

THE HENRY G. FRIESEN INTERNATIONAL
PRIZE IN HEALTH RESEARCH

PRIX INTERNATIONAL DE LA
RECHERCHE EN SANTÉ HENRY G. FRIESEN



THE HENRY G. FRIESEN INTERNATIONAL
PRIZE IN HEALTH RESEARCH | 2011/12

**INNOVATIONS IN
CARDIAC CARE:
STEM CELLS IN THE
REPAIR AND REGENERA-
TION OF HEART MUSCLE**

VICTOR DZAU
Chancellor for Health Affairs at
Duke University

PRIX INTERNATIONAL DE LA RECHERCHE
EN SANTÉ HENRY G. FRIESEN | 2011/12

**INNOVATIONS EN SOINS
CARDIAQUES : UTILISATION
DE CELLULES SOUCHES
POUR RÉPARER ET RÉGÉNÉR-
ER LE MUSCLE CARDIAQUE**

VICTOR DZAU
Chancelier des affaires de la santé à
l'Université Duke

**THE FUTURE OF DISEASE
RESEARCH, TRANSLA-
TIONAL MEDICINE AND
DRUG DISCOVERY: IS
THE GLASS HALF EMPTY
OR HALF FULL?**

MARC TESSIER-LAVIGNE
President of
The Rockefeller University

**L'AVENIR DE LA MÉDECINE
TRANSLATIONNELLE ET LA
DÉCOUVERTE DE MÉDICA-
MENTS : LE VERRE EST-IL À
MOITIÉ VIDE OU À MOITIÉ
PLEIN?**

MARC TESSIER-LAVIGNE
Président,
The Rockefeller University

Our Sponsors

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

Canadian Academy of Health Sciences
Canadian Institutes of Health Research (CIHR)*
Canadian Stroke Network
CBC Radio One*
Diabetes Research & Treatment Centre*
Friends of CIHR*
Fonds de recherche du Québec - Santé (FRQ-S)*
Galini Foundation*
GE Healthcare
Genome Quebec
Genome Canada*
Massey College,
University of Toronto
McGill University*

Ministry of Research and Innovation, Government of Ontario*
Ottawa Health Research Institute*
Pfizer
Rx&D Health Research Foundation
St. Boniface General Hospital Research Centre*
Stem Cell Therapeutics
University of Manitoba*
Faculty of Medicine
University of Ottawa*
Office of the President
Faculty of Medicine
Institute of Mental Health Research
University of Ottawa Heart Institute*
University of Toronto
Faculty of Medicine

* multi-year commitment

Commanditaires

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

Académie canadienne des sciences de la santé
Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)*
Réseau canadien contre les accidents cérébrovasculaires
CBC Radio One*
Centre de recherche et de traitement pour le diabète*
Amis des IRSC*
Fonds de recherche du Québec - Santé (FRQ-S)*
Galin Foundation*
GE Healthcare
Génome Québec
Génome Canada*
Massey College,
Université de Toronto
Université McGill*

Le Ministère de la Recherche et de l'Innovation, Gouvernement de l'Ontario*
L'Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa (IRHO)*
Pfizer
La Fondation pour la recherche en santé (FRS) des Compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (Rx&D)*
Centre de recherche de l'Hôpital général Saint-Boniface*
Stem Cell Therapeutics
Université du Manitoba
Faculté de médecine*
Université d'Ottawa
Bureau du président*
Faculté de médecine
L'Institut de recherche en santé mentale (IRSM)*
L'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa*
Université de Toronto
Faculté de médecine*

* engagement pluriannuel

Contents Table des matières

| | |
|---|--|
| ix / <i>Foreword</i> | 39 / <i>Avant-propos</i> |
| xii / <i>Biography:</i> Dr. Henry G. Friesen | 43 / <i>Biographie:</i> D ^r Henry G. Friesen |
| 1 / <i>Lecture 6:</i> Innovations in cardiac care: stem cells in the repair and regeneration of heart muscle | 44 / <i>6e Conférence:</i> Innovations en soins cardiaques : utilisation de cellules souches pour réparer et régénérer le muscle cardiaque |
| 13 / <i>Biography:</i> Dr. Victor Dzau | 58 / <i>Biographie :</i> D ^r Victor Dzau |
| 19 / <i>Lecture 7:</i> The future of disease research, translational medicine and drug discovery: Is the glass half empty or half full? | 63 / <i>7e Conférence:</i> L'avenir de la médecine translation- nelle et la découverte de médica- ments : le verre est-il à moitié vide ou à moitié plein? |
| 37 / <i>Biography:</i> Dr. Marc Tessier-Lavigne | 84 / <i>Biographie:</i> D ^r Marc Tessier-Lavigne |



Foreword

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

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

This is Volume 3 of the series and contains a lecture by Dr. Victor Dzau, Chancellor for Health Affairs, Duke University, who was the 2011 Friesen Prize Laureate. The title of his work is "Innovations in Cardiac Care: Stem Cells in the Repair and Regeneration of Heart Muscle," September 14, 2011 in Ottawa. He received his B.Sc. and MDCM from McGill University. As well, he taught and chaired departments of medicine at Harvard and Stanford. His groundbreaking research has revealed how the renin-angiotensin system underlies a wide range of heart and blood vessel diseases, from hypertension to heart failure, and led to the development of drugs that block this system. This work represents the foundation of modern medical therapy for many heart disorders. He established the Duke Global Health Institute to create an interdisciplinary collaboration among medicine, engineering, law, economics, business, policy, and environmental sciences. He is particularly

interested in the role of academic health centres in reducing health disparities at home and globally.

