques, faisant passer le coût des traitements de 4 \$ à moins de 40 cents.

En réponse à des taux croissants d'obésité, l'IOM a collaboré à des documentaires de HBO afin de mettre sur pied la campagne appelée le poids de la nation (*Weight of the Nation*), dont un documentaire en quatre parties traitant des effets de l'épidémie d'obésité. En outre, l'IOM et HBO ont élaboré une série de trois courts métrages intitulés *Weight of the Nation for Kids* et visant à lutter contre l'obésité chez les enfants. L'IOM a aussi collaboré avec le plus important éditeur de littérature pour enfants, appelé Scholastic, à créer le livre pour enfants *Victor's Garden*, qui apprend aux élèves du niveau primaire et à leurs parents l'importance d'une meilleure alimentation et de l'activité physique.

Un autre moyen nouveau de rayonnement élaboré par l'IOM est le collaboratif en innovation, qui fait partie d'une table ronde ou tribune regroupant des intervenants majeurs dans les activités conjointes visant à faire progresser la santé. La table ronde de l'IOM sur les valeurs et les soins de santé axés sur la science regroupe six collaboratifs en innovation pour favoriser un système d'apprentissage continu en santé et accélérer les progrès en ce qui a trait aux résultats des rapports pertinents de l'IOM. Ces collaboratifs appuient actuellement les activités dans six sphères complémentaires qui se chevauchent : pratiques optimales, efficacité de la recherche clinique, apprentissage nu-

mérique, communication des preuves, approches systémiques pour la santé, et valeurs incitatives.

8. Concevoir des plans détaillés pour répondre aux besoins en santé

Selon des estimations du rapport classique de l'IOM, intitulé *To Err Is Human: Building a Safer Health System* (2000), des dizaines de milliers d'Américains meurent chaque année des suites d'erreurs médicales. Ce rapport fait valoir une approche systémique qui viserait non pas tant la prestation possible de soins sûrs que l'impossibilité virtuelle qu'il se produise des erreurs. Le rapport complémentaire intitulé *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century* (2001), énonce six attributs de la qualité – les soins devraient être sûrs, efficaces, axés sur les patients, dispensés en temps opportun et équitables – qui fixent, depuis, la norme d'amélioration de la qualité des soins de santé. Des dizaines de rapports de suivi de l'IOM et d'innombrables études d'autres sources ont amplifié et appliqué les messages clés sur l'innocuité et la qualité de nombre d'aspects des soins de santé.

Plus récemment, l'IOM a élargi son cadre pour inclure l'amélioration des valeurs, soit atteindre une qualité supérieure et de meilleurs résultats pour les coûts des soins. Cet objectif sous-tend les travaux de la table ronde de l'IOM sur les soins de santé axés sur la science et les valeurs. Dans un rapport récent de l'IOM, intitulé *Best Care at Lower Cost: The Path to Continuously Learning Health Care in America*, le comité a énoncé un plan détaillé visant à atteindre des valeurs plus élevées en matière de soins de santé tout en tenant compte de la complexité de plus en plus grande de ceux-ci, en habilitant les patients à prendre une part active, en utilisant la puissance de la technologie de l'information, en favorisant une culture de l'apprentissage, et en alignant les mesures d'incitation qui donnent des résultats supérieurs moyennant des coûts plus faibles par l'élimination du gaspillage et par un appel aux interventions qui améliorent la santé.

Ces multiples moyens permettent à l'Institute of Medicine de servir l'objectif élevé énoncé dans la charte originale de la National Academy of Sciences, soit miser sur la science et les preuves pour aiguiller la nation vers des choix plus sains. Les travaux de l'Institute of Medicine pour améliorer la santé confortent la sagesse de l'idée originale, soit traduire la compréhension scientifique et l'analyse minutieuse dans la politique et l'action. L'Institute of Medicine et la National Academy of Sciences, de concert avec la National Academy of Engineering et le National Research Council, illustrent le pouvoir d'une idée de porter des idées au pouvoir.

D^r Harvey V. Fineberg

Le D^r Harvey V. Fineberg était le Président de l'Institute of Medicine (2002-2014). Il sera doyen de l'Université Harvard de 1997 à 2001, après 13 années comme doyen à la Harvard School of Public Health. Il consacra la majeure partie de sa carrière universitaire aux domaines de la politique de la santé et de la prise de décisions médicales. Ses recherches passées sont axées sur le processus d'élaboration et de mise en œuvre des politiques, l'évaluation de la technologie médicale, l'évaluation et l'utilisation des vaccins, ainsi que la diffusion des innovations médicales.

Le D^r Fineberg contribuera à fonder la Society for Medical Decision Making, dont il sera président, et il sera consultant de l'Organisation mondiale de la Santé. À l'Institute of Medicine, il sera président et membre de diverses commissions sur les questions de politiques de la santé, allant du VIH/sida aux nouvelles technologies médicales. Il sera aussi membre du Public Health Council of Massachusetts (1976-1979), président de la Health Care Technology Study Section du National Center for Health Services Research (1982-1985), et président de l'Association des écoles de santé publique (1995-1996).

Le D^r Fineberg est coauteur des ouvrages *Clinical Decision Analysis*, *Innovators in Physician Education*, et *The Epidemic that Never Was*, qui analyse le programme fédéral controversé d'immunisation contre la grippe porcine en 1976. Il coéditera plusieurs livres sur des sujets aussi divers que la prévention du sida, l'innocuité des vaccins et la compréhension du risque dans la société. Il signera aussi nombre d'articles publiés dans des revues professionnelles. Le D^r Fineberg est récipiendaire de plusieurs diplômes honorifiques et de la médaille Stephen Smith pour contributions exceptionnelles à la santé publique de la New York Academy of Medicine. L'Université Harvard lui décernera un baccalauréat et un doctorat.

