

Lorne Tyrrell

SCIENTIFIC ADVANCES IN VIRAL HEPATITIS AND
EXPERIENCES ON THE VACCINE TASK FORCE

*AVANCÉES SCIENTIFIQUES DANS LE DOMAINE DE
L'HÉPATITE VIRALE ET EXPÉRIENCES AU SEIN DU
GROUPE DE TRAVAIL SUR LES VACCINS*



TYRRELL FRIESEN LECTURE 16 | PRIX FRIESEN, CONFÉRENCE 16

The Henry G. Friesen International Prize Lecture 16

Le Prix International Henry G. Friesen Conférence 16

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
LECTURE 16

LE PRIX INTERNATIONAL DE
LA RECHERCHE EN SANTÉ
HENRY G. FRIESEN
CONFÉRENCE 16

**SCIENTIFIC ADVANCES IN
VIRAL HEPATITIS AND
EXPERIENCES ON THE
VACCINE TASK FORCE**

**AVANCÉES SCIENTIFIQUES
DANS LE DOMAINE DE
L'HÉPATITE VIRALE ET
EXPÉRIENCES AU SEIN DU
GROUPE DE TRAVAIL SUR
LES VACCINS**

Dr. Lorne Tyrrell
OC, AOE, MD, PhD, FRCP,
FRSC, FCAHS

Le D^r Lorne Tyrrell
OC, AOE, MD, PhD, FRCP,
FRSC, FCAHS

Distinguished Professor
University of Alberta

Professeur émérite
l'Université de l'Alberta

Founder and Director
Li Ka Shing Institute of Virology

Fondateur et directeur
l'Institut de virologie Li Ka Shing

© 2025, Dr. Lorne Tyrrell
 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: Peter N. Lewis
 Designers/Graphisme: Cristina S. Castellvi and Peter N. Lewis
 French Translation/Traduction: Maurice Audet

Photo Credits/Remerciements pour les photos:

Front Cover/Couverture:
 SickKids Research Institute
 2022 SickKids Friesen Lecture by Dr. Lorne Tyrrell
 November 16, 2022 – Toronto

Back Cover/au verso: Photographer: Martin Lipman
 2012 Leaders' Breakfast at Canadian Museum of Nature
 September 19, 2012 – Reflections by Dr. Henry G. Friesen

McGill – Office of Vice-Principal (Research & Innovation)
 2022 McGill Friesen Lecture by Dr. Lorne Tyrrell
 September 8, 2022 – McGill Faculty Club

Inside/à l'intérieur:
 Bio – Dr. Henry G. Friesen – Photographer: Milan Ilnyckyj
 April 4, 2023 – Massey College – Celebratory Dinner for Launch of
 “The Dr. Aubie Angel & Mrs. Esther-Rose Angel Leadership Prize”.

Bio – Dr. Lorne Tyrrell – Photographer: Patrick Doyle
 September 7, 2022 – Rideau Club Friesen Prize Award Dinner – Ottawa

Printed in Canada by/Imprimé au Canada par: Toronto Printing House
ISBN # _____

For more info contact Library and Archives Canada:
<https://library-archives.canada.ca>
 Pour plus d'informations, contactez Bibliothèque et Archives Canada : <https://library-archives.canada.ca>

Table of Contents

/ Foreword

/ Biography

Dr. Henry G. Friesen

/ Biography

Dr. Lorne Tyrrell

/ Lecture 16

Scientific Advances In Viral
Hepatitis And Experiences On
The Vaccine Task Force

Table des matières

/ Avant-propos

/Biographie

Le D^r Henry G. Friesen

/ Biographie

Le D^r Lorne Tyrrell

/ 16^e Conférence

Avancées scientifiques dans le
domaine de l'hépatite virale et
expériences au sein du groupe de
travail sur les vaccins



Presenting Sponsor:



Major Sponsors:



VP Research & Innovation



THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA



UNIVERSITY OF WATERLOO



Presenting Sponsor:



Sponsors:



UNIVERSITY OF ALBERTA
FACULTY OF MEDICINE & DENTISTRY



Li Ka Shing
Institute of Virology



UNIVERSITY OF CALGARY
CUMMING SCHOOL OF MEDICINE



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



RESEARCH INSTITUTE
INSTITUT DE RECHERCHE

Galin Foundation



GenomeCanada



MASSEY
COLLEGE



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. Their generosity helps support the principal goals of Friends of CIHR, which are to honour excellence in Science, communicate recent medical advances to the Canadian public and to attract and retain young trainees in health research. Through support of the Friesen Prize, the following organizations and individuals increase the public's understanding and value of Science as a social good. A scientifically informed community fosters better public policy.

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. Leur générosité contribue à appuyer les principaux objectifs des Amis des IRSC, soit honorer l'excellence en sciences, communiquer les progrès récents de la médecine au public canadien ainsi qu'attire et maintenir en poste de jeunes chercheurs stagiaires en santé. Grâce à l'appui du Prix Friesen, les organismes et personnes qui suivent accroissent, pour le public, la compréhension de la science et sa valeur à titre de bien social. Une collectivité scientifiquement éclairée favorise de meilleures politiques publiques.

Individual Donors/ Commanditaires – liste des individus

Aubie Angel
 Murray & Ellen Blankstein
 Margaret Brosnan
 Robert Hegele
 Patrick Lafferty
 Alexander Lowden
 Ian MacDonald
 Reinhart Reithmeier
 Robert Roberts
 Allan Ronald
 Lorne Tyrrell
 Ursula Verstraete
 Ronald Worton

Foreword

The Henry G. Friesen International Prize in Health Research was established by the Friends of CIHR in 2005 to honour Dr. Friesen's exceptional contributions in medical research and health policy in Canada.

Dr. Friesen, Distinguished University Professor, University of Manitoba, is best known for discovering the hormone prolactin and for creating Canada's largest health research agency, the Canadian Institutes of Health Research (CIHR).

From its inception, the Prize is given annually to a leader of international stature in Science and Health Policy that emulates Dr. Friesen's achievements. In turn, the Prizewinner agrees to give a major public lecture on a topic related to the advancement of health research and its evolving contributions to society. The overriding purpose of the Friesen Prize program is to increase public understanding of the value of scientific research as a social good.

The Prizewinners also prepare a manuscript based on the Public Lecture presentation. These manuscripts closely replicate their lectures and provide a permanent record of current thinking and perspective and are published in book form as the Friesen Prize Lecture series.

Editor: Dr. Peter N. Lewis

Portions of the text in this booklet were used from earlier versions 1-7.

Acknowledgments

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

David Malkin, MD, FRCPC, FRSC, Past President, FCIHR 2022-2023, Senior Staff Oncologist, Division of Haematology/Oncology, The Hospital for Sick Children

Peter N. Lewis BSc, PhD, FCAHS, Professor Emeritus of Biochemistry, Interim President of Friends of CIHR, Senior Fellow, Massey College, University of Toronto.

Cristina S. Castellvi, Administrative Assistant of FCIHR, provided valuable editorial assistance in developing this booklet as well as organizational help in all elements of the Friesen Prize Program and is gratefully acknowledged.



About Henry G. Friesen

A renowned and visionary medical scientist, Dr. Henry Friesen was a Canadian endocrinologist, credited with the discovery of human prolactin and for redefining medical research in Canada.

Formerly 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 was 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. At the same time, Friends of CIHR established the Henry G. Friesen International Prize in Health Research to perpetuate his legacy.



April 4, 2023 – Celebratory Dinner for the Launch of the “Dr. Aubie and Mrs. Esther-Rose Angel Leadership Prize” at Massey College

Left to Right: Dr. Henry G. Friesen (Distinguished University Professor, University of Manitoba) and Dr. Aubie Angel (Founding President, Friends of CIHR and Friesen Prize Program).

Le 4 avril, 2023 – Celebration pour l'inauguration du <<Prix Leadership du D^r Aubie et Madame Esther-Rose Angel>> au Collège Massey.

Gauche à Droite: le D^r Henry G. Friesen (Professeur Émérite, l'Université du Manitoba) et le D^r Aubie Angel (Fondateur, Amis des AIRSC et programme Prix Friesen).

À propos de Henry G. Friesen

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. À cette époque-là, les Amis des IRSC ont créé le Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen afin de perpétuer son héritage.



Dr. Lorne Tyrrell, OC, AOE, MD, PhD, FRCP, FRSC, FCAHS,
Distinguished Professor, University of Alberta

Dr. David Lorne J. Tyrrell's multi-faceted career in academic medicine, virology, pharmaceutical enterprise, and dedicated advocacy for health research in Canada are being honoured with the 2021 Henry G. Friesen International Prize in Health Research. Dr. Tyrrell has a major interest in the prevention and treatment of viral diseases.

Dr. Tyrrell is a gold medalist at the University of Alberta, where he obtained an MD in 1968 and a PhD at Queen's University in 1972. He completed Internal Medicine and sub-specialty training in Infectious Diseases and post-doctoral training in Virology at the Karolinska Institute.

Dr. Tyrrell led the Faculty of Medicine and Dentistry at University of Alberta from 1994-2004 as Dean. In this capacity, the Health Sciences at U Alberta flourished with major capital developments, including the Li Ka Shing Centre for Health Research Innovation. Dr. Tyrrell led a number of Boards including the Gairdner Foundation Board and memberships in the Science Advisory Board of Health Canada and the National Vaccine Task Force.

Dr. Tyrrell's most celebrated life saving accomplishment in collaboration with Morris Robbins was the licensing of the first oral anti-viral drug for chronic HPV (Lamivudine) in 200 countries. This led to the establishment of the Li Ka Shing Institute of Virology in 2010 at the University of Alberta, where Dr. Tyrrell is its Founder and Director.



2022 Rideau Club Friesen Prize Award Dinner
Presentation of Citation Certificate to Dr. Lorne Tyrrell
September 7, 2022 – Ottawa

Left to Right: Dr. Janet Rossant [2016 Friesen Prizewinner; President, Gairdner Foundation]; Dr. Lorne Tyrrell [2021-2022 Friesen Prizewinner]; Dr. David Malkin [President, FCIHR 2022-2023]; Dr. Paul Armstrong [FCIHR Board Member; Emeritus President, Canadian Academy of Health Sciences (CAHS)].