The second essay in this Volume is by Dr. Marc Tessier-Lavigne, President of The Rockefeller University, who was the 2012 Friesen Prize Laureate. Dr. Tessier-Lavigne is a native of Trenton, Canada. He received undergraduate degrees from McGill University and Oxford University, where he was a Rhodes Scholar. Dr. Tessier-Lavigne is a quintessential translational scientist in the study of brain development and pioneered the identification of molecules that direct the formation of connections among nerve cells to establish a circuit system in the mammalian brain and spinal cord. He explains how these mechanisms are important for understanding how the human brain forms during normal development and how they are increasingly being implicated in other processes, including blood vessel patterning and axonal regeneration following injury. This work may be particularly applied to Neurodegeneration, the curse of Alzheimer's disease. The title of his work is, "The future of disease research, translational medicine and drug discovery: Is the glass half empty or half full?" September 19, 2012 in Ottawa. He also discusses how Industry, Disease Foundations and the Academic Research sector must interact to harness breakthrough scientific knowledge effectively through improved health care. He offers a particularly enlightening view, based on a career rooted in Science, in Industry and now in Academe.

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

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

The Fourth Friesen Prize Lecture was delivered by Dr. Shirley M. Tilghman (2010 Friesen Prize Laureate), President of Princeton University, on September 29, 2010 at the University of Ottawa. She discussed "Science and Enterprise as a Social Good: The Role of Universities." Her plenary lecture, "Bridging the Gender Gap in Science and Technology", was delivered at Queen's University, her alma mater, on October 1, 2010. At this Institutional visit, President Tilghman points out the pivotal role of universities

in promoting social benefits that flow from new knowledge. As well, she provides compelling arguments in favour of increasing the role of women in scientific pursuits and addresses some of the obstacles that must be overcome. Her insights on the unique needs and interests of women in society are particularly relevant in today's world.

Acknowledgments

I would like to acknowledge the collaborative participation of the Canadian Academy of Health Sciences (CAHS), particularly in the person of Dr. Tom Marrie, its President, and Dean of Medicine, Dalhousie University. The support and interest of CAHS has been productive and ongoing since the inception of the Henry G. Friesen International Prize in Health Research.

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

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

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

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

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



About Henry G. Friesen

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

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





Lecture 6

**INNOVATIONS IN
CARDIAC CARE:
STEM CELLS IN THE REPAIR
AND REGENERATION OF
HEART MUSCLE**

VICTOR DZAU, MDCM



Prelude

Despite advances in treatment of cardiovascular diseases, the need remains to find ways to repair and regenerate damaged heart muscle, especially after a heart attack. The limited ability of heart muscle to regenerate after injury leads to scarring and can result in heart enlargement and failure. Recent evidence indicates that certain stem cells are capable of differentiating into heart muscle cells in vitro, raising the possibility of stem cell directed repair and regeneration of damaged heart muscle. The use of stem cells in animal models of heart damage yielded promising evidence for healing and regeneration thereby leading to clinical trials of stem cell therapy.

Although these trials indicated that the use of stem cells is feasible and safe, the resulting clinical benefits were modest. Recent research has been directed at elucidating a broader role for the efficacy of stem cell actions in heart regeneration. We have shown that stem cells stimulate tissue repair and regeneration indirectly through the production and actions of a myriad of molecules termed “paracrine factors”, thus raising the possibility of directly administering these molecules, rather than the cells, as therapy. Taken together with research on genetic engineering of stem cells and on the reprogramming of skin cells to become heart muscle cells, these strategies hold the promise of significant advances in the treatment of heart damage.

I am extremely honoured to receive the Henry G. Friesen International Prize in Health Research. It is a great privilege for me to receive a Prize that honours a giant in Science and Medicine - Henry Friesen, whom I have admired and respected throughout my entire career. I would also like to express thanks to the Friends of Canadian Institutes of Health Research and the Canadian Academy of Health Sciences for bestowing this prestigious Award and for me to deliver the 6th Annual Lecture.

When I reflect on my professional career, I realize that I have been incredibly fortunate. I have been able to follow my passion both as a physician-scientist and now, as an academic leader. As someone who aspires to contribute meaningfully to Science and Medicine, I certainly would not have predicted any of this when I left Hong Kong almost 40 years ago. Canada gave me my first break. As you know, McGill is where I received my training and I have very fond memories. I was fortunate to study under Hannah Pappius, John Dirks, Henry Friesen, Peter Macklem, John Beck and I could go on at length

about these giants. Of course, McGill is where I met my best friend and partner for life, my wife, Ruth, who is here in attendance. And so Canada was a great starting point, for me as a physician-scientist. I have been fortunate over the years to have worked at Stanford, Harvard and now at Duke and my path has expanded to leadership roles that I could not have dreamed of as a young man from Hong Kong.

What makes this moment extraordinarily meaningful is that I am receiving an Award named after an individual who exemplifies the quintessential physician-leader and physician-scientist, Henry Friesen. We are all aware of his unprecedented accomplishments in multiple arenas. As a scientist, he revolutionized Endocrinology with the discovery of the human Prolactin molecule. As a leader, he revolutionized medical research in Canada by first leading the Medical Research Council and later having the vision for the development of the Canadian Institutes of Health Research. These are only a few of the many contributions that Dr. Friesen has made during his distinguished career. Actually, it was not until 2003, when I first worked with him on the International Review Board for the Ontario Research Development Challenge Fund which he chaired, where I directly witnessed his impressive leadership skills. Over the years, I worked with him in a number of other capacities and most recently, while serving on the Medical Advisory Board of the Gairdner Foundation, where he is Chair of the Board of Directors. I believe that the common thread that ties all of Henry's achievements together has been the vision, the passion, the translation and innovation. And I have tried to follow Henry's footsteps by applying the same principles throughout my career.