Il sera nommé président de la Fondation Gordon and Betty Moore le 1^{er} janvier 2015.

9^e Conférence

**L'ODYSSÉE AYANT MENÉ
UN SCIENTIFIQUE DE LA
RECHERCHE FONDAMEN-
TALE À UN LEADERSHIP
SUPÉRIEUR EN MILIEU
UNIVERSITAIRE**

LAP-CHEE TSUI

Je tiens tout d'abord à remercier les Amis des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) de m'avoir décerné le prestigieux Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen. Je suis honoré au plus haut point de cette reconnaissance, qui me relie plus étroitement à Henry Friesen et me met sur le même pied que les précédents lauréats du prix, qui ont si largement contribué à la recherche en santé, pas seulement au Canada mais à l'échelle internationale.

Mon association avec Henry Friesen

Je connais Henry depuis 25 ans, soit le moment où il m'a permis de siéger au Conseil de recherches médicales (CRM) jusqu'à son invitation à présider le Groupe de travail canadien de la recherche sur le génome, et jusqu'à ce jour.

Bien que le CRM ait décidé de financer la recherche sur le génome à titre de programme ponctuel appelé « Canadian Genomic Analysis and Technology », sous la direction de Ron Worton, il était évident que nous aurions besoin de fonds supplémentaires du gouvernement fédéral pour saisir et soutenir les retombées du remarquable dynamisme dont les scientifiques canadiens avaient déjà fait preuve en recherche sur les gènes pathologiques, ainsi que les questions éthiques, juridiques et sociales de la génomique.

Il m'est évidemment impossible de rappeler en détail tout ce que nous avons fait pour lancer Génome Canada et le tableau ne serait pas complet si je passais sous silence l'apport de plusieurs personnes clés, telles que Bartha Knoppers, Tom Hudson et feu Michael Smith, pour leur sagesse scientifique en recherche sur le génome, Marc Lepage, qui savait comment faire bouger les choses au Parlement, et Arthur Carty, président du Conseil national de recherches et coprésident du conseil provisoire, ainsi que Martin Godbout à titre de directeur exécutif intérimaire de Génome Canada.

Génome Canada a vu le jour en 2000. Il a eu Henry pour premier président et cinq puis six centres de génomique au pays, dans les domaines de recherche allant de l'agriculture à l'énergie en passant par l'environnement, les pêches, les forêts, la santé et les mines. Cela totalisait des investissements de 2 milliards de dollars en vertu du modèle de cofinancement des gouvernements fédéral et provinciaux ainsi que du secteur privé, qui finançaient des projets de recherche à grande échelle dans les sciences de la vie et les sciences naturelles.

Tout cela est attribuable à la prévoyance d'Henry et à son travail ardu en coulisse. J'ai simplement eu la chance d'être félicité par ce géant.

Mes premiers pas

Je suis l'aîné d'une famille de cinq enfants. Mes parents sont natifs de Hangzhou. Leurs familles respectives étaient fortunées, mais ils n'ont pas hérité de leurs biens par suite de l'instauration du régime communiste en Chine. Je suis né à Shanghai, mais j'ai déménagé tôt à Hong Kong avec mes parents. Mon père comptait beaucoup sur l'aide de ses amis, partis pour Hong Kong avant lui. Comme il n'a jamais eu d'emploi stable et donc de revenu stable, il avait du mal à payer nos frais de scolarité. Je me souviens que mon enseignant du secondaire avait dû à plusieurs reprises me prêter de l'argent pour régler les frais mensuels afin de m'éviter d'être rayé de l'école publique, gérée par l'État. Ironiquement, mes frères et sœurs ont fréquenté des écoles privées gérées par l'Église, mais leurs directeurs d'école respectifs les ont exemptés de quelque façon des frais de scolarité. Je serai éternellement reconnaissant au professeur qui m'a aidé à terminer mon secondaire. Mon père a toujours réussi à le rembourser avant la fin du mois, mais c'est son entente discrète qui m'a le plus impressionné et dont je me souviens le mieux.

Je suis également reconnaissant à mes parents qui ont fait valoir l'importance de l'éducation au fil de notre croissance.

Je suis d'un naturel assez curieux et suffisamment persistant. Je crois aussi être un bon élève; malheureusement, les évaluations scolaires à Hong Kong, même à ce jour, reposent avant tout sur la mémorisation. Pour une raison quelconque, je ne pouvais simplement pas me rappeler les notes des professeurs ou les chapitres de manuels aux examens. Je n'avais donc pas de bonnes notes à l'école.

Ma première expérience en recherche biomédicale

Même si je passais la majeure partie de mon temps à jouer avec des gadgets et à mener des expériences dans la nature lorsque j'étais enfant, ma première expérience de la recherche a eu lieu pendant ma troisième année d'études à l'Université chinoise de Hong Kong (HKU). Un professeur de biologie, K.K. Mark, m'a laissé travailler dans son laboratoire à quelque expérience sur le bactériophage lambda. J'ai par la suite fait avec lui mon mémoire de maîtrise.

Le sort a voulu qu'un professeur de l'Université de Pittsburgh, Chien Ho, vienne donner une série de séminaires à l'Université chinoise à l'été 1974. J'étais un des étudiants diplômés qui ont eu la chance de lui exposer

leurs plans d'avenir. Mon travail l'a tellement impressionné, je crois, qu'il m'a recommandé sur-le-champ à Roger Hendrix, qui arrivait tout juste à Pittsburgh. Roger a aussi travaillé à lambda!