Le D^r Lorne Tyrrell, OC, AOE, MD, PhD, FRCP, FRSC, FCAHS,
Professeur Émérite, l'Université de l'Alberta

La carrière de Dr David Lorne J. Tyrrell aux multiples volets en médecine universitaire, virologie, entreprise pharmaceutique et promotion de la recherche en santé au Canada est honorée par le Prix international Henry G. Friesen de la recherche en santé 2021. Le D^r Tyrrell s'intéresse de près à la prévention et au traitement des maladies virales. Le D^r Tyrrell est médaillé d'or à l'Université de l'Alberta et il y a obtenu un doctorat en médecine en 1968 et un doctorat à l'Université Queen's en 1972. Ses études en médecine interne lui vaudront une sous-spécialité en maladies infectieuses et une formation postdoctorale en virologie à l'Institut Karolinska.

Le D^r Tyrrell a dirigé à titre de doyen la Faculté de médecine et de dentisterie à l'Université de l'Alberta de 1994 à 2004. À ce titre, les sciences de la santé de l'Université de l'Alberta ont prospéré grâce à d'importantes immobilisations nouvelles, notamment le Li Ka Shing Centre for Health Research Innovation. Le D^r Tyrrell a mené à diverses présidences importantes de conseils d'administration, dont celle de la Fondation Gairdner ainsi que l'appartenance au Conseil consultatif scientifique de Santé Canada et au Groupe de travail national sur les vaccins.

La réalisation la plus notoire du Dr Tyrrell, en collaboration avec Morris Robbins, a été l'homologation dans 200 pays du premier médicament antiviral oral contre le VPH chronique (Lamivudine), qui a amené la création de l'Institut de virologie Li Ka Shing en 2010 à l'Université de l'Alberta, dont le D^r Tyrrell est à la fois fondateur et directeur.

Lecture 16

SCIENTIFIC ADVANCES
IN VIRAL HEPATITIS
AND EXPERIENCES ON
THE VACCINE TASK FORCE

D. Lorne Tyrrell
University Professor
University of Alberta

I am very honoured and humbled to receive the Henry G. Friesen International Prize for 2021. Humbled when I looked at the list of previous winners of this award, and honoured to join them and to have an award named after Henry Friesen, as he has been such an outstanding leader in research, research policy, and medicine in Canada. He was an excellent scientist in endocrinology, as he discovered the hormone prolactin and defined its role in health and disease. He was the president of the Medical Research Council of Canada for eight years (1991-1999), and led the initiative to convert that agency into the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), which was led for the first seven years by Dr. Alan Bernstein, the 2017 Henry Friesen Prize winner. Dr. Friesen also recognized the transformational importance of sequencing the human genome, and he ensured that Canada played a significant role in genomic research with the creation of Genome Canada in 2000. Friesen served as Genome Canada's Founding- Chair.

My Friesen lecture is divided into two parts. The first will focus on a synopsis of my research career and contributions to the treatment and study of viral hepatitis. The second part will focus on the ongoing COVID-19 pandemic, given its devastating impact on health, healthcare, economy, education, and society in general. Serving on the Vaccine Task Force was a unique opportunity to make contributions to controlling the pandemic in Canada.

1: My research trajectory

I was raised on a farm, and when I entered university, I intended to be a family physician and practice in rural Alberta. However, in my second year of medical school, I won a scholarship to complete an MD/Ph.D. program. After graduating with an MD degree from the University of Alberta, I completed a Ph.D. at Queen's University under the supervision of Dr. Gerry Marks. This was followed by a residency in Internal Medicine and specialty training in Infectious Diseases which sparked my interest in viruses. I pursued a post-doctoral fellowship at the Karolinska Institute under Dr. Erling Norrby, working on paramyxoviruses and their possible role in multiple sclerosis. After starting my practice in Infectious Diseases, I developed a strong interest in the hepatitis B virus (HBV) and the plight of chronic carriers of HBV. I was the first Infectious Diseases specialist in Canada to care for chronic HBV patients, as hepatologists or gastroenterologists usually saw them. While caring for these patients, I realized there was very little to offer in the way of therapy, and this was an area of great medical need.

In 1984, while I was teaching a graduate course in virology, my life changed after reading a paper by Jesse Summers and Bill Mason.¹ This paper used the duck model of HBV (DHBV) to discover the unique replication of hepadnaviruses. HBV is the only DNA virus that replicates through an RNA intermediate and back to viral DNA. It forms a covalently closed circular structure of DNA in the nucleus that behaves like a mini chromosome. The replication of HBV has some similarities to the replication of HIV, an RNA virus that goes through a DNA pro-viral step before the generation of a new RNA virus. I thought that DHBV could be an excellent surrogate to look for antivirals for human HBV. At the time, there was no cell culture system for the human virus. I contacted Jesse Summers and asked if anybody had tried this approach, and he indicated that to his knowledge, no one had. I then asked him if he was interested in a collaboration to test for antivirals, and he said, "Not really, I am a basic scientist, but I would like to see it done." I therefore sent a post-doctoral fellow, Dr. Satoru Suzuki, to Jesse Summers' laboratory to learn the technology of the primary duck hepatocyte culture system to grow DHBV and look for antivirals for HBV.

My work would not have been possible without a collaboration with Dr. Morris Robins, a nucleoside chemist at the University of Alberta. Dr. Robins was the first to synthesize the dideoxypurine analogues. In fact, he supplied ddA and ddG to Fred Sanger for his enzymatic sequencing of DNA. Dr. Robins was an outstanding collaborator and provided many nucleoside analogues to be tested in the DHBV system. We discovered very early in our studies that the purine 2',3'-dideoxynucleosides, particularly 2',3'-dideoxyguanosine (ddG), were highly potent inhibitors of DHBV replication. Compared to the inhibition by 2',3'-dideoxypyrimidine nucleoside analogues (ddC and ddT), ddG was at least 5 logs more active than ddC or ddT in this assay system.^{2, 3} We determined that ddG's unique mechanism of action was related to the fact that the first nucleotide bound to a tyrosine of the primer protein domain of the viral polymerase, was always deoxyguanosine triphosphate in hepadnaviruses.⁴

We were fortunate that an excellent chemical company, Raylo Chemicals Inc, manufactured nucleoside analogues in Edmonton, and through the Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) we received funding to manufacture a prodrug of ddG that we tested in ducks chronically infected with DHBV. These studies demonstrated that the ddG prodrug very effectively inhibited the DHBV.³ We patented the ddG and prodrugs of ddG as potential inhibitors of HBV,⁵ and with this information, we contacted several companies about a possible collaboration or licensing agreement. Dr. Robins and I made a presentation to Glaxo, Inc. (now GSK) at Research Park, North Carolina, and the response was very positive. After the

presentation, we met the President of Glaxo, Inc. (USA), Dr. Charles Saunders. He indicated that there was a strong likelihood that we would be supported by Glaxo, Inc. (Canada), as Bill C-22, which increased industry-supported research in Canada had just been passed. We soon had the contract signed.

A treatment for HBV

Under this contract, we screened many additional compounds from Glaxo for activity against hepadnaviruses in the duck model. Dr. Robins and I attended a Gordon Conference and noted that 3TC (lamivudine) was very effective against HIV. Given the similarities in the replication of HBV and HIV, we asked Glaxo for lamivudine to test its activity against DHBV. Dr. Bernard Belleau synthesized lamivudine at McGill University and marketed it through Biochem Pharma, a McGill spinoff company. Glaxo licensed lamivudine, so we had access to this compound for testing in the DHBV model. Lamivudine was very active for DHBV in both cell cultures and in vivo in chronically infected ducks. Dr. Ron Keeney of Glaxo US had access to a chimpanzee colony in New Iberia, Louisiana, and in vivo studies showed that lamivudine was very active for HBV in chimpanzees.^{6,7} We completed additional studies on the mechanism of action of lamivudine, demonstrating that it is incorporated into the DHBV DNA in place of deoxycytidine triphosphate and that it could not be proofread by pyrophosphorolysis in the replicating cores of DHBV.^{8,9}

Our collaboration with Glaxo also allowed us to conduct the first phase II clinical trial of lamivudine in chronic carriers of HBV. This study showed that 100 mg lamivudine taken orally once per day resulted in a greater than 99% decrease in HBV DNA in the blood of chronic carriers within 28 days.¹⁰ There were soon additional studies showing lamivudine was effective and safe when given orally in chronic carriers of HBV. Based on these studies, lamivudine was the first oral antiviral approved for the treatment of HBV chronic carriers in 1998.

The transplanted liver was immediately re-infected in patients undergoing transplantation for end-stage liver disease from HBV. In many cases, the infection resulted in a rapidly progressive fatal disease known as fibrosing cholestatic hepatitis. For this reason, many transplant centres were reluctant to do liver transplants on patients with chronic HBV. The first patient with chronic HBV infection treated with lamivudine pre- and post-transplant to prevent re-infection was performed at the University of Alberta on May 1, 1994. This treatment effectively prevented HBV infection of the transplanted liver. Lamivudine reopened the potential for patients with end-

stage liver disease from chronic HBV to undergo liver transplants.¹¹ It was soon recognized that the liver pathology of patients with cirrhosis often improved when started on lamivudine,, and about 70% of patients showed significant reversal of cirrhosis while on therapy.¹²

One concern we had with the use of lamivudine as monotherapy was the development of resistance. We predicted this problem after producing lamivudine resistance viruses in the duck model.¹³ Shortly after lamivudine was introduced for the treatment of HBV, there were reports of lamivudine resistance in infected patients.¹⁴ Fortunately, newer nucleoside analogues have been developed with a much higher barrier to the development of resistance. Today, the first line of therapy for chronic HBV is treatment with either entecavir or tenofovir, both purine-based antivirals that are highly effective with a strong barrier to resistance. However, none of the antiviral therapies approved for chronic HBV are “cures,” as the cccDNA produced during infection is not eradicated from infected hepatocytes. This is the source of viral recurrence when oral therapy is stopped. Therefore, most patients remain on lifelong nucleoside analogue therapy to suppress chronic HBV. Many laboratories and companies are renewing research efforts to “cure” chronic HBV with new therapies to eliminate cccDNA from infected hepatocytes.