So I think this is just a great honour for me to receive this award and I thought that perhaps, innovation, which is the topic that I talked a little bit about at breakfast and even lunchtime, should be the topic that I talk about today in the lectureship.

Introduction

Despite great advances in the therapy of cardiovascular diseases within the last several decades, ischemic heart disease and congestive heart failure continue to be leading causes of mortality and morbidity in the Western hemisphere. Regardless of etiology, heart disease is accompanied by cell loss as well as structural and functional abnormalities of surviving cardiomyocytes. These abnormalities trigger a cascade of detrimental events, including inflammation, overstretching of viable cardiac cells and fibrosis and scarring

which eventually lead to heart failure and death. To date no therapy exists that can effectively regenerate cardiac tissue.

Unlike hearts of lower animals such as newts or zebrafish, which regenerate completely following injury, the human heart has been traditionally thought of as a terminally differentiated organ incapable of regeneration. This traditional line of thinking has been challenged recently by observations of the existence of cardiac and extra cardiac progenitor cells capable of forming cardiomyocytes, endothelial as well as smooth muscle cells. Indeed, evidence demonstrates that these stem/progenitor cells participate in the endogenous repair and regeneration of the myocardium. Recently, stem cell transplantation has emerged as a promising therapeutic strategy for cardiac repair. Multiple candidate stem cell types have been used in preclinical animal models and in humans to repair or regenerate the injured heart. This review will summarize the current status of cell based therapies for cardiac regeneration as well as provide insights into future challenges and opportunities of this rapidly developing field.

Stem cell based therapy for cardiac regeneration

The concept of the heart as a terminally differentiated organ incapable of replacing cardiomyocytes has been an accepted dogma over the last 50 years. As discussed earlier, several recent lines of evidence from animal and human studies over the last few years have challenged this paradigm. First, experimental studies in animals and postmortem study of human hearts have supported the possibility of cardiomyocyte proliferation in the myocardium. More recently, evidence has emerged for the presence of stem/progenitor cells in the adult heart that may participate in cardiac regeneration, albeit with limited effect. These can be either resident in the myocardium or have originated from elsewhere (such as the bone marrow). Importantly, in vitro studies indicate that these stem/progenitor cells are capable of differentiating into cells of the cardiovascular lineage, which raises the intriguing possibility of cardiac stem cell-regenerative therapy. Indeed, these cells have shown much therapeutic promise in preclinical animal models of cardiac injury. This in turn, has led to early human clinical trials demonstrating that stem cell-based therapies represent a safe and feasible approach.

However, many questions about the efficacy and mechanisms of action remain. For example, my laboratory's research have led to the hypothesis that stem cells can induce tissue repair and regeneration indirectly through the release and actions of a myriad of paracrine factors that can activate endogenous regenerative processes. Hence, research leading to the discovery

| Study name (Ref.) | Date published | n | Days after AMI | Primary outcome |
|---------------------------|----------------|-----|----------------|---|
| TOPCARE-AMI ⁴¹ | 2002 | 59 | 4.3 ± 1.5 | Improvement in global LVEF from 51.6 ± 9.6% to 60.1 ± 8.6% (P = 0.003) at 4 months |
| BOOST ⁴² | 2004 | 60 | 5.1 ± 1.3 | Improvement in global LVEF at 6 months but effect was only maintained in large infarcts at long-term follow-up |
| REPAIR-AMI ⁴³ | 2006 | 187 | 3-6 | Improvement in the LVEF at 4 months by 2.5% above baseline |
| ASTAMI ⁴⁶ | 2006 | 97 | 6 ± 1 | No change in the LVEF at 6 months |
| LEUVEN-AMI ⁴⁵ | 2006 | 66 | 1 | No change in global LVEF at 4 months but there was improvement in regional contractility and infarct size in patients with the largest infarcts |
| FINCELL ⁴⁴ | 2008 | 77 | 3 | Improvement in the LVEF at 6 months by 5% above baseline |
| HEBE ⁴⁷ | 2010 | 200 | 3-8 | No change in global LVEF at 4-month follow-up |

AMI, acute myocardial infarction; **BMSC**, bone marrow stem cells; **n**, number of patients; **LVEF**, left ventricular ejection fraction

Table 1:
Randomized control trials of bone marrow stem cells therapy following acute myocardial infarction (modified from Mozid et al.
British Medical Bulletin 2011; 98: 143–159)

and identification of key paracrine factors may produce novel molecular therapies. Recent advances in genetic engineering of stem cells, as well as direct reprogramming of somatic cells to cardiomyocytes, also show much promise as novel strategies for cardiac regeneration. Taken together, these innovations may lead to significant advances in the future treatment of myocardial infarction (MI) and other forms of cardiac damage.

Stem cells

Adult stem cells that have demonstrated therapeutic potentials can be broadly categorized as blood borne, bone marrow-derived, and resident to the heart. Studies that employed bone marrow derived stem cells have included a broad range of cell types from purified mesenchymal stem cells (MSCs) and hematopoietic stem cells (HSCs), to bone marrow-derived mononuclear cells (BM-MNCs), and unfractionated bone marrow cells (BMCs). The category of circulating stem/ progenitor cells is represented principally by endothelial progenitor cells (EPCs) that can be isolated from bone marrow or the circulation and have been reported to produce neovascularization and restore blood flow to ischemic myocardium. Resident cardiac progenitor/stem cells (CPCs) are believed to represent self-renewing populations of cells confined to specific niches within the heart. These cells may be stimulated to proliferate and differentiate to regenerate the myocardium. While embryonic stem cells (ESCs) continue to hold promise for regenerative research, their clinical potential has not been studied mainly due to the ethical concerns surrounding this cell type. The recent generation of induced pluripotent stem cells by Takahashi and Yamanaka circumvents ESC-related concerns and holds much promise for cardiac regenerative therapy.