J'ai quitté Hong Kong à l'automne 1974 pour faire mon doctorat à Pittsburgh. Lorsque mon avion a décollé du vieil aéroport Kai Tak, je n'avais aucune idée de ce qui m'attendait par la suite.

Ma vie à Pittsburgh

Mon projet comportait l'assemblage des particules du phage lambda (ou la morphogénèse du lambda, dans le langage élégant de Roger). J'étais censé purifier et étudier certaines sous-unités de la capsid de tête mais j'éprouvais des problèmes. Roger m'a alors confié un autre travail pour occuper mon temps libre, que j'aurais autrement passé sur le terrain de soccer ou de volley-ball. Ma nouvelle tâche consistait à dépister un phage recombinant qui puisse devenir une souche bactérienne hôte mutante par complémentation génétique.

Sans entrer dans les détails techniques, je tiens à préciser que ce fut une tâche extrêmement facile, menant à la publication d'un article dans *PNAS*! C'était ma deuxième publication universitaire à comité de lecture mais mon premier document sur le clonage des gènes – le clonage du gène *Escherichia coli groE*.

Mon apport le plus important à la biologie *groE* n'est cependant pas ce que décrit cet article, soit le clonage du gène et l'identification de sa protéine, mais plutôt sa structure tridimensionnelle. Cela s'était passé dans le bureau de Roger.

Je me souviens très bien que c'était un dimanche matin. Il m'a montré des micrographies électroniques qu'il venait de prendre de la protéine *groE*. Il m'a aussi montré comment il en était venu à conclure que cette molécule présentait une symétrie d'ordre six le long de son axe.

Je dois dire que la technique d'amélioration des images de Roger était alors très primitive. Comme j'adore les choses et designs jolis, je puis naturellement déceler la symétrie et la chiralité dans les structures, je crois. En fait, la géométrie était ma matière favorite au secondaire et je rêvais de faire carrière en architecture!

En résumé, j'ai tout de suite compris que la structure *groE* était une symétrie d'ordre sept! Apparemment, Roger estimait qu'une telle symétrie était une chose exceptionnellement nouvelle, car je me souviens qu'il a ensuite affiché près de sa porte une liste des autres choses contenant un sept

(« seven »), dont « Seven Brides for Seven Brothers », « Snow White and the Seven Dwarfs », etc.

Nul d'entre nous ne savait que le pendant humain (homologue) de la protéine groE s'avérerait tout à fait essentiel à la biosynthèse de la protéine (CFTR) qui est un élément central de la fibrose kystique, maladie à laquelle je consacrerai par la suite plus de 20 années de ma jeunesse. Cette histoire montre l'importance de la recherche fondamentale en biomédecine. En fin de compte, mon mémoire de thèse a été considéré assez valable pour que Pittsburgh me décerne un doctorat au printemps 1979.

Mon bref séjour au Tennessee

Après avoir étudié le phage lambda pendant près de sept ans, j'ai pensé devoir passer à un domaine qui me permettrait de contribuer à la santé humaine. Aussi, pour mon premier stage postdoctoral, j'ai opté pour l'étude du cancer. On croyait que c'était génétique. Cette présomption était exacte, mais je me suis rendu compte que le modèle viral chez les souris ne s'appliquait pas aux humains. Ma femme a dit que j'avais perdu 20 mois. À mon avis, ce n'était pas tout à fait perdu, car j'ai beaucoup appris de la culture des cellules animales et des techniques de recombinant, par la suite devenues l'assise de mes recherches sur la fibrose kystique.

Passage réparateur à la recherche sur la fibrose kystique

J'ai commencé à travailler au Département de génétique de Hospital for Sick Children le lundi 5 janvier. J'ai passé ma deuxième bourse postdoctorale avec Manuel Buchwald et Jack Riordan. Le projet consistait à identifier l'anomalie de base de la fibrose kystique, qui se caractérisait par un trouble génétique récessif associé à la pneumopathie obstructive, à l'insuffisance pancréatique et à un taux élevé d'électrolytes dans la transpiration.

Incidemment, il peut être intéressant de noter que Manuel était autrefois « lambdalogue ». Par la suite, j'ai découvert que de nombreux biologistes de renom avaient travaillé à lambda à un moment de leur carrière! Dans le laboratoire de Manuel, on m'a laissé une grande latitude pour élaborer mon propre programme de recherche et explorer différentes méthodes.

Après avoir essayé diverses méthodes, l'une d'elles a retenu notre attention : l'utilisation de marqueurs d'ADN polymorphes pour identifier le site d'un gène pathologique particulier par liaison génétique. L'idée reposait sur l'hypothèse que l'on ait une série de 150-200 marqueurs d'ADN répartis de façon uniforme dans tout le génome humain, de sorte qu'en vérifiant systématiquement la liaison entre chacun de ces marqueurs et le trait de maladie

chez les familles atteintes de fibrose kystique (FK), nous pourrions en trouver un qui soit situé suffisamment près du locus de la maladie. À partir de la localisation grossière du gène définie par la liaison, nous procéderions ensuite à isoler ce gène.

La méthodologie exacte n'est pas bien définie, car personne n'avait vraiment fait cela auparavant. Le plus gros problème était cependant que les marqueurs d'ADN n'étaient pas prêts. Néanmoins, la méthode (par la suite baptisée clonage positionnel par Francis Collins) était bonne parce qu'elle combinait des principes classiques de génétique humaine et des méthodes en biologie moléculaire.