Treatments for HCV

In addition to HBV, my research was extended to hepatitis C virus (HCV). In 1998, I began a collaboration with Drs. Norman Kneteman and David Mercer on developing an animal model for infection by HCV. At the time, no cell culture systems or non-primate animal models could be infected with HCV. David Mercer, a graduate student, initially injected human hepatocytes in the splenic vein of SCID-beige immunocompromised mice. The animals developed a very low level of human albumen in their sera, but it quickly disappeared. We then utilized a transgene based on studies by Brinster et al.¹⁵ The SCID-beige mice carried a transgene that overexpressed urokinase under the albumen promoter. Overexpression of urokinase was toxic to the mouse hepatocytes. In this animal model, the human hepatocytes could engraft in the mouse liver as the mouse hepatocytes died. The human hepatocytes expanded over six to eight weeks resulting in mice with chimeric (humanized) livers. These mice could support HCV infection and replication. This was the first non-primate animal model infected with HCV.¹⁶ We subsequently demonstrated that this animal model could be used to study antivirals for HCV. We established a spinoff biotech company, KMT Hepatech Inc., which held a contract with the National Institutes of Health (NIH) for 18 years to test antiviral compounds

for the treatment of HCV in vivo. Subsequently, replicons developed by Charlie Rice¹⁷ and Ralph Bartenschlager¹⁸ were used to discover antivirals for HCV. Many of these drugs were confirmed to be active in the mouse model. These tools facilitated the discovery of drugs to successfully treat HCV and cure over 95% of infected patients.¹⁹

Convergence of opportunities

In 2010, a convergence of opportunities resulted in the establishment of the Li Ka Shing Institute of Virology at the University of Alberta. These opportunities included the recruitment of numerous virologists and immunologists that provided a solid scientific basis for such an institute. Dr. Li Ka Shing is a successful businessman who invested in Husky Oil in Canada and is interested in philanthropy for medical research. The development of lamivudine as the first oral therapy for chronic HBV influenced his support of research at the University of Alberta. Chronic HBV remains the most common chronic disease in China. In addition, the Canada Excellence Research Chairs (CERC) Program had recently been established, and Dr. Michael Houghton was recruited to the University of Alberta as the CERC Chair in Virology. On April 23, 2010, the Li Ka Shing Institute of Virology was established with funding from the Li Ka Shing Foundation, and double-matched by the Government of Alberta. In addition, GSK had provided endowment funding for a Chair in Virology and a second endowment to support the required infrastructure of the institute.

The recruitment of Dr. Houghton to Alberta was highly fortuitous as he, along with Harvey Alter and Charlie Rice, shared the Nobel Prize in Medicine and Physiology in 2020 for their discovery of the hepatitis C virus. This was only the second Nobel Prize in Medicine or Physiology to be awarded to a Professor at a Canadian university, the first being the Nobel Prize for the discovery of insulin to Banting and Macleod in 1923.

My success in research can be summarized in three key words:

- **Passion**-you must believe you are on the right track;
- **Persistence**-there will be many difficult moments and roadblocks to work through; and
- **Partnerships**- working with excellent people, be they colleagues, or trainees, is vital to reaching desired goals.

2. COVID 19 Pandemic – Vaccine Task Force

We are now more than two and a half years into the COVID-19 pandemic. To put it mildly, this has shocked the world. It is hard to imagine how an RNA virus could bring the world to its knees. Officially, more than seven million lives have been lost. Still, the unofficial total is probably closer to 15 to 20 million as healthcare systems worldwide have struggled to cope with the impact of this new viral disease. Public health measures, including masking; social distancing; scrupulous hand washing; testing and tracing; and lockdowns with closures of businesses, schools, and public events, have devastated health, healthcare systems, education, and economies. The US economy is estimated to have shrunk by between 15 and 20 trillion dollars. The social impacts have been devastating, particularly on school children and young adults, as their social development and quality of education have been significantly set back. The pandemic has accentuated deep inequities within our society and between countries. It has taken a heavier toll on poor countries than on rich ones and has significantly impacted our country's disadvantaged and marginalized communities. The Influenza A pandemic of 1918-1919 was the last major pandemic of this magnitude. We were fortunate to not have experienced a similar event in over a hundred years. A message from the World Health Organization (WHO) report COVID-19: Make It The Last Pandemic has stated, "Our message for change is clear. No more pandemics. If we fail to take this goal seriously, we will condemn the world to successive catastrophes." Was the pandemic predictable? – yes, it was. In 2019 the (WHO) cited the Top 10 Global Threats. A number were viral diseases. Since I began my clinical practice nearly 40 years ago, there has been an average of at least one new disease each year. Most were viral in origin, and several were very high-impact diseases– HIV-AIDS, hepatitis C, SARS-CoV-1, new forms of influenza, and now SARS-CoV-2.

In June 2020, I was asked to serve on the Canadian Vaccine Task Force (VTF) with 11 other members. The core members included representatives from academia, health and research institutions, and industry. Many had considerable experience in vaccine development. We were supported by highly qualified ex-official members of the federal government, including Mona Nemer, the Chief Science Advisor; Simon Kennedy, Deputy Minister of Innovation, Science and Economic Development Canada (ISED); Steven Lucas, Deputy Minister of Health Canada; and Ian Stewart, President of the Public Health Agency of Canada. We were fortunate to have frequent updates from the Minister of Procurement, the Honorable Anita Anand, and her team. Our Task Force had excellent secretarial support provided by Roger Scott Douglas and his team at the National Research Council. The

VTF and the Subcommittee on Biomanufacturing were co-chaired by Dr. Joanne Langley, a pediatrician from Dalhousie University, and Dr. Mark Lievonon, with extensive industry experience. Our co-chairs ensured that committee members had no conflict of interest in any of the items on the agenda. Serving on the committee was a remarkable experience. We all felt the urgency to make the proper selections to find effective, safe, and timely vaccines for Canadians. Our responsibilities also extended to providing advice on rebuilding the biomanufacturing capacity in Canada, and we reviewed many such proposals.

This voluntary committee had 91 Zoom meetings for over 270 hours and wrote 52 advice letters to the government between June 2020 and August 2022. We clearly understood that our role was advisory and the government made the final decisions.

When we began the process, there were ten vaccines in early clinical trials and more than 126 candidates in pre-clinical studies. Given the urgency of obtaining effective vaccines, we listened to many presentations. Since we did not know which ones would be the safest and most effective, we selected vaccines made by different processes, including two using mRNA, two using viral vectors, two traditional protein vaccines, and two using viral-like particles. We recommended procuring significant quantities of vaccines for Canadians.

Vaccines were developed rapidly because of the remarkable sharing of information about the virus that caused COVID-19. On December 8, 2019, the first case of unusual pneumonia was described from Wuhan, China, and by December 29, twenty-seven similar cases of pneumonia had developed. A novel coronavirus, SARS-CoV-2, was identified on January 9, 2020, and the full sequence was entered into the gene bank on January 24, 2020. Within days of the sequence being available, Moderna, CureVac, and Pfizer BioNTech had the sequences of the spike protein in expression plasmids to produce mRNA vaccine candidates that were approved in record time.

mRNA and other vaccines

Many skeptics have tried to discredit the mRNA vaccines as being “new” and, therefore, “unsafe as they were developed so quickly.” However, the truth is that the mRNA vaccines were developed because of research done by hundreds of scientists over more than 30 years.²⁰ These vaccines are remarkable examples of how discovery research overcame many obstacles to produce valuable products. This is an outstanding example of persistence, problem-solving, and sharing of information, overcoming much

skepticism and doubt that mRNAs would ever become a medical product. How wrong the skeptics were, but more important is the message that transformative discoveries are most often products of basic research. Today as we are working so hard to establish a biotech industry in Canada, there is much support for companies, and research focused on translation or commercialization. However, support for basic research is lagging despite solid appeals for increased funding for discovery or basic research. This was a clear message in the David Naylor Report.²¹

The critical discovery by Katalin Kariko, working in the laboratory of Drew Weissman, demonstrated that pseudouridine replacing uridine in mRNA produced a product that could evade the innate immune response and increase mRNA protein expression. This was a crucial enabling technology for mRNA vaccines. The second enabling technology for mRNA vaccine development was the use of lipid nanoparticles to deliver mRNA into cells. This technology was greatly facilitated by Canadian scientists from UBC, including Ian MacLachlan (Tekmira) and Pieter Cullis (Acuitas). Moderna, an mRNA vaccine company, was cofounded in 2010 by two scientists with strong Canadian connections, Dr. Derek Rossi (University of Toronto) and Dr. Noubar Afeyan (McGill University), with substantial input and advice from Dr. Nahum Sonenberg from McGill – one of Canada's genuinely outstanding basic scientists.

The VTF recommended approval of two mRNA vaccines. We were all delighted to see the remarkable success of these vaccines in clinical trials. The results were a true victory for science at a time of desperate need. We had hoped for at least 70% protection against SARS-CoV2 infection; however, the initial clinical trials demonstrated approximately 95% protection. The VTF also recommended two inactivated adenovirus-delivered vaccines, one from AstraZeneca and Oxford University and the other a Janssen-based vaccine licensed to Johnson & Johnson. The inactivated adenovirus-delivered vaccines were partly based on the pioneering work of Dr. Frank Graham of McMaster University – another outstanding basic scientist. He not only developed the concept of using inactivated adenovirus to deliver vaccines but also developed the cell line HEK293 used by many companies. These two vaccines also proved to be very effective in clinical trials and were approved by Health Canada. We recommended procurement of two more traditional protein-based vaccines, one from Sanofi/GSK and the other from Novavax, and a viral-like particle vaccine from Medicago if these vaccines received Health Canada approval.

Canada has recently approved the modified bivalent boosters, which improve coverage for Omicron BA.1 and improve protection for the current

circulating BA.4 and BA.5. The evolution of variants of concern should make everyone aware of the need to keep vaccines and boosters current. “Vaccine fatigue” is a concern. The hope is that access to new, more effective vaccines will encourage Canadians to keep their vaccination and boosters current. In a study by Razak et al., Canada performed better in comparison with ten other countries, the infection rates and death rates were lower primarily based on hardworking frontline healthcare workers, restrictive public health measures, and higher vaccination rates by Canadians than seen in many other countries in the study.²²

The production of effective vaccines in record time was accompanied by faster approval by regulatory bodies: for example, “interim approvals” for one year allowed more rapid access to vaccines and antivirals at a time of critical need.

Vaccine technology will continue to improve. The new vaccines developed for SARS-CoV-2 often gave better protection from “disease” than from transmission of “infection.” This may have been related to weaker or no IgA immune responses to protect mucosal surfaces. We will likely see the development of vaccines that improve both infection and disease protection. Future vaccines will probably be developed to provide a longer duration of immunity and broader immunity when used with improved adjuvants. We will likely see vaccines developed that offer broader coverage in virus families, such as the development of a universal influenza vaccine or vaccines that will cover multiple strains of coronaviruses. The science behind the rapid development of new vaccines in response to the COVID-19 pandemic should have strengthened public confidence in science! However, achieving this remains a challenge with the misinformation that has circulated and continues to circulate on social media.