Clinical trials

Over the past few years, many clinical trials of cell based cardiac therapy have been conducted in patients with ischemic cardiomyopathy, chronic heart failure and angina. At the moment, no consensus has been reached regarding the ideal stem cell type for cardiac repair. The “ideal” cell type should be safe (i.e. non tumorigenic or cause additional problems such as arrhythmias), be tolerated by the immune system, generate functional cardiomyocytes and result in improvement of cardiac function. The majority of the trials have been performed in patients with Acute MI with bone marrow derived cells (Table 1), although more recently trials using adult cardiac progenitor cells are in progress.

So far, interpretation of trials has been difficult as most of them were

uncontrolled and not randomized. Moreover, differences in trial design pertaining to the type of cell used, the underlying clinical status, mode and timing of delivery of cells and methods of measuring outcome have contributed to the lack of a clear consensus about the efficacy of cardiac cell therapy. Early studies using bone marrow derived stem cells for the treatment of acute MI have shown positive results (Table 1). However larger scale randomized studies have yielded conflicting data. For example, REPAIR-AMI reported a significant improvement in cardiac function at 4 months after treatment while the similarly-designed ASTAMI showed no functional benefit; a difference which has since been attributed to the quality of the cells as measured by an *in vitro* cell migration assay. A separate randomized but not placebo-controlled study (BOOST) concluded that the functional benefit seen at 6 months was not sustained at 18 months. Moreover, the cardiogenic potential of bone marrow stem cells is still controversial and the effect of these cell transplantations in global cardiac function is still debated.

Nevertheless, the majority of investigators agree on the following points. First, bone marrow cell therapy appears to be safe and feasible in acute MI as well as chronic ischemic conditions, while the same cannot be concluded about skeletal myoblast injection. The efficacy although promising has been modest. Survival of the transplanted cells in the myocardium is very low. The predominant effects of stem cell transplantation seem to be mediated by paracrine mechanisms rather than direct conversion of stem cells to cardiomyocytes. Streamlined protocols for the isolation, expansion and manipulation of the cell *ex vivo* as well as the timing and dosage of cell delivery need to be developed further.

Future stem cell based therapeutics

Despite the great potential of stem cell based approaches, investigators still face great challenges for the translation of these technologies to actual therapeutic modalities. Low survival *ex vivo* and *in vivo*, poor engraftment and homing of the transplanted cells as well as inefficiencies in differentiating into fully functional tissues, all pose significant problems that needed to be overcome. In the light of this, novel approaches are being developed to address these problems (Figure 1).

Paracrine factors

Observations from numerous studies have indicated that the modest level of stem cell engraftment, the poor viability of the transplanted cells and the low number of newly generated cardiomyocytes and/or vascular cells,

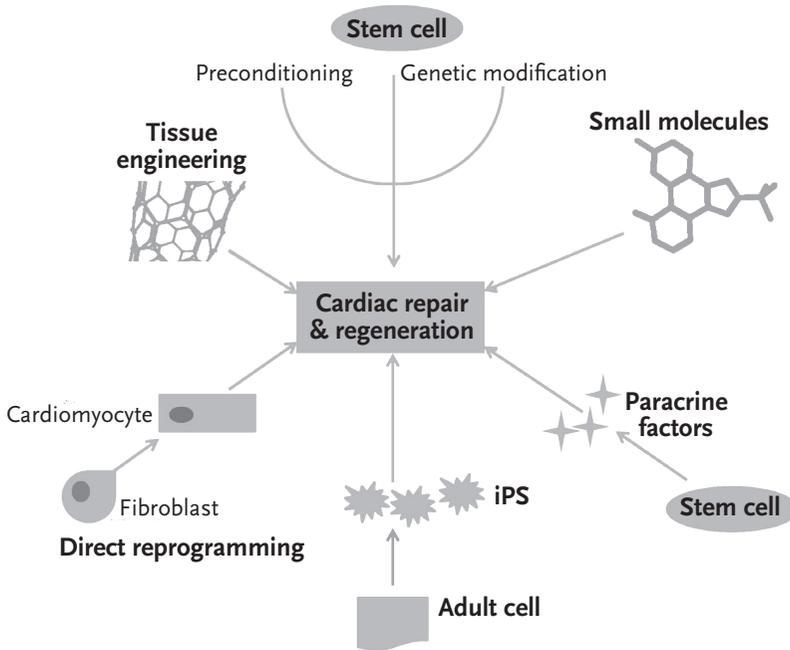


Figure 1:

Overview of current approaches investigated as potential therapeutics for cardiac repair and regeneration.

cannot explain the significant cardiac improvement described after stem cell transplantation. Indeed injection of stem cells could lead to immediate (improvement observed as early as 72h) and sustainable long term effects even if the stem cells or their derivatives could not be detected in the myocardium beyond several weeks. These observations have led us and others to hypothesize that stem cells contribute indirectly to tissue repair and regeneration by releasing important paracrine factors. This occurs in a dynamic spatial-temporal manner that can activate endogenous repair and regenerative processes. These include effects on cardiomyocyte survival, angiogenesis, tissue repair and remodeling, as well as cellular regeneration. The most convincing evidence for the existence of the paracrine paradigm has come from studies showing that the benefits of cells could be replicated by direct injection of conditioned media from stem cells. In particular, we demonstrated that conditioned media from MSCs overexpressing the Akt gene (Akt–MSCs) inhibited apoptosis of isolated cardiomyocytes in vitro and reduced MI size in vivo. Data revealed that the Akt–MSC promoted their ther-

apeutic effects by releasing paracrine signals that support cell survival of the organ cells, as well as initiating angiogenesis. Further studies revealed that *SFRP2*, a member of the Wnt signaling pathway, was dramatically up-regulated in Akt-mSCs and was essential for the paracrine cytoprotective effects. More recent evidence also indicates that *SFRP2* protein delivery can reduce scarring and fibrosis through its anti-fibrotic actions.