Les études sur la cartographie génique de la fibrose kystique étant lancées, j'ai été nommé à « SickKids » à titre de scientifique indépendant. Bien des gens, dont Lou Siminovitch (le généticien en chef qui m'a embauché), étaient très sceptiques, mais j'ai pu obtenir ma première subvention de la Fondation canadienne de la fibrose kystique. En fait, Cathleen Morrison, directrice exécutive de la Fondation et par la suite l'une de mes bonnes amies, m'a dit que le comité d'examen des subventions ne pouvait pas vraiment évaluer ma proposition à ce moment-là, car personne ne comprenait ce qu'était la cartographie génique, mais on a décidé de tenter la chance avec cette méthode nouvelle. Cela a cependant permis à la Fondation de se vanter, des années plus tard, d'avoir pris la meilleure décision de son histoire!

La première avancée

Notre premier signe de réussite est apparu en 1985, année où nous avons décelé un lien avec le trait de maladie dans les études sur la famille à l'aide d'un seul marqueur d'ADN anonyme, fourni par la société Collaborative Research.

Il y a eu bien des anecdotes intéressantes derrière le travail de cartographie génique, cependant. Les revues *Science* et *Nature* ont toutes deux publié des éditoriaux et des articles spéciaux sur nos travaux. En résumé, le segment où se situait l'insaisissable locus du gène de la FK a été réduit, sur le chromosome 7, à un petit site d'environ 1,5 centi-Morgan (soit environ 1,5 million de paires de base, en taille), défini par une paire de marqueurs d'ADN flanquants, en très peu de temps, avant même la parution de notre premier article!

La constatation initiale de mon laboratoire a elle-même surpris de nombreux spécialistes en génétique humaine, car dans le domaine de l'analyse de liaison, j'étais un nouveau venu qui ignorait l'existence d'un programme informatique capable d'effectuer toutes les opérations difficiles. Il est apparu que la plupart des spécialistes en génétique humaine venaient juste

d'effectuer les calculs à l'aide de programmes informatiques et que même les rédacteurs en chef de périodiques ont renforcé la tradition! Cependant, je suis fier d'avoir trouvé le lod (log of odds) score à l'aide du premier principe, car cela m'a aidé à comprendre les limites de la méthode et à lancer de nouvelles idées en analyse génétique. Ces travaux m'ont valu un créneau spécial, non prévu, pour mon exposé à l'assemblée annuelle de l'American Society of Human Genetics (ASHG), donné à Salt Lake City, Utah, le 10 octobre 1985. Je dois me garder d'oublier l'ensemble des cliniques de FK au Canada, les patients et les membres de leur famille, qui ont pris part à notre travail de cartographie génique.

La grande découverte

Il faudra quatre années de plus pour trouver le gène de la FK. Le clonage de ce gène a manifestement fait verser sueurs et larmes. Les deux personnes de mon laboratoire qui ont le plus de mérite sont mes coboursiers de recherches postdoctorales Johanna Rommens et Batsheva Kerem. De plus, comme beaucoup d'entre vous le savent, ces travaux ont beaucoup profité de la méthode alors élégante, appelée « saut chromosomique », inventée par Francis Collins à l'Université du Michigan. Il me faut cependant dire que nous étions à l'époque les précurseurs de méthodes fort différentes dont la plupart ne sont décrites que dans les livres d'histoire.

Il me faut aussi mentionner le rôle de Jack Riordan dans le clonage de gènes. Ce sont les banques d'ADNC de glandes sudoripares, constituées dans le laboratoire de Jack, qui ont fourni à la fois les premiers éléments du gène CFTR et la première mutation FK! Il a aussi apporté un savoir considérable sur la fonction possible de la protéine CFTR sur la base de sa séquence primaire. Voilà pourquoi j'ai discuté avec Francis du fait que Jack méritait le premier titre d'auteur de l'un des trois articles faisant état des travaux de clonage de gènes.

Trois articles consécutifs ont paru dans un même numéro de la revue *Science* et nos travaux ont par la suite eu l'honneur d'être qualifiés de « progrès scientifique le plus inspirant de 1989 ».

Tout comme pour mon article sur la liaison, on m'a réservé pour la deuxième fois un créneau spécial non prévu pour que j'expose nos travaux à l'assemblée annuelle de l'American Society of Human Genetics (ASHG); c'était à Baltimore le 13 novembre 1989, un peu plus de deux mois après la parution de notre article en trois volets dans la revue *Science*, le 8 septembre. Nos travaux ont aussi été salués la même année à titre de « découvertes de l'espoir au cœur de la vie humaine », au tableau d'honneur du Maclean. Les

promoteurs du Projet génome humain, tel James Watson, ont tablé sur nos travaux pour faire valoir l'importance d'obtenir une série de séquences humaines de référence pour les études sur l'isolation des gènes pathologiques.

Des années plus tard, lorsque j'ai lu les écrits de Bronya Keats et Terry Hassold dans leur article «Recollections from 60 ASHG Meeting» (mémoires des 60 assemblées de l'ASHG, dans *American Journal of Human Genetics* 87: 580-92, 2010), je me sentais très bien.

« L'exposé vraiment mémorable dans l'esprit de presque tous a été donné par Lap-Chee Tsui et Collins à Baltimore en 1989 (ASHG40) : il s'agit de leur compte rendu du clonage du gène de la fibrose kystique (FK). Judy Hall, [Canadienne et présidente du programme de 1989] se le rappelle bien : "J'étais en congé sabbatique à Oxford et je me souviens d'avoir reçu un appel téléphonique de Ron Worton [Canadien aussi et chef du Département de génétique], disant que le gène de la FK avait été séquencé et pouvait être inscrit au programme — bien sûr, il restait à le faire, mais quel nouveau concept! Nouvelles de dernière minute!" Harry Orr rappelle son enthousiasme à la suite de l'exposé : "Cela a donné aux chasseurs de gènes des raisons de penser que nous pourrions réussir, et lancé un des âges d'or de la génétique humaine." Et Bob Nussbaum (recteur en 2004) rapporte ceci : "Je me rappelle que l'assistance s'est levée comme un seul homme et a applaudi — constater que la vision de la cartographie génique avait porté fruit donnait des vertiges à tout le monde, nous pouvions vraiment utiliser la cartographie des gènes pathologiques pour trouver les gènes qui avaient donné des carrières si insaisissables et frustrantes depuis tant d'années". »

Régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique

L'identification du gène pathologique n'était cependant que la première étape. Déterminer la fonction du produit génique codé serait un nouveau défi. Bien que les études antérieures de nombreux laboratoires aient montré que le problème fondamental de ce trouble était fort probablement attribuable à une anomalie ou à une incapacité à répondre au passage d'ions chlorure, assisté par l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), à travers la membrane apicale de l'épithélium sécrétoire, nous n'avions aucune idée si le gène que nous cherchions était un gène qui codait un canal chlorure ou une protéine capable de réguler un canal chlorure assisté par l'AMPc. Nous n'avions donc d'autre choix que de lui donner un nom plutôt provisoire : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR).

Je suis heureux que nous l'ayons fait, car on a montré que la fonction du CFTR dépassait celle d'un simple canal chlorure assisté par l'AMPc. Au

sujet du chlorure, je suppose qu'on ne peut relier la prétendue fonction du CFTR à ce que j'ai dit au sujet des patients. En fait, le chlorure a fait une entrée très intéressante dans la FK. En dépit du vieil adage voulant qu'un bébé au goût salé lorsqu'on l'embrasse mourra avant son deuxième anniversaire, le lien entre le chlorure et la FK a généralement été attribué au D^r Paul di Sant'Agnese, qui a décrit les patients atteints de FK comme ayant un taux élevé de sel dans leur transpiration après qu'il eut observé que les bébés atteints de FK étaient particulièrement exposés lors d'une vague de chaleur qui a frappé New York en 1949.

Il est intéressant de constater que le test de sudation sert encore couramment à diagnostiquer la FK aujourd'hui. L'histoire ne serait toutefois pas complète si je ne faisais pas mention d'un autre travail de Paul Quinton, lui-même atteint de la FK. Paul a fait une biopsie de la peau sur lui-même en vue d'utiliser ses propres glandes sudoripares afin de démontrer pour la première fois la défaillance du canal chlorure dans le tronçon de réabsorption des canaux sudorifères de la FK. Il est le héros de tous, peut-on dire!

La génétique de la FK suivant le clonage du gène de la FK

À la suite de l'identification du gène responsable de la FK, le domaine de la recherche sur cette maladie s'est ouvert, de nombreux biochimistes et électrophysiologues se hâtant de trouver exactement ce que la CFTR pouvait faire, les biologistes moléculaires s'affairant à créer des modèles animaux et certains investissant en thérapie génique.

Mon laboratoire a cependant pris la décision mûrie de rester dans le domaine de la génétique. Nous avons commencé à chercher d'autres mutations dans le gène et avons vite découvert qu'il y en avait bien au-delà d'un millier (aujourd'hui >1 900) dans la FK, ce qui est formidable pour les biochimistes qui ont tenté de cartographier les domaines fonctionnels de la protéine mais plutôt un cauchemar pour ceux cherchant à élaborer des tests ADN simples pour la FK.

Afin de compiler toutes les mutations FK et d'aider à coordonner les efforts de nombreux laboratoires du monde entier, j'ai lancé deux pratiques: la première est une nomenclature systématique des mutations (au lieu d'utiliser le nom du chercheur ou de la ville du patient, comme cela se faisait généralement par le passé) et la deuxième, une base de données commune avant publication. Ces deux apports très importants à la génétique humaine sont par la suite devenus des normes dans les études sur les maladies génétiques. Je dois dire qu'ils n'étaient pas fondés sur une planification longue et soignée, mais que c'était plutôt une affaire de gros bon sens.

Puis, lorsque le diagnostic génétique et les tests ADN sont devenus largement disponibles, une question manifeste s'est posée : pouvait-on établir un pronostic pour les patients sur la base des mutations du CFTR? L'examen des différents types de mutations dans le gène CFTR, et des anomalies moléculaires qui en découlaient, m'a fait trouver un moyen simple de ranger les différentes mutations du CFTR en 5 classes :

(I) L'anomalie génique ne permet pas la synthèse complète du produit de la CFTR; cette classe comprend toutes les absurdités et tous les déphasages et la plupart des mutations au site d'épissage.

(II) La protéine mutante est fabriquée mais non traitée comme il se doit, ce qui entraîne une dégradation du CFTR mal replié; la mutation la plus courante, F508del, appartient à cette classe.

(III) La protéine mutante est fabriquée et traitée comme il se doit mais n'a pas répondu à la stimulation de l'AMPc.

(IV) Cette classe de mutants produit des protéines CFTR à perméabilité modifiée.

(V) Ces mutants produisent une quantité réduite de protéines CFTR, qui pourrait être tout à fait normale.

Il est donc logique, à mes yeux, de prédire que les patients qui ont une ou deux copies d'allèles mutants CFTR de classe IV ou V auraient une version moins virulente de la maladie.

Il est aussi intéressant de noter que G551D, mutation du CFTR de classe III, peut être traité avec le premier médicament efficace à petites molécules, le Kalydeco.

Les études sur les patients ont corroboré les prédictions qui précèdent, montrant que ceux atteints de FK et ayant 2 copies de gènes mutants de classes I à III sont associés à une insuffisance pancréatique, forme plus grave de FK, tandis que les patients ayant une ou deux copies d'allèles mutants de classe IV ou V ont une suffisance pancréatique, version relativement moins virulente de la FK.