Antivirals

While the production of new vaccines for COVID-19 in record time was impressive, the development of effective antivirals has been less so. At the time of this talk, three direct-acting antivirals were licensed: Remdesivir, Molnupiravir, and Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid). The first two are repurposed antivirals developed originally for other viruses. The corticosteroid dexamethasone was also approved for the treatment of COVID-19 based on a major clinical trial showing its benefit. Clinical trials have also been useful in demonstrating “no benefit” from a number of popular treatments that were supported in some quarters without evidence

of effectiveness, such as ivermectin, hydroxychloroquine, fluvoxamine, and colchicine.

Future research should be more successful in producing direct-acting antivirals for specific targets, including viruses with the potential to cause pandemics.

Recent advanced technologies such as DeepMind's Alpha Fold²³ and Meta AI²⁴ have made hundreds of millions of protein structures available based on sequences in databases. This information, combined with structural biology advances using cryo-EM, improved expression systems for novel viral targets, and Computational Assisted Drug Design to identify hits to leads, should rapidly accelerate the discovery of new drugs for viral families with high potential for pandemics. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) has funded nine Antiviral Drug Discovery (AViDD) Centers for Pathogens of Pandemic Concern in the USA with \$577 million US dollars. These centres will identify novel targets and develop small molecules or biologicals to block virus replication. These products will be brought to the clinical stage and stored for rapid deployment and/or scale-up in a new pandemic. The AViDD centers are working with academia, government labs, and pharmaceutical and biotech companies to rapidly develop new antiviral candidates. This innovation will likely be a game-changer. Improved vaccines in even faster times (100 days) and developing effective antivirals, particularly if taken orally and early in the disease, are critical elements of pandemic preparedness.

Research support and manufacturing capacity

The Government of Canada rapidly increased research funding through the tri-council agencies in response to COVID-19. This funding has increased the number of scientists working on coronaviruses and has covered the full spectrum of the tri-council priorities. However, at a time of pandemic-induced crisis, we need to explore new mechanisms that align better with the urgent need to control these outbreaks. During the Vaccine Task Force meetings, there were many illustrations of the importance of government, industry, and academia working together to find solutions to many problems triggered by this pandemic.

The COVID-19 pandemic revealed the need to re-establish Canada's domestic manufacturing capacity to fulfill Canada's requirements and the potential to help supply international needs. The VTF provided expert advice on vaccine procurement and biomanufacturing in the life sciences ecosystem to enhance pandemic preparedness, economic growth, and the

long-term resilience of this sector. This formed part of the original mandate of the VTF and was in keeping with the Biomanufacturing and Life Sciences Strategy (BLSS) announced by the Government of Canada in July 2021. The BLSS committed to investing \$2.2 billion over seven years to grow a strong and competitive biomanufacturing and life sciences sector. The BLSS includes the Canadian Biomedical Research Fund (CBRF), \$250 million over four years, and the Biosciences Research Infrastructure Fund (BRIF), \$500 million over four years. While the funding for BLSS is impressive and to be applauded, the relatively low additional funding for the tri-councils to support discovery research and trainee funding was disappointing. We need to keep our brilliant people and trainees in Canada to remain competitive with other G20 nations. The twenty percent success rate on project grants and salaries for graduate students and post-doctoral fellows that has not increased for 17 years will neither retain nor encourage the brightest minds to pursue research careers. Throughout this talk, I have stressed that fundamental research discoveries lead to transformative innovations.

Under BLSS, the CBRF will create 3 to 5 Hubs across Canada. We anticipate the Hubs will accelerate the development of newer and more effective vaccines for both human and animal diseases and develop innovative antivirals with the potential for rapid deployment against the threat of new pandemics. Despite my concerns about funding for discovery research and trainees, this is an exciting time as Canada is positioned to play a significant role in pandemic preparedness. The threat of future pandemics with more deadly viruses, bacteria, or fungi makes the importance of public health and pandemic preparedness deserving of attention equal to climate change. Funding by governments, industry, and philanthropy will be needed to make COVID-19 the last great pandemic.

References

1. Summers J, Mason WS. Replication of the genome of a hepatitis B-like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell* 1982; 29: 403-15.
2. Suzuki S, Lee B, Luo W, Tovell D, Robins MJ, Tyrrell DLJ. Inhibition of duck hepatitis B virus replication by purine 2',3'-dideoxynucleosides. *Biochem Biophys Res Comm* 1988; 156:1144-51.
3. Lee B, Luo W, Suzuki S, Robins MJ, Tyrrell DLJ. In vitro and in vivo comparison of the abilities of purine and pyrimidine 2',3'-dideoxynucleosides to inhibit duck hepadnavirus. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:336-9.
4. Howe AYM, Robins MJ, Wilson JS, Tyrrell DLJ. Selective inhibition of the reverse transcriptase of duck hepatitis B virus by binding of 2',3'-dideoxyguanosine 5'-triphosphate to the viral polymerase. *Hepatology* 1996; 23:87-96.
5. US Patent #5, 039,667.
6. Tyrrell DLJ, Fischer K, Cameron J. 2'3' dideoxy 3' thiacytidine (lamivudine) treatment of chimpanzees chronically infected with hepatitis B virus (HBV) resulted in a rapid suppression of HBV DNA in sera. International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease (ISVHLD). Tokyo, Japan. May 10-14, 1993.
7. Tyrrell DLJ, Fischer K, Sayani K, Tan W, Jewell J. Treatment of chimpanzees and ducks with lamivudine, 2'3' dideoxy 3' thiacytidine results in a rapid suppression of hepadnaviral DNA in sera. International Congress of Virology. Glasgow. August 8-13, 1993.
8. Urban S, Tyrrell DLJ. An In Vitro system for the enzymological analysis of avian hepatitis B virus replication and inhibition within replicating cores. *Antiviral Res* 2000; 45:185-97.
9. Addison WR, Wong WWS, Fischer KP, Tyrrell DLJ. A quantitative competitive PCR assay for the covalently closed circular form of the duck hepatitis B virus. *Antiviral Res* 2000; 48:27-37.
10. Tyrrell DLJ, Mitchell MC, DeMan RA, Schalm SW, Main J, Thomas HC, Fevery J, Nevens F, Beranek P, Vicary C. Phase II trial of lamivudine

for chronic hepatitis B. American Association of Liver Disease. Chicago. November 4-7, 1993. *Hepatology* 1993;18(4): 112A, Abstract 224.

11. Bain VG, Kneteman NM, Ma MM, Gutfreund K, Shapiro JA, Fischer K, Tipples G, Lee H, Jewell LD, Tyrrell DL. Efficacy of lamivudine in chronic hepatitis B patients with active viral replication and decompensated cirrhosis undergoing liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62:1456-62.

12. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Washington MK, Germanidis G, Flaherty JF, Aguilar Schall R, Bornstein JD, Kitrinis KM, Subramanian GM, McHutchison JG, Heathcote EJ. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic Hepatitis B: A 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381:468-75.

13. Fischer KP, Tyrrell DLJ. Generation of duck hepatitis B virus polymerase mutants through site-directed mutagenesis which demonstrate resistance to lamivudine ((-) Beta-L-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine) in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1957-60.

14. Allen M, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters K, Tyrrell DLJ, Brown N, Condreay LD. Identification and characterization of mutations in HBV resistant to lamivudine. *Hepatology* 1998; 27:1670-7.

15. Heckel JL, Sandgren EP, Degen JL, Palmiter RD, Brinster RL. Neonatal bleeding in transgenic mice expressing urokinase-type plasminogen activator. *Cell* 1990; 62:447-56.

16. Mercer DF, Schiller DE, Elliott JF, Douglas DN, Hao C, Rinfret A, Addison WR, Fischer KP, Churchill TA, Lakey JR, Tyrrell DL, Kneteman NM. Hepatitis C virus replication in mice with chimeric human livers. *Nat Med* 2001; 7:927-33.

17. Blight KJ, Kolykhalov AA, Rice CM. Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. *Science* 2000; 290:1972-4.

18. Lohmann V, Körner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 1999; 285:110-3.

19. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai CL, Chan HL, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E,

Shafran SD, Towner WJ, Tran TT, McNally J, Osinusi A, Svarovskaia E, Zhu Y, Brainard DM, McHutchison JG, Agarwal K, Zeuzem S; ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015; 373:2599-607.

20. Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines. *Nature* 2021; 597:318-24.

21. Naylor D, Birgeneau R, Crago M, Lazaridis M, Malacrida C, McDonald A, Piper M, Quirion R, Wilson A. and Secretariat of the Advisory Panel on Federal Support for Fundamental Science. Investing in Canada's Future: Strengthening the Foundations of Canadian Research. Ottawa, Industry Canada, 2017.

22. Razak F, Shin S, Naylor CD, Slutsky AS. Canada's response to the initial 2 years of the COVID-19 pandemic: A comparison with peer countries. *CMAJ* 2022; 194: E870-7.

23. Callaway E. 'The Entire Protein Universe': AI predicts shape of nearly every known protein. *Nature* 2022; 608:15-16.

24. Callaway E. AlphaFold's new rival? Meta AI predicts shape of 600 million proteins. *Nature* 2022; 611:211-12.

Blank page

Avant-propos

Le Prix international Henry G. Friesen de la recherche en santé a été créé par les Amis des IRSC en 2005 pour honorer les apports exceptionnels du Dr Friesen à la recherche médicale et aux politiques en santé au Canada.

Le Dr Friesen, professeur émérite à l'Université du Manitoba, est surtout connu pour avoir découvert l'hormone prolactine et avoir créé le plus grand organisme de recherche en santé du Canada, les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC).

Depuis sa création, ce prix est décerné chaque année à un chef de file de renommée internationale en science et en politique de la santé, qui imite les réalisations du Dr Friesen. Pour sa part, le lauréat accepte de livrer une importante conférence publique sur un sujet lié à l'avancement de la recherche en santé et à ses contributions évolutives à la société. L'objectif primordial du programme de prix Friesen est d'amener le public à mieux comprendre la valeur de la recherche scientifique en tant que bien social.