Recent studies conducted by members of our group indicate that a novel secreted protein, Hypoxic induced Akt regulated Stem cell Factor (*HASF*), that is upregulated in Akt-mSCs subjected to normoxia or hypoxia, may also mediate survival effects in isolated hypoxic cardiomyocytes via *PKC-ε* signaling which in turn, may provide cardioprotection by blocking activation of mitochondrial death channels.

The demonstration that stem cells secrete therapeutic factors represents a potential breakthrough since characterization of these specific paracrine mediators may lead to the possibility of replacing stem cell-based therapy with paracrine factor-based therapy; an easier simpler approach clinically. Improved methods for large scale production, chemical modifications that enhance stability and more efficient delivery methods such as biopolymers and nanofibers will facilitate the clinical translation of the current findings and the potential development of new protein therapies for cardiac repair and regeneration.

Genetic modification of stem cells

Another emergent approach to improve stem cell therapy is genetic engineering of stem cells to express proteins that improve their ability to act as therapeutic agents; this avenue has generated much interest due to the very positive results arising from these studies. Multiple genetic engineering strategies have been applied to stem cells to increase their cell viability both *in vitro* and *in vivo*. Our lab was the first to develop this approach by describing the overexpression of the Akt gene in mSC. Injection of these modified (Akt-mSCs) into the hearts after experimental MI showed that these cells reduced MI size and resulted in major improvements in cardiac function. Further research revealed that the Akt-mSC promoted their therapeutic effects by releasing paracrine signals that support cell survival of the organ cells, as well as initiating angiogenesis. Another approach used was the overexpression of Bcl-2 a key anti-apoptotic protein, in adult rat bone marrow derived mSCs. This resulted in improved mSC survival *in vitro*; and administration of these cells improved heart tissue repair and organ recov-

ery after MI. Similar strategies yielding similar effects have been observed by overexpression of other cytoprotective genes such as Hsp20.

Knowledge of how paracrine mediators of adult stem cells mediate their cardioprotective and regenerative effects can provide insight into ways of modifying the cells *ex vivo* to enhance their function, viability and retention in the target tissue. Multiple genetic engineering strategies have been applied to stem cells to increase their cell viability and enhance the production of secreted factors capable of cardioprotection both *in vitro* and *in vivo*, including Akt, SFRP2, Bcl-2, and hypoxia regulated heme oxygenase-1.

Another option to improve MSC therapy is to enhance homing of the MSCs to the injured myocardium by overexpressing chemokines receptors in these cells. C-C chemokine receptor type 1 (CCR-1) is a G protein-coupled receptor involved in the recruitment of immune cells to the site of inflammation. This receptor is not expressed in MSCs, however its ligands are significantly up-regulated in the injured myocardium. Our laboratory has recently demonstrated that when over-expressed in MSCs CCR-1 increased MSC migration induced by chemokines *in vitro*. *In vivo*, CCR-1 modified MSCs exhibited increased migration and accumulation in infarcted myocardium and this was associated with a reduction in infarct size, increased capillary network and improvement in cardiac function.

An alternative approach to improve paracrine effects is through cell preconditioning. Growth factors or other molecules have been used for preconditioning of MSCs with successful results demonstrating that these strategies enhance cell survival and differentiation and stimulate the release of soluble factors. Similar approaches are currently being tested to modulate *ex vivo* expansion and stimulation of cardiac stem cell progenitor cells into the cardiac phenotype. Our laboratory is currently investigating how growth factors, such as members of Wnt signaling, are affecting murine adult cardiac progenitor cell proliferation and differentiation.

Reprogramming

Following the landmark reports of pluripotent stem cell induction from fibroblasts as well as the conversion of fibroblasts directly to neurons or cardiomyocytes, these have raised the possibility of using cell fate conversion for cardiac tissue regeneration. Indeed, induced pluripotent stem cells (iPS) have already been used *in vitro* and *in vivo* to determine their potential to differentiate to cardiomyocytes. Nelson et al., for example, have recently reported that the intra-myocardial delivery of mouse iPS cells resulted in regeneration of cardiac tissue *in vivo* and improvement of cardiac function

following cardiac injury. In addition, the more recent discoveries that cardiomyocytes can be directly generated from fibroblasts by overexpression of cardiac specific transcription factors (i.e. *Mef2c*, *Gata4*, *Hand* and *Tbx5*) raises the possibility of in situ generation of cardiomyocytes in the injured heart.

Still many challenges exist for the translation of this technology to clinical therapy. First reprogramming efficiency remains too low to be possible to generate enough cardiomyocytes for tissue repair. In addition, most studies show that differentiation of iPS or direct reprogramming produce immature cells that although committed to the cardiac lineage do not present the functional characteristics of true cardiomyocytes. Finally, the use of viral approaches to overexpress transcription factors as tools to achieve reprogramming carries significant challenges in regard of safety. In that regard, the novel non integrative method of using microRNAs holds great promise.