Cette corrélation génotypique-phénotypique a permis aux cliniques de FK d'offrir de meilleurs régimes de traitement aux patients à insuffisance pancréatique et à suffisance pancréatique. D'autres études montrent cependant

que le gène *CFTR* de certains patients atteints de stérilité mâle et de pancréatite comporte des mutations atypiques. Comme ces patients n'ont pas la fibrose kystique typique, ils deviennent la zone grise entre les personnes normales et celles atteintes de la FK. Cependant, comme il y a quelque 1,900 mutations du *CFTR*, pour lesquelles beaucoup d'anomalies moléculaires correspondantes ne sont pas faciles à déceler, il est devenu difficile de diagnostiquer la FK. De plus, les mutations du *CFTR* peuvent causer des maladies autres que la FK.

Parallèlement, nous avons commencé à observer que la maladie de la FK peut varier entre les patients ayant les mêmes mutations du *CFTR*, même chez les enfants d'une même famille. Cela nous a amenés à énoncer l'hypothèse que d'autres facteurs génétiques et l'environnement pouvaient contribuer à la gravité de la FK, au moment de son apparition.

Nous avons eu la possibilité de vérifier cette hypothèse lorsqu'un de mes étudiants diplômés, Richard Rozmahel, qui essayait de créer un modèle de souris pour la FK, s'est aperçu que les souris atteintes de FK pouvaient présenter des maladies de gravité différente selon leurs antécédents en génétique (quoique les souris atteintes de FK n'affichaient pas tous les symptômes des personnes atteintes de la FK). À partir de différentes souches de souris, Rick et d'autres ont pu cartographier certains gènes modificateurs chez les souris. Nous avons aussi entrepris la même étude sur les patients atteints de FK. Nous espérons qu'en étudiant les patients souffrant d'une maladie moins grave (et en identifiant les gènes modificateurs), nous pourrions peut-être trouver un jour d'autres traitements pour la FK.

Traitement efficace de la FK

Le Kalydeco est le premier médicament par voie orale que la FDA des États-Unis a approuvé il y a deux ans pour traiter les patients ayant la mutation G551D, soit 4-5 % de la population atteinte de la fibrose kystique (FK). Ce n'est là qu'une fraction infirme des patients et le médicament est assez dispendieux, mais il s'agit du premier qui permet de corriger l'anomalie de base de la FK, au lieu de traiter les symptômes de la maladie. Je suis sûr que d'autres médicaments deviendront disponibles.

Entre-temps, puisque le diagnostic génétique et les tests ADN sont déjà largement disponibles, nous avons acquis une vaste somme de connaissances sur la maladie et le *CFTR*. Les médicaments traditionnels sont aussi grandement améliorés, tels ceux qui permettent de restaurer le liquide de surface des voies respiratoires, le mucus modifié et la nutrition, ainsi que les anti-inflammatoires et anti-infectieux, chez les patients atteints de FK.

En ce 25^e anniversaire de l'identification du gène de la FK, je suis heureux de regarder en arrière et de dire « que c'était un excellent travail », mais il reste encore beaucoup à faire.

Mes autres fières contributions à la recherche biomédicale

Outre mes travaux sur la FK, j'aime réellement beaucoup plusieurs autres travaux exécutés dans mon laboratoire, des projets de mes étudiants. Même s'ils n'ont pris part à aucun travail d'identification du gène de la FK, ils faisaient partie de ma grande famille. Ils ont été la source de beaucoup de stimulations intellectuelles dans nos réunions de groupe.

Compte tenu du nombre de pages restreint qui m'est alloué, je ne décrirai pas leurs travaux ici aujourd'hui, sauf un, la génomique du chromosome humain 7.

La cartographie du chromosome 7

La participation de mon laboratoire à la cartographie du chromosome humain 7 se situe nécessairement dans les débuts, car nous suivions une méthode de cartographie de la saturation pour nous rapprocher du gène de la FK à partir d'un site de 1,5 million de paires de base défini par deux marqueurs génétiques flanquants. Nous avions aussi une grande quantité de ressources destinées à d'autres études sur ce chromosome, à l'étape initiale du Projet génome humain, où il fallait cartographier les clones et colliger les réactifs de cartographie, soit des fragments d'ADN, grands et petits. Steve Scherer est alors venu commencer à coordonner ce travail à mon laboratoire. Il était alors étudiant en première année des cycles supérieurs, dois-je préciser. Il était clairement en avance sur bien des gens, étant conscient qu'il faisait ici un sérieux investissement.

Au lancement du Projet de séquençage du génome humain, Steve avait donc déjà une importante longueur d'avance en cartographie du chromosome 7, sur le séquençage et le travail d'annotation ainsi qu'en matière de collaboration avec d'autres groupes à identifier les gènes d'autres maladies. Au lieu de rechercher les gènes pathologiques, nous avons pu sélectionner et choisir certains gènes et sites sur ce chromosome pour étudier le rôle qu'ils jouaient dans les maladies humaines. J'ai baptisé cette stratégie « recherche des maladies » (plutôt que chasse aux gènes). Le laboratoire est devenu très productif, avec Steve qui gagnait en maturité, car nous avons recruté de nombreux boursiers et étudiants indépendants et très compétents pour travailler à un grand nombre de maladies cartographiées sur le chromosome 7.

Comme cela arrive souvent avec le succès et l'âge, je me suis de plus

en plus détaché des données de laboratoire et j'ai commencé à manquer d'anecdotes de première main à raconter. J'étais davantage occupé par la gestion du laboratoire que par les données primaires. Petit à petit, on ne me présentait que des données condensées et des conclusions bien mûries.

En d'autres termes, on m'avait enlevé une bonne partie du plaisir de faire des sciences.