Les lauréats préparent également un document basé sur le prononcé de la conférence publique et reproduisant étroitement leurs conférences et ils fournissent un énoncé permanent de la pensée et de la perspective actuelles et qui sont tous publiés en un livre appelé série de conférences du prix Friesen.

Directeur de la rédaction : Dr Peter N. Lewis

Des parties du texte de ce livret ont été utilisées à partir des versions antérieures 1 à 7.

Remerciements

Aubie Angel, C.M., MD, MSc, FRCPC, FCAHS, professeur émérite, président fondateur et conseiller principal des Amis des IRSC, chercheur principal, Collège Massey, Université de Toronto.

David Malkin, MD, FRCPC, FRSC, ancien Président, AIRSC 2022-2023, Oncologue, Division de Hématologie/Oncologie, The Hospital for Sick Children

Peter N. Lewis, BSc, PhD, FCAHS, professeur émérite de biochimie, président par intérim des Amis des IRSC, chercheur principal, Collège Massey, Université de Toronto.

Cristina S. Castellvi, adjointe administrative du FCIHR, a fourni une aide éditoriale précieuse dans l'élaboration de cette brochure ainsi qu'une aide organisationnelle dans tous les éléments du programme du prix Friesen et nous en sommes profondément reconnaissants.

Blank page

Conférence 16

AVANCÉES SCIENTIFIQUES
DANS LE DOMAINE DE L'HÉPATITE VIRALE
ET EXPÉRIENCES AU SEIN DU
GROUPE DE TRAVAIL SUR LES VACCINS

D. Lorne Tyrrell
Professeur d'université
Université de l'Alberta

C'est avec un honneur intense et une profonde humilité que j'accepte le Prix international Henry G. Friesen 2021. J'ai parcouru la liste des précédents lauréats de ce prix avec modestie et suis honoré de me joindre à eux et de voir un prix nommé en l'honneur de Henry Friesen, car il fut un chef de file exceptionnel dans les domaines de la recherche, des politiques de recherche et de la médecine au Canada. C'était un excellent scientifique en endocrinologie, ayant découvert l'hormone prolactine et défini son rôle dans la santé et la maladie. Il a présidé le Conseil de recherches médicales du Canada pendant huit ans (1991-1999) et dirigé l'initiative visant à transformer cet organisme en Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), qu'a dirigés pendant les sept premières années le D^r Alan Bernstein, lauréat du prix Henry Friesen 2017. Le D^r Friesen a également reconnu l'importance transformationnelle du séquençage du génome humain, et veillé à ce que le Canada joue un rôle marquant en recherche génomique en créant Génome Canada en 2000, dont il a été le président fondateur.

Ma conférence sur Friesen compte deux parties, la première résumant ma carrière de chercheur et mes apports au traitement et à l'étude de l'hépatite virale. La deuxième partie porte sur la pandémie de COVID-19 en cours, compte tenu de son impact dévastateur sur la santé, les soins de santé, l'économie, l'éducation et la société en général. Siéger au Groupe de travail sur les vaccins a été une occasion unique de contribuer au contrôle de la pandémie au Canada.

1: Mon histoire de recherche

J'ai grandi sur une ferme et, à mon entrée à l'université, je voulais devenir médecin de famille et exercer dans une région rurale de l'Alberta. Cependant, au cours de ma deuxième année d'école de médecine, j'ai obtenu une bourse pour terminer un programme de doctorat en médecine. Après mon diplôme de médecine de l'Université de l'Alberta, j'ai obtenu un doctorat à l'Université Queen's sous la supervision de Gerry Marks. Puis ce fut ma résidence en médecine interne et une formation spécialisée en maladies infectieuses, ce qui a éveillé mon intérêt pour les virus. J'ai poursuivi un stage postdoctoral à l'Institut Karolinska sous la direction du Dr Erling Norrby, où j'ai travaillé sur les paramyxovirus et leur rôle possible par rapport aux multiples scléroses. Après avoir commencé ma pratique en maladies infectieuses, je me suis vivement intéressé au virus de l'hépatite B (VHB) et au sort des porteurs chroniques du VHB. J'ai été le premier spécialiste des maladies infectieuses au Canada à soigner les patients atteints de VHB chronique, comme les hépatologues ou les gastroentérologues les voyaient habituellement. En soignant ces patients,

j'ai réalisé qu'il y avait très peu à offrir en matière de thérapie, et c'était un domaine où les besoins médicaux étaient grands.

En 1984, mon cours d'études supérieures en virologie a changé ma vie après lecture d'un article de Jesse Summers et Bill Mason¹ où l'on utilise le modèle de canard du VHB (DHBV) pour découvrir la réplication unique des hépadnavirus. Le VHB est le seul virus à ADN à se répliquer par un ARN intermédiaire et qui redevient l'ADN viral. Il forme une structure circulaire fermée de manière covalente de l'ADN dans le noyau qui se comporte comme un mini chromosome. La réplication du VHB présente certaines similitudes avec celle du VIH, virus à ARN qui passe par une étape provirale de l'ADN avant de générer un nouveau virus à ARN. J'ai pensé que le DHBV pourrait être un excellent substitut pour rechercher des antiviraux contre le VHB humain. À l'époque, il n'existait pas de système de culture cellulaire pour le virus humain. J'ai contacté Jesse Summers et lui ai demandé si quelqu'un avait essayé cette approche, et il a répondu qu'à sa connaissance, personne ne l'avait fait. Je lui ai ensuite demandé s'il était intéressé par une collaboration pour tester les antiviraux, et il a répondu : « Pas vraiment, je suis un scientifique fondamental, mais j'aimerais que cela se fasse ». J'ai donc envoyé un boursier postdoctoral, le D^r Satoru Suzuki, au laboratoire de Jesse Summers pour apprendre la technologie du système primaire de culture d'hépatocytes de canard pour cultiver le DHBV et rechercher des antiviraux contre le VHB.

Mon travail aurait été impossible sans la collaboration du Dr Morris Robins, chimiste nucléosidique à l'Université de l'Alberta, qui a été le premier à synthétiser les analogues de la didésoxypurine. En fait, il a fourni du ddA et du ddG à Fred Sanger pour son séquençage enzymatique de l'ADN. Le D^r Robins a été un collaborateur exceptionnel et a fourni de nombreux analogues nucléosidiques à tester dans le système DHBV. Nous avons découvert très tôt dans nos études que les 2',3'-didésoxynucléosides puriques, en particulier la 2',3'-didésoxyguanosine (ddG), étaient des inhibiteurs très puissants de la réplication du DHBV. Par rapport à l'inhibition par les analogues nucléosidiques de la 2',3'-didésoxypyrimidine (ddC et ddT), la ddG était au moins 5 log plus active que la ddC ou la ddT dans ce système de dosage^{2, 3}. Nous avons déterminé que le mécanisme d'action unique de ddG était lié au fait que le premier nucléotide lié à une tyrosine du domaine protéique d'amorce de la polymérase virale était toujours la désoxyguanosine triphosphate dans les hépadnavirus⁴.

Nous avons eu l'heur qu'une excellente entreprise chimique, Raylo Chemicals Inc., fabrique des analogues nucléosidiques à Edmonton, et par l'intermédiaire de l'Alberta Heritage Foundation for Medical Research

(AHFMR), nous avons reçu des fonds pour fabriquer un promédicament du ddG que nous avons testé chez des canards infectés de façon chronique par le DHBV. Ces études ont démontré que le promédicament ddG inhibait très efficacement le DHBV³. Nous avons breveté le ddG et les promédicaments du ddG en tant qu'inhibiteurs potentiels du VHB⁵ et grâce à cette information, nous avons contacté plusieurs entreprises au sujet d'une éventuelle collaboration ou d'un accord de licence. Dr Robins et moi avons fait une présentation à Glaxo, Inc. (maintenant GSK) à Research Park, en Caroline du Nord, et la réponse a été très positive. Par la suite, nous avons rencontré le président de Glaxo, Inc. (États-Unis), le Dr Charles Saunders qui a indiqué qu'il était fort probable que Glaxo Inc. (Canada) nous appuie en raison de l'adoption récente du projet de loi C-22, qui visait à accroître la recherche financée par l'industrie au Canada. Nous avons rapidement fait signer le contrat.

Un traitement contre le VHB

Ce contrat nous a amenés à examiner l'activité de nombreux composés supplémentaires de Glaxo contre les hépadnavirus dans le modèle de canard. Le Dr Robins et moi avons assisté à une conférence Gordon et avons noté que le 3TC (lamivudine) était très efficace contre le VIH. Étant donné les similitudes dans la réplication du VHB et du VIH, nous avons demandé à Glaxo de lui fournir de la lamivudine pour tester son activité contre le VHBH. Le Dr Bernard Belleau a synthétisé la lamivudine à l'Université McGill et l'a commercialisée par l'intermédiaire de Biochem Pharma, entreprise dérivée de McGill. Glaxo a homologué la lamivudine, ce qui nous a donné accès à ce composé pour le tester dans le modèle DHBV. La lamivudine a été très active contre le DHBV dans les cultures cellulaires et in vivo chez les canards infectés de manière chronique. Le Dr Ron Keeney de Glaxo (É-U) a eu accès à une colonie de chimpanzés à New Iberia, en Louisiane, et des études in vivo ont montré que la lamivudine était très active contre le VHB chez les chimpanzés^{6,7}. Nous avons réalisé des études supplémentaires sur le mécanisme d'action de la lamivudine, démontrant qu'elle est incorporée dans l'ADN du DHBV à la place de la désoxycytidine triphosphate et qu'elle ne pouvait pas être relue par pyrophosphorolyse dans les noyaux réplicatifs du DHBV^{8,9}.

Notre collaboration avec Glaxo nous a également permis de mener le premier essai clinique de phase II de la lamivudine chez les porteurs chroniques du VHB. Cet essai a montré que 100 mg de lamivudine pris par voie orale une fois par jour entraînait une diminution de plus de 99 % de l'ADN du VHB dans le sang des porteurs chroniques dans les 28 jours¹⁰. D'autres études ont rapidement montré que la lamivudine était efficace et

sûre si on l'administrait par voie orale chez les porteurs chroniques du VHB. Sur la base de ces études, la lamivudine a été le premier antiviral oral approuvé pour le traitement des porteurs chroniques du VHB en 1998.