MicroRNAs comprise a large family of highly conserved endogenous small RNAs found in nematodes, insects, plants and animals. Micro RNAs in their mature form are 21-23 nucleotide-long double-stranded RNAs representing an integral component of the regulatory machinery controlling gene expression at the post-transcriptional level. Computational studies predict that individual miRNAs are capable of modulating the expression of hundreds of genes and are rapidly being regarded as powerful regulators of both developmental and pathological processes. The repressive actions of a single miRNA may be targeted towards several transcription factors among other genes and in addition, shifts in miRNA profiles can be brought about by more than one transcription factor-controlled mechanism. This illustrates a dynamic scenario where both types of gene regulators coordinate in partnership, to control a network of considerable combinatorial complexity. It has been postulated that a reprogramming approach administering miRNAs may offer more therapeutic leverage than transcription factors due to their small size, low toxicity and independence from viral delivery means. Additionally, recent reports of in vivo studies involving miRNAs indicate that chemical modifications to miRNA inhibitors, such as locked nucleic acid, stabilize their conformation and have been successful when administered systemically. We hypothesize that by directly converting the massive fibroblastic proliferative response following a MI to functional cardiomyocytes in vivo, we will have developed a novel and "simpler" method without the use of cells to advance therapeutic regeneration while reducing scarring in the heart. This is an area of active investigation in our laboratory.

Conclusions

Cardiovascular stem cell therapy has become today one of the most fascinating and intriguing fields of study in cardiovascular biology. Given the promising scientific findings, early results of clinical trials and unmet clinical needs, cardiac cell therapy is rapidly getting translated from the bench to the bedside. As with any new scientific field, there are more questions than answers. Beyond safety and feasibility, which the early trials have demonstrated, whether stem cell based therapies will develop to represent an effective treatment for cardiovascular disease remains to be addressed. Undoubtedly this will be an important question that the clinical and scientific community will have to address. Recent developments in genetic engineering, the realization of the potential of paracrine mechanisms as well as the discovery of reprogramming holds promise as alternative strategies that could facilitate the integration of stem cell based therapy to cardiac clinical care (Figure 1).

Biography

Dr. Victor Dzau, Chancellor for Health Affairs at Duke University received his B.Sc. and MDCM from McGill University. Having taught and chaired departments of medicine at Harvard and Stanford, Dr. Dzau is currently the James B. Duke Professor of Medicine at Duke University and the President and CEO of Duke University Health System.

Dr. Dzau's groundbreaking research has revealed how the renin-angiotensin system underlies a wide range of heart and blood vessel diseases, from hypertension to heart failure, and has led to the development of drugs that inhibit this system. This work represents the foundation of modern medical therapy for many cardiac disorders. He continues to lead his lab in pioneering innovative stem cell and genetic treatments for heart and blood vessel diseases.

Dr. Dzau established the Duke Global Health Institute to create an interdisciplinary collaboration among medicine, engineering, law, economics, business, policy, and environmental sciences. He is particularly interested in the role of academic health centres in reducing health disparities at home and globally. He is also involved in select corporate boards and is a visionary for the importance of public-private partnerships to transform health and health care.

Further references on the topic

Tissue Regeneration of the Cardiovascular System and Stem Cells. Deb A.... in Hurst's *The Heart* 13e, 2011.

Laflamme MA, Murry CE. *Heart regeneration*. Laflamme MA, Murry CE in *Nature*. 2011 May 19;473(7347):326-35. Review.

Malliaras K, Marbán E. *Cardiac cell therapy: where we've been, where we are, and where we should be headed*. Malliaras K, Marbán E. in *Br Med Bull*. 2011;98:161-85. Review

Stem cell therapy for heart diseases. Mozid AM, Arnous S, Sammut EC, Mathur A in *Br Med Bull*. 2011;98:143-59.

Paracrine mechanisms of stem cell reparative and regenerative actions in the heart. Mirotso M, Jayawardena TM, Schmeckpeper J, Gneccchi M, Dzau VJ. In *J Mol Cell Cardiol*. 2011 Feb;50(2):280-9. Epub 2010 Aug 19. Review.

Genetic engineering of mesenchymal stem cells and its application in human disease therapy. Hodgkinson CP, Gomez JA, Mirotso M, Dzau VJ in *Hum Gene Ther*. 2010 Nov;21(11):1513-26. Epub 2010 Oct 22. Review.

Genetically modified mesenchymal stem cells and their clinical potential in acute cardiovascular disease. Griffin, M., Greiser, U., Barry, F., O'Brien, T., and Ritter, T. in *Discov. Med*. 2010, 9, 219–223.

Homing and engraftment of progenitor cells: A prerequisite for cell therapy. Chavakis, E., Urbich, C., and Dimmeler, S. in *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2008, 45, 514–522.

Genetic modification of mesenchymal stem cells overexpressing CCR1 increases cell viability, migration, engraftment, and capillary density in the injured myocardium. Huang J, Zhang Z, Guo J, Ni A, Deb A, Zhang L, Mirotso M, Pratt RE, Dzau VJ. In *Circ Res*. 2010 Jun 11;106(11):1753-62. Epub 2010 Apr 8.

Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Takahashi K, Yamanaka S. in *Cell*. 2006 Aug 25; 126(4): 663-76.

Repair of acute myocardial infarction by human stemness factors induced pluripotent stem cells. Nelson TJ, Martinez-Fernandez A, Yamada S, Perez-Terzic C, Ikeda Y, Terzic A. in *Circulation*. 2009 Aug 4; 120(5): 408-16.

iPS cells: a source of cardiac regeneration. Yoshida Y, Yamanaka S in *J Mol Cell Cardiol*. 2011 Feb;50(2):327-32.

Cell fate plug and play: direct reprogramming and induced pluripotency. Chambers SM, Studer L. in *Cell*. 2011 Jun 10;145(6):827-30. Review.

MicroRNAs in development and disease. Sayed D, Abdellatif M in *Physiol Rev*. 2011 Jul;91(3):827-87. Review.

Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors. Ieda M, Fu J-D, Delgado-Olguin P, Vedantham V, Hayashi Y, Bruneau BG, Srivastava D in *Cell* 142: 375-386, 2010.

MicroRNA-Mediated In Vitro and In Vivo Direct Reprogramming of Cardiac Fibroblasts to Cardiomyocytes. Jayawardena TM, Egemnazarov B, Finch EA, Zhang L, Payne JA, Pandya K, Zhang Z, Rosenberg P, Mirotsov M, Dzau VJ. in *Circ. Res*. 110: 1465-1473, 2012.