De la recherche à la gestion

Je me suis de plus en plus plongé dans le travail administratif, à l'hôpital, et auprès d'autres services communautaires. En 1996, lorsque Ron Worton s'est retiré à titre de chef du département de génétique de l'hôpital, on m'a choisi pour le remplacer. Sur le plan international, j'étais invité à présider le Biology and Medicine Panel du conseil subventionnaire de la recherche à Hong Kong. En 1995, j'ai été nommé membre du conseil de l'Organisation du génome humain (HUGO), dont j'ai été élu président en 2000.

Tout le travail de gestion me plongeait aussi dans les problèmes à un niveau plus élevé. On m'a fortement incité à passer de l'administration universitaire à temps partiel à la gestion universitaire à plein temps.

Mon retour à Hong Kong

J'ai oublié le moment précis où la société de recherche représentant l'Université de Hong Kong (HKU) est entrée en rapport avec moi parce qu'il y en avait plusieurs autres qui, à la même époque, cherchaient toutes des candidats à titre de recteurs ou vice-chanceliers d'universités dans différentes parties du monde, dont celle de Hong Kong, et me demandaient mon curriculum vitae à des fins de référence. En fait, l'idée de revenir à Hong Kong m'a alors beaucoup intrigué, en particulier pour servir l'université la plus ancienne de la région. Je dois dire, cependant, que l'Université de HK n'était pas la première à entrer en rapport avec moi et que je n'étais pas le premier à qui elle s'adressait.

Il n'y a pas de secret dans le milieu universitaire.

C'était il y a 12 ans presque jour pour jour, car j'ai quitté Toronto en septembre 2002 pour être le 14^e vice-chancelier et recteur de l'Université de Hong Kong (HKU). J'ai occupé ce poste pendant 11 ans et 7 mois. Cette période représente un autre volet spectaculaire de ma vie.

Je pourrais énumérer pendant des heures tout ce que j'ai fait à l'Université de HK, en particulier parce qu'elle s'est classée 18^e, un jour, parmi les 200 premières universités du monde, quelques années après que j'en eus pris la direction. J'ai aussi eu la chance de diriger la célébration du centenaire de

l'université. Mais je crois qu'il serait judicieux de m'en tenir à une ou deux choses que j'ai estimées cruciales pour mon mandat là-bas.

Bien évidemment, c'est un exercice nécessaire pour toute organisation moderne, dont les universités, de définir ses priorités, d'attribuer les ressources, etc., mais il est difficile de croire qu'il n'y a jamais eu de planification stratégique à l'Université de HK avant mon arrivée en 2002; mon premier plan quinquennal a donc été le tout premier de l'université. Il semblait assez simple d'améliorer l'excellence universitaire, de rehausser la présence et la visibilité internationales, d'établir des partenariats avec la société et de servir la communauté ainsi que de développer et de soutenir« la famille universitaire », mais ce n'était pas facile de formuler ces objectifs.

Tout d'abord, ils n'étaient pas le fruit de la sagesse de la seule équipe de la haute direction. Ils constituaient un apport de notre corps professoral et de notre personnel ainsi que des étudiants, anciens et amis. Nous avons fait le consensus puis laissé les facultés et les écoles fixer leurs propres objectifs dans leurs plans de développement annuels, par grand secteur.

À mon avis, la plus importante stratégie de la liste est cependant de développer et de soutenir « la famille universitaire », car je crois que c'était probablement le moyen le plus efficace de capter l'imagination de notre personnel, des anciens et du grand public afin d'améliorer les communications, de travailler ensemble plutôt que les uns contre les autres et d'attirer les appuis et les dons, ainsi que de porter l'université à un autre niveau.

Je dois dire que j'ai beaucoup appris pendant mon mandat à l'Université de HK. Au lieu de le décrire ici en détail, permettez-moi de vous faire part de l'exposé que j'ai fait là-bas à la dernière assemblée générale, comme dernière pensée du jour :

Je ne suis pas sûr qu'il y ait une façon parfaite de diriger une université, mais je comparerais l'organigramme d'une université à une photo. C'est différent du secteur commercial où le conseil et la haute direction décident généralement des plans stratégiques, qui sont ensuite mis en œuvre aux échelons inférieurs. Quand on regarde la photo d'un paysage, par exemple, on voit normalement un sujet (des gens, des animaux ou des fleurs) à l'avant de la scène, au bas de la photo; et l'arrière-plan est normalement au haut de la photo.

À titre de dirigeants universitaires, nous devrions toujours savoir où est l'avant-plan. Nous devons fournir le meilleur milieu possible permettant à nos étudiants d'apprendre, à notre personnel d'exceller et à tous les autres, à l'avant-plan, de s'épanouir et de contribuer à la société. Les dirigeants universitaires peuvent être plus efficaces s'ils considèrent leur rôle comme l'arrière-

plan de l'organisation. Bien sûr, dans une bonne photo, il y a une parfaite harmonie entre l'avant et l'arrière-plan.

Conclusion

Quant aux étudiants et aux stagiaires dans l'assistance, j'espère ne pas vous avoir ennuyés avec ces détails d'un travail très ancien, mais vous avoir fourni quelque encouragement pour vos études et avoir été un peu utile dans votre planification de carrière. Parer aux imprévus et être prêt à découvrir quelque chose de neuf chaque jour, voilà ce que j'ai toujours dit aux étudiants dans mon laboratoire; et c'est ce que j'ai appris pendant la quarantaine d'années qui a suivi mon choix de la recherche à titre de carrière, en tout premier lieu.