Le foie transplanté a été immédiatement réinfecté chez les patients subissant une transplantation pour une maladie hépatique en phase terminale due au VHB. Dans bien des cas, l'infection a entraîné une maladie mortelle à progression rapide connue sous le nom d'hépatite cholestatique fibrosante. Pour cette raison, de nombreux centres de transplantation hésitaient à effectuer des greffes de foie sur des patients atteints de VHB chronique. Le premier patient atteint d'une infection chronique par le VHB traité à la lamivudine avant et après la greffe pour prévenir une réinfection a été administré à l'Université de l'Alberta le 1^{er} mai 1994, traitement qui a permis de prévenir efficacement l'infection par le VHB du foie transplanté. La lamivudine a rouvert la possibilité pour les patients atteints d'une maladie hépatique en phase terminale due au VHB chronique de subir une greffe de foie¹¹. On a rapidement reconnu que la pathologie hépatique des patients atteints de cirrhose s'améliorait souvent lorsqu'ils commençaient à prendre de la lamivudine, et environ 70% des patients présentaient une inversion significative de la cirrhose en cours de traitement¹².

L'une de nos préoccupations quant à utiliser la lamivudine en monothérapie était le développement d'une résistance. Nous avons prédit ce problème après avoir produit des virus résistants à la lamivudine dans le modèle de canard¹³ de temps après l'apport de la lamivudine dans le traitement du VHB, des cas de résistance à la lamivudine ont été signalés chez des patients infectés¹⁴. Heureusement, de nouveaux analogues nucléosidiques ont été mis au point avec une barrière beaucoup plus élevée au développement de la résistance. Aujourd'hui, le traitement de première intention du VHB chronique est le traitement à l'entécavir ou au ténofovir, deux antiviraux à base de purine qui sont très efficaces et constituent une forte barrière contre la résistance. Cependant, aucun des traitements antiviraux approuvés pour le VHB chronique n'est un « remède », car l'ADNccc produit pendant l'infection n'est pas éradiqué des hépatocytes infectés. C'est la source de récurrence virale lorsque le traitement oral est arrêté. Par conséquent, la plupart des patients restent sous traitement analogues nucléosidiques à vie pour supprimer le VHB chronique. De nombreux laboratoires et entreprises renouvellent leurs efforts de recherche pour « guérir » le VHB chronique avec de nouvelles thérapies pour éliminer l'ADNccc des hépatocytes infectés.

Traitements du VHC

En plus du VHB, mes recherches ont été étendues au virus de l'hépatite C (VHC). En 1998, j'ai commencé à collaborer avec les Drs Norman Kneteman et David Mercer à élaborer un modèle animal d'infection par le VHC. À l'époque, aucun système de culture cellulaire ni modèle animal non primate ne pouvait être infecté par le VHC. David Mercer, étudiant diplômé, a d'abord injecté des hépatocytes humains dans la veine splénique de souris immunodéprimées SCID-beige. Les souris ont développé un très faible taux d'albumen humain dans leur sérum, mais il a rapidement disparu. Nous avons ensuite utilisé un transgène basé sur les études de Brinster et al¹⁵. Les souris SCID-beige étaient porteuses d'un transgène qui surexprimait l'urokinase sous le promoteur d'albumen. La surexpression de l'urokinase était toxique pour les hépatocytes de souris. Dans ce modèle animal, les hépatocytes humains pouvaient se greffer dans le foie de la souris lorsque les hépatocytes de la souris mouraient. Les hépatocytes humains se sont élargis pendant six à huit semaines, ce qui a donné des souris avec des foies chimériques (humanisés). Ces souris pourraient favoriser l'infection et la réplication du VHC. Il s'agissait du premier modèle animal non primate infecté par le VHC¹⁶. Nous avons par la suite démontré que ce modèle animal pouvait servir à étudier les antiviraux contre le VHC. Nous avons créé une entreprise de biotechnologie dérivée, KMT Hepatech Inc., qui a conclu un contrat de 18 ans avec les National Institutes of Health (NIH) pour tester des composés antiviraux pour le traitement du VHC in vivo. Par la suite, des réplicons mis au point par Charlie Rice¹⁷ et Ralph Bartenschlager¹⁸ ont servi à découvrir des antiviraux contre le VHC. Il a été confirmé que nombre de ces médicaments étaient actifs dans le modèle murin. Ces outils ont facilité la découverte de médicaments permettant de traiter avec succès le VHC et de guérir plus de 95 % des patients infectés¹⁹.

Convergence des opportunités

En 2010, une convergence de possibilités a amené à créer l'Institut de virologie Li Ka Shing à l'Université de l'Alberta. Cela a mené à recruter de nombreux virologues et immunologistes qui ont fourni une base scientifique solide pour un tel institut. Le Dr Li Ka Shing est un homme d'affaires prospère qui a investi dans Husky Oil au Canada et qui s'intéresse à la philanthropie pour la recherche médicale. La mise au point de la lamivudine comme premier traitement oral du VHB chronique a influencé son soutien à la recherche à l'Université de l'Alberta. Le VHB chronique reste la maladie chronique la plus courante en Chine. De plus, le Programme des chaires d'excellence en recherche du Canada (CERC) a récemment été mis sur

piéd, et Michael Houghton a été recruté à l'Université de l'Alberta et nommé titulaire de la chaire d'excellence en virologie. Le 23 avril 2010, l'Institut de virologie Li Ka Shing a vu le jour grâce au financement de la Fondation Li Ka Shing et à un double financement du gouvernement de l'Alberta. De plus, GSK avait fourni un financement de dotation pour une chaire de virologie et un deuxième fonds de dotation pour soutenir l'infrastructure requise de l'institut.

Le recrutement du Dr Houghton en Alberta a été très fortuit, car avec Harvey Alter et Charlie Rice, il a partagé le prix Nobel de médecine et de physiologie en 2020 pour la découverte du virus de l'hépatite C. Il s'agit seulement du deuxième prix Nobel de médecine ou de physiologie décerné à un professeur d'une université canadienne, le premier étant pour la découverte de l'insuline décerné à Banting et Macleod en 1923.

Mes réussites en recherche se résument en trois mots clés :

- **Passion** - vous devez croire que vous êtes sur la bonne voie;
- **Persistance** - il y aura beaucoup de moments difficiles et d'obstacles à surmonter;
- **Partenariats** - travailler avec d'excellentes personnes, qu'il s'agisse de collègues ou de stagiaires, est essentiel pour atteindre les objectifs souhaités.

2. Pandémie de COVID-19 – Groupe de travail sur les vaccins

Nous sommes maintenant à plus de deux ans et demi du début de la pandémie de COVID-19. Le moins que l'on puisse dire, c'est que cela a choqué le monde. Il est difficile d'imaginer comment un virus à ARN pourrait mettre le monde à genoux. Officiellement, plus de sept millions de vies ont été perdues. Pourtant, le total non officiel est probablement plus proche de 15 à 20 millions, car les systèmes de santé du monde entier ont du mal à faire face à l'impact de cette nouvelle maladie virale. Les mesures de santé publique, dont le port du masque, la distanciation sociale, le lavage scrupuleux des mains, les tests et traçage et les confinements avec fermetures d'entreprises, d'écoles et d'événements publics ont dévasté la santé, les systèmes de santé, l'éducation et les économies. On estime que l'économie américaine s'est contractée de 15 à 20 billions de dollars. Les impacts sociaux ont été dévastateurs, en particulier sur les écoliers et les jeunes adultes, car leur développement social et la qualité de leur éducation

ont été considérablement ralentis. La pandémie a accentué les profondes inégalités au sein de notre société et entre les pays. Elle a été un tribut plus lourd pour les pays pauvres que pour les riches et a eu un impact significatif sur les communautés défavorisées et marginalisées de notre pays. La pandémie de grippe A de 1918-1919 a été la dernière grande pandémie de cette ampleur. Nous avons eu la chance de ne pas avoir vécu un événement similaire depuis plus de cent ans. Dans un message du rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) intitulé COVID-19 : Make It The Last Pandemic, on peut lire : « Notre message pour le changement est clair. Plus de pandémies. Si nous ne prenons pas cet objectif au sérieux, nous condamnerons le monde à des catastrophes successives. La pandémie était-elle prévisible ? – Oui, c'était le cas. En 2019, l'OMS a cité les 10 principales menaces mondiales. Un certain nombre étaient des maladies virales. Depuis que j'ai commencé ma pratique clinique il y a près de 40 ans, il y a eu en moyenne au moins une nouvelle maladie chaque année. La plupart étaient d'origine virale, et plusieurs étaient des maladies à très fort impact – VIH-sida, hépatite C, SRAS-CoV-1, nouvelles formes de grippe, et maintenant SRAS-CoV-2.

En juin 2020, on m'a demandé de siéger au Groupe de travail canadien sur les vaccins (GTV) avec 11 autres personnes. Les membres principaux étaient des représentants du milieu universitaire, d'établissements de santé et de recherche ainsi que de l'industrie. Beaucoup avaient une expérience considérable en développement de vaccins. Nous avons eu l'appui d'anciens membres officiels hautement qualifiés du gouvernement fédéral, notamment Mona Nemer, conseillère scientifique en chef; Simon Kennedy, sous-ministre d'Innovation, Sciences et Développement économique Canada (ISDE); Steven Lucas, sous-ministre de Santé Canada; et Ian Stewart, président de l'Agence de la santé publique du Canada. Nous avons eu la chance d'avoir des mises à jour fréquentes de la part de la ministre de l'Approvisionnement, l'honorable Anita Anand, et de son équipe. Notre groupe de travail a bénéficié d'un excellent soutien en matière de secrétariat de la part de Roger Scott Douglas et de son équipe du Conseil national de recherches. Le GTV et le Sous-comité sur la biofabrication étaient coprésidés par la D^{re} Joanne Langley, pédiatre de l'Université Dalhousie, et le D^r Mark Lievonen, qui possède une vaste expérience de l'industrie. Nos coprésidents ont veillé à ce que les membres du comité n'aient aucun conflit d'intérêts à l'égard des points à l'ordre du jour. Siéger au comité a été une expérience remarquable. Nous avons tous ressenti l'urgence de faire de bons choix pour trouver des vaccins efficaces, sûrs et opportuns pour les Canadiens. Nos responsabilités s'étendaient également à la prestation de conseils sur le rétablissement de la capacité de

biofabrication au Canada, et nous avons examiné un grand nombre de ces propositions.

Ce comité bénévole a tenu 91 réunions Zoom pendant plus de 270 heures et rédigé 52 lettres de conseil au gouvernement entre juin 2020 et août 2022. Nous avons bien compris que notre rôle était consultatif et c'est le gouvernement qui a pris les décisions finales.