Heart repair by reprogramming non-myocytes with cardiac transcription factors. Song K, Nam Y-J, Luo X, Qi X, Tan W, Huang GN, Acharya A, Smith CL, Tallquist MD, Neilson EG, Hill JA, Bassel-Duby R, Olson EN. in *Nature* (May 13, 2012). doi: 10.1038/nature11139.

GLOSSARY OF TERMS

Cardiomyocyte: heart muscle cell

Endothelial cells: cells that line the interior of blood vessels

Differentiation: process in which a cell becomes specialized

Terminally differentiated: Cells that have become specialized and are unable to further divide

Myocardium: muscular layer of the heart responsible for heart contraction to “pump” blood to the body

Somatic cell: cells of the body other than germ cells

Pluripotent: capable of differentiating into any cell type of the three germ layers

Induced pluripotent stem cells: stem cells derived from somatic cells

Skeletal myoblast: progenitor cells which have the capability to differentiate into skeletal muscle cells

Cardiac progenitor cells: cells located in the heart with stem-cell like properties, can become cardiovascular specialized cells

Regeneration: the process of repair, reproduction, or replacement of lost or injured cells, tissues, or organs

Endogenous: describes processes that occur naturally within a body or system

Myocardial infarction: heart attack, death of cardiomyocytes due to interrupted blood flow to the myocardium

Neovascularization: formation of new vasculature with blood flow

Ischemia: insufficient blood flow, often results in tissue death

Hypoxia: insufficient oxygen supply

Angina: chest pain due to myocardial ischemia

Engraftment: incorporation of transplanted cells or tissue into a host

Homing: migration in response to signals and cues

Angiogenesis: growth of new blood vessels from pre-existing blood vessels

Apoptosis: programmed cell death

Chemokines: a group of proteins secreted by cells that act as chemoattractants, thus guiding migration of cells

G protein coupled receptor: large family of proteins involved in conveying external stimuli into intracellular signals.

Wnt signaling pathway: network of proteins involved in signaling for a variety of processes including normal physiological activity, embryogenesis, and cancer

PKC-ε: protein kinase C-epsilon, an enzyme with a central role in cardiac cell signaling

Mitochondrial death channels: channels in the mitochondrion that, when opened, lead to cell death

Paracrine factors: factors which are synthesized by a cell(s) that interact with the receptor of nearby cells, thereby having an effect on the activity of these latter cells

Direct reprogramming of somatic cells: the novel technology in which cells from an organism can be transformed to cells of a different fate without an intermediate step that includes first transforming the cell to a pluripotent cell capable of differentiating into any type of cell

Genetic engineering: the process of producing recombinant DNA for the purposes of altering and controlling the genotype and phenotype of cells and/or organisms.

In vitro: studies performed outside of an organism in an artificial environment i.e. cell culture

In vivo: studies performed on an organism

Ex vivo: studies performed on a component of an organism outside of the organism

In vitro cell migration assay: an assay that can be used to study motility of cells in response to chemoattractants

Conditioned media: spent media harvested from cultured cells which includes growth factors, proteins, metabolites, and other factors secreted by the cultured cells

Locked nucleic acid: modified RNA in which the ribose ring is “locked” in a conformation that is suited for Watson-Crick binding and exhibits thermal stability when hybridized to its complementary strand



Lecture 7

**THE FUTURE OF DISEASE
RESEARCH, TRANSLATIONAL
MEDICINE AND DRUG DIS-
COVERY: IS THE GLASS HALF
EMPTY OR HALF FULL?**

MARC TESSIER-LAVIGNE, PhD



I am deeply honored by the award of the Henry G. Friesen International Prize in Health Research, and I thank the Friends of the Canadian Institutes of Health Research and the Canadian Academy of Health Science for the opportunity it affords me in turn to recognize the achievements of a truly remarkable individual. Henry Friesen is an inspiration both for his extensive scientific discoveries and for his leadership within the scientific community. His most famed discovery, that of prolactin, the hormone that regulates milk production after childbirth, involved a wonderful and inspiring scientific odyssey, requiring detective work, ingenuity, and courage to disprove the prevailing notion that growth hormone was the relevant factor and to isolate the true causal agent. But as great as his science was, his commitment to advancing Canadian science was perhaps even more profound, as exemplified by his contributions as president of several great scientific societies. I particularly admire his leadership in the 1990s in the transformation of the former Medical Research Council into the current Canadian Institutes of Health Research that support not only basic and clinical research, but also research on health services and on the social, cultural and environmental factors that affect the health of populations – an integrated approach that was ahead of its time, and which the United States should, I believe, emulate.

I would like to take the opportunity of this lecture to reflect on the prospects for improving health through the discovery and application of scientific knowledge. On the one hand, we live in a golden age of scientific discovery, one that is unparalleled in its promise to reveal the inner workings of the body, both in health and disease, and it would therefore seem that the opportunities have never been greater for devising new therapies and cures for poorly treated diseases. At the same time, over the past two decades we have witnessed the emergence of what appears to be a crisis in drug discovery and development, with a ballooning of costs, a lengthening of timelines, and massive attrition in the number of experimental medicines as they progress into and through human clinical trials. The crisis is of such magnitude that many have expressed the fear that we may not be able to reap the benefits of new knowledge that seem within our reach. It is, in short, both the best of times and the worst of times for biomedical research and development.