Quant aux décideurs dans l'assistance, j'espère que vous pouvez reconnaître l'importance de la recherche scientifique fondamentale et le fait que les résultats de celle-ci ne sont pas toujours prévisibles. Avec le système de comités de lecture, que les scientifiques ont élaboré, l'assurance de la qualité de notre travail se fait en autonomie. Les innovations en science et en technologie sont essentielles à la compétitivité d'un pays dans la nouvelle économie du savoir, mais ni les gouvernements ni les contribuables ne devraient attendre un rendement immédiat sur leur investissement. Ils devraient avoir une vision à long terme sur le développement durable et une approche équilibrée à la recherche fondamentale et à la recherche appliquée.

Certains disent que nous, scientifiques, cherchons toujours du travail à faire. C'est vrai, car nous sommes fondamentalement des gens curieux qui essayons d'en savoir davantage sur la nature et ses règles. Malheureusement, c'est de plus en plus difficile de faire carrière en recherche, car nous livrons concurrence à l'avant-plan des connaissances, et le financement est parcimonieux.

J'ai toujours eu présentes à l'esprit mes forces et mes limites, et fait de mon mieux pour pallier mes faiblesses. De plus, la recherche est devenue une affaire interdisciplinaire; cela signifie que le travail d'équipe et la collaboration sont essentiels à la réussite.

Il y a cependant tellement à explorer dans les sciences biologiques. De nombreux mécanismes biologiques ne semblent pas suivre les règles antérieures. C'est simplement parce que nous n'avons pas encore découvert toutes les règles et je crois que nous ne nous occupons la plupart du temps que des exceptions ou, au mieux, des exemples représentatifs. Il nous reste encore de nombreuses règles à découvrir, bien des exceptions auxquelles nous heurter.

C'est ce qui rend intéressante et enrichissante l'étude de la biologie.

Aussi, si vous pouvez demeurer en science, n'allez pas en gestion à moins d'être vraiment prêt à le faire.

Je vous remercie infiniment de m'avoir fait l'honneur et de m'avoir permis de vous raconter mes anecdotes. Je dois aussi remercier toutes les personnes qui m'ont aidé au cours de mon périple.

Dr Lap-Chee Tsui

Le Dr Tsui a une carrière universitaire remarquable qui lui vaut de grandes découvertes en génétique et en génomique. Il identifie le gène de la fibrose kystique à la fin des années 1980 et, dans d'autres études sur le génome humain, il caractérise le chromosome 7. Il fera un apport marquant à la lutte contre le coronavirus du SRAS en 2003 et mènera le consortium de Hong Kong à parachever, à l'échelle internationale, le premier répertoire complet des évaluations en génétique humaine. Selon le Dr Aubie Angel, président des Amis des IRSC, « le Dr Tsui fera connaître au monde la force du Canada en génétique humaine ». Il formera des chercheurs scientifiques qui formeront la nouvelle vague du leadership scientifique canadien. Il entretiendra des liens étroits avec la collectivité canadienne de la génomique en qualité de professeur universitaire émérite, Université de Toronto, et de chercheur auxiliaire, Hospital for Sick Children, Research Institute.

Au tout début, le Dr Tsui fera d'importants apports sur le plan des politiques et du gouvernement auprès du Conseil de recherches médicales du Canada et des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Il jouera un rôle décisif dans l'établissement de Génome Canada, à ses débuts, et sera coprésident du conseil provisoire. Il convient de noter son leadership au sein d'organisations telles que le projet du génome humain (HUGO) et son rectorat à l'Université de Hong Kong. Ce poste, qu'il a accepté en 2002, l'amènera à axer les efforts de manière à susciter des liens scientifiques avec la Chine par une collaboration active avec des établissements de la Chine continentale.

Né à Shanghai, le professeur Tsui grandira à Hong Kong où l'Université chinoise lui décernera un baccalauréat, après quoi l'Université de Pittsburgh lui remettra un doctorat en 1979. Il entre au Département de génétique au Hospital for Sick Children de Toronto en 1983, où ses travaux l'amèneront à identifier le gène de la fibrose kystique. Il compte à son actif 300 publications scientifiques revues par des pairs et 65 chapitres de livres sollicités. Le Dr Tsui est lauréat de nombreux prix nationaux et internationaux et récipiendaire d'un prix Gairdner, et il est reçu au Temple de la renommée médicale canadienne, membre de la Société royale du Canada et

associé étranger de la National Academy of Sciences, aux États-Unis. Il est récipiendaire de l'Ordre du Canada et de l'Ordre de l'Ontario.

Il est nommé doyen de l'Institut de l'enseignement supérieur Qiushi de l'Université Zhejiang en janvier 2015.

Colophon

This book was set in Dutch typographer Martin Majoor's neo-humanist typeface Scala (FontShop International, Berlin, 1991), using both the serifed and unserified (sans serif) versions, and taking advantage of the full range of the set, including small caps, Old Style figures, and italics. Body copy is set in 10/13 Scala, with subheads in 10/13 Scala Sans. Headlines are set in 12/16 Scala Sans caps.

Editor: Dr Aubie Angel

Design: Willem Hart

The book was designed with the InDesign layout program, using the optical setting and taking advantage of the plus or minus tracking fea-

Achevé de d'imprimer

Le présent ouvrage a été composé en utilisant le caractère néo-humaniste Scala du typographe hollandais Martin Majoor (FontShop International, Berlin, 1991), les versions avec et sans empattements, et en tirant partie de toute la gamme, y compris les petites capitales, les formes elzévir, et les italiques. Le corps du texte est composé en Scala 10/13 avec des sous-titres en Scala Sans 10/13. Les titres sont composés en capitales Scala Sans 12/16.

Révision: le Dr Aubie Angel

Graphisme: Willem Hart

Le présent ouvrage a été conçu avec le logiciel de mise en page InDesign, en utilisant le mode optique et en tirant partie de la fonction de crénage, au besoin.