Lorsque nous avons commencé le processus, il y avait dix vaccins en essais cliniques précoces et plus de 126 candidats en études précliniques. Compte tenu de l'urgence d'obtenir des vaccins efficaces, nous avons assisté à de nombreuses présentations. Ne sachant pas lesquels seraient les plus sûrs et les plus efficaces, nous avons sélectionné des vaccins fabriqués par différents procédés, dont deux utilisant de l'ARNm, deux utilisant des vecteurs viraux, deux vaccins protéiques traditionnels et deux utilisant des particules de type viral. Nous avons recommandé d'acheter des quantités importantes de vaccins pour les Canadiens.

Les vaccins ont été mis au point rapidement en raison du partage remarquable d'informations sur le virus qui a causé la COVID-19. Le 8 décembre 2019, le premier cas de pneumonie inhabituelle a été décrit à Wuhan, en Chine et, le 29 décembre, vingt-sept cas similaires de pneumonie avaient vu le jour. Un nouveau coronavirus, le SRAS-CoV-2, a été identifié le 9 janvier 2020, et la séquence complète a été entrée dans la banque de gènes le 24 janvier 2020. Dans les jours suivant la mise à disposition de la séquence, Moderna, CureVac et Pfizer BioNTech avaient des séquences de la protéine de pointe dans les plasmides d'expression pour produire des candidats vaccins à ARNm qui ont été approuvés en un temps record.

ARNm et autres vaccins

De nombreux sceptiques ont tenté de discréditer les vaccins à ARNm en les qualifiant de « nouveaux » et donc « dangereux ayant été développés aussi rapidement ». Cependant, la vérité est que les vaccins à ARNm sont issus de recherches effectuées par des centaines de scientifiques pendant plus de 30 ans²⁰. Ces vaccins sont des exemples remarquables de la façon dont la recherche axée sur la découverte a surmonté nombre d'obstacles pour donner des produits de valeur. Il s'agit d'un exemple exceptionnel de persévérance, de résolution de problèmes et de partage d'informations, surmontant beaucoup de scepticisme et de doute quant au fait que les ARNm deviendraient un jour un produit médical. Comme les sceptiques avaient tort, mais le plus important est le message selon lequel les

découvertes transformatrices sont le plus souvent le produit de la recherche fondamentale. Aujourd'hui, alors que nous travaillons d'arrache-pied pour établir une industrie de la biotechnologie au Canada, les entreprises bénéficient d'un grand soutien et la recherche est axée sur l'application ou la commercialisation. Cependant, le soutien à la recherche fondamentale est à la traîne malgré de vifs appels à un financement accru de la découverte ou de la recherche fondamentale. C'était un message clair dans le rapport David Naylor²¹.

La découverte critique de Katalin Kariko, au laboratoire de Drew Weissman, a démontré que la pseudouridine remplaçant l'uridine dans l'ARNm donnait un produit capable d'échapper à la réponse immunitaire innée et d'augmenter l'expression des protéines de l'ARNm. Il s'agissait d'une technologie habilitante cruciale pour les vaccins à ARNm. La deuxième technologie habilitante pour le développement d'un vaccin à ARNm a été l'utilisation de nanoparticules lipidiques pour délivrer l'ARNm dans les cellules. Cette technologie a été grandement facilitée par des scientifiques canadiens de l'Université de la Colombie-Britannique, dont Ian MacLachlan (Tekmira) et Pieter Cullis (Acuitas). Moderna, entreprise de vaccins à ARNm, a été cofondée en 2010 par deux scientifiques ayant de solides liens avec le Canada, le Dr Derek Rossi (Université de Toronto) et le Dr Noubar Afeyan (Université McGill), avec la contribution et les conseils considérables du Dr Nahum Sonenberg de McGill – l'un des scientifiques fondamentaux vraiment exceptionnels du Canada.

Le GTV a recommandé l'approbation de deux vaccins à ARNm. Nous avons tous été ravis de constater le succès remarquable de ces vaccins dans les essais cliniques. Les résultats ont été une véritable victoire de la science à une époque où le besoin était désespéré. Nous avons espéré une protection d'au moins 70% contre l'infection par le SRAS-CoV2; Cependant, les premiers essais cliniques ont démontré une protection d'environ 95%. Le GTV a également recommandé deux vaccins inactivés administrés à l'adénovirus, l'un provenant d'AstraZeneca et de l'Université d'Oxford et l'autre un vaccin à base de Janssen et homologué par Johnson & Johnson. Les vaccins inactivés administrés à partir d'adénovirus étaient en partie basés sur les travaux pionniers du Dr Frank Graham de l'Université McMaster – autre scientifique fondamental exceptionnel. Il a non seulement développé le concept d'utilisation d'adénovirus inactivé pour administrer des vaccins, mais il a également développé la lignée cellulaire HEK293 utilisée par de nombreuses entreprises. Ces deux vaccins se sont également avérés très efficaces lors des essais cliniques et ont été approuvés par Santé Canada. Nous avons recommandé l'achat de deux autres vaccins traditionnels à base de protéines, l'un de Sanofi/GSK et

l'autre de Novavax, ainsi que d'un vaccin contre les particules virales de Medicago si ces vaccins recevaient l'approbation de Santé Canada.

Le Canada a récemment approuvé les doses de rappel bivalentes modifiées, qui améliorent la couverture contre Omicron BA.1 et améliorent la protection contre les vaccins BA.4 et BA.5, actuellement en circulation. L'évolution des variants préoccupants devrait faire prendre conscience à tous de la nécessité de maintenir les vaccins et les rappels à jour. La « fatigue à l'égard des vaccins » est préoccupante. On espère que l'accès à de nouveaux vaccins plus efficaces encouragera les Canadiens à maintenir à jour leur vaccination et leurs doses de rappel. Dans une étude menée par Razak et coll., le Canada a obtenu de meilleurs résultats que dix autres pays, les taux d'infection et de mortalité étaient plus faibles, principalement en raison du travail acharné des travailleurs de la santé de première ligne, des mesures de santé publique restrictives et des taux de vaccination plus élevés chez les Canadiens que dans de nombreux autres pays participant à l'étude²².

La production de vaccins efficaces en un temps record s'est doublée d'une approbation plus rapide par les organismes de réglementation : par exemple, des approbations intermédiaires d'un an ont permis un accès plus rapide aux vaccins et aux antiviraux à un moment où les besoins étaient critiques.

La technologie vaccinale continuera de s'améliorer. Les nouveaux vaccins développés contre le SRAS-CoV-2 offraient souvent une meilleure protection contre la « maladie » que contre la transmission de l'«infection». Cela peut avoir été lié à des réponses immunitaires IgA plus faibles ou inexistantes pour protéger les surfaces muqueuses. Nous verrons probablement la mise au point de vaccins qui améliorent à la fois la protection contre les infections et les maladies. Les futurs vaccins seront probablement mis au point pour offrir une immunité plus longue et une immunité plus large lorsqu'ils sont utilisés avec des adjuvants améliorés. Nous verrons probablement des vaccins qui offriront une couverture plus large dans les familles de virus, comme la mise au point d'un vaccin universel contre la grippe ou de vaccins qui couvriront plusieurs souches de coronavirus. La science qui sous-tend le développement rapide de nouveaux vaccins en réponse à la pandémie de COVID-19 aurait dû renforcer la confiance du public dans la science! Cependant, y parvenir reste un défi avec la désinformation qui a circulé et circule toujours sur les médias sociaux.

Antiviraux

Si la production en un temps record de nouveaux vaccins contre la COVID-19 a été impressionnante, la mise au point d'antiviraux efficaces l'a été moins. Au moment de la rédaction de cette discussion, trois antiviraux à action directe étaient homologués : le remdesivir, le molnupiravir et le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid). Les deux premiers sont des antiviraux réutilisés, développés à l'origine pour d'autres virus. Le corticostéroïde dexaméthasone a également été approuvé pour le traitement de la COVID-19 sur la base d'un essai clinique majeur montrant ses avantages. Les essais cliniques ont également été utiles pour démontrer l'absence de bénéfice d'un certain nombre de traitements populaires que certains milieux ont soutenus sans preuve d'efficacité, tels que l'ivermectine, l'hydroxychloroquine, la fluvoxamine et la colchicine.

Les recherches futures devraient mieux réussir à produire des antiviraux à action directe pour des cibles spécifiques, y compris des virus susceptibles de provoquer des pandémies.

Des technologies de pointe récentes telles que Alpha Fold²³ de DeepMind et Meta AI²⁴ ont rendu disponibles des centaines de millions de structures protéiques basées sur des séquences dans des bases de données. Ces informations, combinées aux progrès de la biologie structurale utilisant la cryo-EM, aux systèmes d'expression améliorés pour de nouvelles cibles virales et à la conception de médicaments assistée par ordinateur pour identifier les résultats des pistes, devraient accélérer vivement la découverte de nouveaux médicaments pour les familles virales à fort potentiel de pandémie. L'Institut national des allergies et des maladies infectieuses (NIAID) a financé neuf centres de découverte de médicaments antiviraux (AViDD) pour les agents pathogènes préoccupants en cas de pandémie aux États-Unis à hauteur de 577 millions de dollars américains. Ces centres permettront d'identifier de nouvelles cibles et de mettre au point de petites molécules ou des produits biologiques pour bloquer la réplication du virus. Ces produits seront amenés au stade clinique et stockés en vue d'un déploiement rapide et/ou d'une mise à l'échelle dans le cadre d'une nouvelle pandémie. Les centres AViDD travaillent avec des universités, des laboratoires gouvernementaux et des entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques pour développer rapidement de nouveaux candidats antiviraux. Cette innovation changera probablement la donne. Des vaccins améliorés encore plus rapides (100 jours) et la mise au point d'antiviraux efficaces, en particulier s'ils sont pris par voie orale et au début de la maladie, sont des éléments essentiels de la préparation en cas de pandémie.

Soutien à la recherche et capacité de fabrication

Le gouvernement du Canada a augmenté rapidement le financement de la recherche par l'intermédiaire des trois organismes subventionnaires en réponse à la COVID-19. Ce financement a permis d'augmenter le nombre de scientifiques travaillant sur les coronavirus et a couvert l'ensemble des priorités des trois conseils. Cependant, en cette période de crise induite par la pandémie, nous devons explorer de nouveaux mécanismes correspondant mieux au besoin urgent de contrôler ces épidémies. Au cours des réunions du Groupe de travail sur les vaccins, il y a eu de nombreuses illustrations de l'importance pour le gouvernement, l'industrie et le milieu universitaire de collaborer à trouver des solutions à de nombreux problèmes découlant de cette pandémie.

La pandémie de COVID-19 a révélé la nécessité de rétablir la capacité de fabrication nationale du pays pour répondre à ses besoins et la possibilité d'aider à répondre aux besoins internationaux. Le GTV a fourni des conseils d'experts sur l'approvisionnement en vaccins et la biofabrication dans l'écosystème des sciences de la vie afin d'améliorer la préparation aux pandémies, la croissance économique et la résilience à long terme de ce secteur. Cela faisait partie du mandat initial du GTV et était conforme à la Stratégie en matière de biofabrication et des sciences de la vie (BLSS) annoncée par le gouvernement canadien en juillet 2021. Le BLSS s'est engagé à investir 2,2 milliards de dollars sur sept ans pour développer un secteur de la biofabrication et des sciences de la vie solide et concurrentiel. Le BLSS comprend le Fonds de recherche biomédicale du Canada (FRBC), 250 millions de dollars et le Fonds d'infrastructure de recherche en biosciences (FIRSB), 500 millions de dollars, tous deux sur quatre ans. Bien que le financement du BLSS soit impressionnant et mérite d'être applaudi, le financement supplémentaire relativement faible accordé aux trois conseils pour soutenir la recherche axée sur la découverte et le financement des stagiaires a été décevant. Nous devons garder nos brillants employés et nos stagiaires au Canada pour rester compétitifs par rapport aux autres pays du G20. Le taux de réussite de 20% des subventions de projet et des salaires des étudiants des cycles supérieurs et des boursiers postdoctoraux, qui n'a pas augmenté depuis 17 ans, ne permettra ni de retenir ni d'encourager les esprits les plus brillants à poursuivre une carrière en recherche. Au fil de cet exposé, j'ai souligné que les découvertes de la recherche fondamentale mènent à des innovations transformatrices.

Dans le cadre du BLSS, le FRBC créera de 3 à 5 carrefours à travers le Canada. Nous prévoyons que les centres accéléreront la mise au point de vaccins plus récents et plus efficaces contre les maladies humaines et animales et mettront au point des antiviraux novateurs ayant le potentiel d'un déploiement rapide contre la menace de nouvelles pandémies. Malgré mes préoccupations quant au financement de la recherche axée sur la découverte et aux stagiaires, il s'agit d'une période passionnante, car le Canada est bien placé pour jouer un rôle important dans la préparation aux pandémies. La menace de futures pandémies par des virus, des bactéries ou des organismes fongiques fait que l'importance de la santé publique et de la préparation aux pandémies méritent autant d'attention que les changements climatiques. Le financement des gouvernements, de l'industrie et de la philanthropie sera nécessaire pour faire de la COVID-19 la dernière grande pandémie.

Références

1. Summers J, Mason WS. Réplication du génome d'un virus de type B de l'hépatite par transcription inverse d'un intermédiaire d'ARN. *Cell*, 1982 ; 29 : 403-15.
2. Suzuki S, Lee B, Luo W, Tovell D, Robins MJ, Tyrrell DLJ. Inhibition de la réplication de virus de l'hépatite B de canard par la purine 2',3'-dideoxynucleosides. *Biochem Biophys Res Comm* 1988; 156:1144-51.
3. Lee B, Luo W, Suzuki S, Robins MJ, Tyrrell DLJ. Comparaison in vitro et in vivo des capacités de la purine et de la pyrimidine 2',3'-dideoxynucleosides à inhiber l'hepadnavirus de canard. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:336-9.
4. Howe AYM, Robins MJ, Wilson JS, Tyrrell DLJ. Inhibition sélective de la transcriptase inverse du virus de l'hépatite B de canard par liaison de 2', 3' - dideoxyguanosine 5' - triphosphate à la polymérase virale. *Hepatology* 1996; 23:87-96.
5. Brevet américain #5, 039,667.
6. Tyrrell DLJ, Fischer K, Cameron J. Le traitement ds chimpanzés chroniquement infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) par 2'3' dideoxy 3' thiacytidine (lamivudine) a entraîné la suppression rapide de l'ADN de VHB dans les sérums. Symposium international sur l'hépatite virale et les maladies du foie (ISVHLD). Tokyo, Japon. Du 10 au 14 mai 1993.
7. Tyrrell DLJ, Fischer K, Sayani K, Tan W, Jewell J. Le traitement de chimpanzés et de canards avec la lamivudine, 2'3' dideoxy 3' thiacytidine a entraîné la suppression rapide d'ADN hepadnaviral dans les sérums. Congrès international de virologie. Glasgow. 8-13 août 1993.
8. Urban S, Tyrrell DLJ. Système in vitro pour l'analyse enzymologique de la réplication et de l'inhibition du virus de l'hépatite B aviaire dans les noyaux de réplication. *Antiviral Res* 2000 ; 45:185-97.
9. Addison WR, Wong WWS, Fischer KP, Tyrrell DLJ. Analyse concurrentielle quantitative d'ACP pour la forme circulaire covalentement fermée du virus de l'hépatite B de canard. *Antiviral Res* 2000 ; 48:27-37.
10. Tyrrell DLJ, Mitchell MC, DeMan RA, Schalm SW, Main J, Thomas HC, Fevery J, Nevens F, Beranek P, Vicary C. Essai de phase II de

lamivudine pour l'hépatite chronique B. American Association of Liver Disease. Chicago. 4-7 novembre 1993. Hepatology 1993,18(4) : 112A, Résumé 224.

11. Bain VG, Kneteman NM, Ma MM Gutfreund, Shapiro JA, Fischer K, Tipples G, Lee H, LD Jewell LD, Tyrrell DL. Efficacité de lamivudine chez les patients atteints d'hépatite B chronique présentant une réplication virale active et une cirrhose décompensée et subissant une transplantation hépatique. Transplantation 1996 ; 62:1456-62.

12. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Washington MK, Germanidis G, Flaherty JF, Aguilar Schall R, Bornstein JD, Kitrinis KM, Subramanian GM, McHutchison JG, Heathcote EJ. Régression de cirrhose lors du traitement par fumarate de tenofovir disoproxile pour l'hépatite B chronique : étude de suivi ouverte de 5 ans. Lancet 2013; 381:468-75.

13. Fischer KP, Tyrrell DLJ. Génération de mutants polymérases du virus de l'hépatite B du canard par mutagenèse dirigée qui montre une résistance à la lamivudine ((-) Beta-L-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine) in vitro. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40:1957-60.

14. Allen M, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters K, Tyrrell DLJ, Brown N, Condreay LD. Identification et caractérisation des mutations dans VHB résistant à la lamivudine. Hepatology 1998; 27:1670-7.

15. Heckel JL, Sandgren EP, Épée JL, Palmiter RD, Brinster RL. Saignement néonatal chez des souris transgéniques exprimant l'activateur plasminogène de type urokinase. Cell 1990; 62:447-56.

16. Mercer DF, Schiller DE, Elliott JF, Douglas DN, Hao C, Rinfret A, Addison WR, Fischer KP, Churchill TA, Lakey JR, Tyrrell DL, Kneteman NM. Réplication du virus de l'hépatite C chez des souris avec foie humain chimérique. Nat med 2001; 7:927-33.

17. Blight KJ, Kolykhalov AA, Rice CM. Initiation efficace de la réplication d'ARN de VHC dans la culture cellulaire. Science 2000; 290:1972-4.

18. Lohmann V, Körner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R. Réplication d'ARN subgénomique du virus de l'hépatite C dans une variété de cellules d'hépatome. Science 1999; 285:110-3.

19. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai CL, Chan HL, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafran SD, Towner WJ, Tran TT, McNally J, Osinusi A, Svarovskaia E, Zhu Y, Brainard DM, McHutchison JG, Agarwal K, Zeuzem S; Enquêteurs d'ASTRAL-1. Sofosbuvir et velpatasvir pour infection par les géotypes 1, 2, 4, 5 et 6 du VHC N Engl J Med 2015; 373:2599-607.
20. Dolgin E. L'histoire embrouillée des vaccins à ARNm. Nature 2021; 597:318-24.
21. Naylor D, Birgeneau R, Crago M, Lazaridis M, Malacrida C, McDonald A, Piper M, Quirion R, Wilson A. et secrétariat du Groupe consultatif sur le soutien fédéral à la science fondamentale. Investir dans l'avenir du Canada : renforcer les fondements de la recherche canadienne. Ottawa, Industrie Canada, 2017.
22. Razak F, Shin S, Naylor CD, Slutsky AS. Réponse du Canada aux deux premières années de la pandémie de COVID-19 : comparaison avec les pays pairs CMAJ 2022; 194: E870-7.
23. Callaway E. « L'univers protéique entier » : L'IA prédit la forme de presque toutes les protéines connues. Nature 2022; 608:15-16.
24. Callaway E. Le nouveau rival d'AlphaFold? L'IA Meta prédit la forme de 600 millions de protéines. Nature 2022; 611:211-12.

50

Blank page

The Henry C. Friesen International Prize in Health Research (est. 2005) was launched by Friends of Canadian Institutes of Health Research (FCIHR) to commemorate Dr. Friesen's distinguished leadership, vision, and innovative contributions to health research and Canadian health research policy. Prizewinners present the annual Friesen Prize Lecture and provide a manuscript for publication in the series of "The Henry G. Friesen International Prize Lectures".

Friends of CIHR promotes the value of health research and establishes community-based partnerships with like-minded institutions. Since 2000, it has specifically supported the goals of the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) by communicating the importance of scientific research to society and by fostering the professional development and social well-being of young scientists.



Le Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen a été créé en 2005 en hommage au leadership du Dr Friesen, à ses qualités de visionnaire ainsi qu'à ses contributions novatrices à la recherche et aux Politiques en matière de santé au Canada. Le Prix permet la présentation d'une conférence annuelle le Prix Friesen et le texte de la conférence est publié dans la série « Le Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen, conférences ».

Les Amis des IRSC ont été créés afin de promouvoir la valeur de la recherche en santé et d'établir des partenariats communautaires avec des organisations aux vues similaires. Depuis 2000, ils ont appuyé expressément les objectifs des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), mettant un accent spécial sur l'importance de la recherche scientifique, la promotion du perfectionnement professionnel et le bien-être des jeunes chercheurs.