Here, I will discuss what steps need to be taken so that we do, in fact, take full advantage of the opportunities for improving human health based on scientific advance. I will start by identifying some of the root causes of the crisis in the process of drug discovery. I will argue that the tide has fortunately begun to turn and that we are already entering a period of improvement, thanks to the revolution in biological sciences that has occurred in the past two decades. I will also argue that there are opportunities for accelerating this improvement, but they will require determined efforts from key stakeholders – including the academic and governmental sectors, disease foundations in the voluntary sector, and biotechnology and pharmaceutical companies.

Before turning to these matters, however, let me review briefly some of the health care challenges we face that point to the urgent need to fix what is a broken mechanism for translating basic science discoveries into treatments that can help patients.

An urgent need for new treatments

The twentieth century witnessed unprecedented growth in the discovery of therapies for serious diseases, including antibiotics for infectious diseases, medicines to reduce blood pressure and lower cholesterol for cardiovascular disease, the first medications for anxiety, depression and psychosis, and drugs to treat countless other disorders. The use of these medicines, together with improvements in hygiene and essential adjustments to lifestyle such as an increase in exercise and a reduction in smoking, have led to sharp reductions in morbidity and mortality. From 1950 to 2005 in the United States, deaths from flu and pneumonia declined 54%, those from heart disease decreased 64%, and those from strokes plunged 74%.

But similar improvement has not been seen for all diseases. Deaths from cancer remained stubbornly high throughout the late 20th century and, in the US, saw a decline, albeit modest, for the first time in the mid-2000s. (As I will discuss later, cancer is in fact one of the first areas to be touched by the current biological revolution, and I believe real progress is being made today that will result in huge advances in coming decades.) As well, some of the existing treatments for many diseases show only transient or partial benefit, benefit only a subset of patients, or carry with them significant side effects. This is true, for example, of drugs for schizophrenia, which treat only the “positive” symptoms (such as hallucinations) but not the “negative”

or “cognitive” symptoms (including reduced motivation and problems with working memory), and some of which cause significant weight gain. And, in the case of infectious disease, pathogens evolve resistance to existing treatments. In recent years, deaths from methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) in the US have exceeded those from HIV/AIDS.

Moreover, some aspects of health have been worsening as a byproduct of improvements in standards of living. The adoption of the “Western diet”, first in North America and then throughout the developed world and even in emerging nations, has brought with it an epidemic of obesity, as well as type II diabetes with its cruel long term consequences, including blindness, renal failure, and a reduced capacity for wound healing that leads to amputations. As well, the increased longevity we enjoy thanks to previous advances is leading to an epidemic of diseases of aging, including neurodegenerative diseases that result in dementia. The largest risk factor for Alzheimer’s disease is age: individuals over the age of 85 have a 50% risk of developing the disease. As a result, while 5 million individuals in the US have Alzheimer’s today, with the aging of the baby-boomers it is predicted that by 2050 fully 13 million people will be afflicted¹. Beyond the human toll this will take on the victims of the disease, their loved ones, and their care takers, the economic toll will be huge. The cost of care for the US alone is predicted to rise from the current level of about \$180 billion per year to over a trillion dollars per year by 2050 (in today’s dollars)² – an unsustainable amount. The figures for diabetes care are equally alarming.

Public policy measures aimed at improving diet and exercise are essential to tackle the rise in diabetes, but there is no question that more effective medications will be essential too. And in the case of Alzheimer’s disease, there are no known interventions that can slow its relentless march in healthy individuals. Alzheimer’s is, it seems, simply a disease of the aging brain. Therefore drugs that can slow, arrest, or – ideally – reverse its progression are essential if we are to reap fully the benefits of the increased longevity that has resulted from 20th century medicine.

In short, while progress in the past century has been spectacular, there is an increasingly urgent need to develop new treatments for a large number of poorly treated – and newly emerging – diseases.

The crisis in drug discovery

It is sobering to note that at a time when the need for new medicines is

urgent we face a concurrent crisis in drug discovery that has been building for over two decades. The key statistics have been presented by a number of keen observers of the industry, including Bernard Munos² and Steven Paul and his colleagues³. The central issue they highlight is that productivity in the drug industry has been plummeting for decades. A particularly striking finding in a review of the past 60 years of drug approvals by the US Food and Drug Administration (FDA) is that the number of medicines approved has remained relatively constant, in the low to mid twenties per year on average. This is true even if we include the new “biological” medicines (antibodies and proteins) that have been introduced since the birth of the biotechnology industry in the 1970s. This flat output might not itself be so alarming except that the monetary investment to reap this output has been increasing exponentially. As a result, the growth during this period in the cost to develop each new drug has also been, quite literally, exponential, with a compound annual growth rate of 13.5% and a doubling every 5.5 years².

The cost to bring a drug to market today is, in fact, now about \$2 billion dollars^{2,3} – an astonishing amount. It is worth poring over this figure a bit more. This amount includes not just the cost to develop each successful drug, but also the costs of developing all other drugs that fail along the many stages of preclinical and clinical development. It is appropriate to include those costs since they represent the R&D investment that companies have to make to generate successful drugs.

The attrition along the R&D pipeline is, in fact, staggering, as illustrated in Figure 1. On average across the industry, for every successful drug that crosses the finish line, twenty-four projects are initiated at the research stage, leading to twelve drug candidates that work in animal models, of which only nine clear the high safety hurdles needed to enter hugely expensive human clinical trials. The attrition continues through the three phases of human trials (phase I for safety, phase II to obtain a first look at efficacy of the drug and to determine the correct dose, and phase III to seek a rigorous statistical test of drug efficacy and safety in a large population). Only five of the nine candidates that enter Phase I trials proceed to Phase II in which the attrition continues based on either lack of sufficient efficacy or the presence of unmanageable safety issues, so that only two proceed to Phase III, and only one is ultimately approved³.

This massive attrition is associated with very long timelines. It takes 5.5 years on average from the time a project to make a drug is started to the time

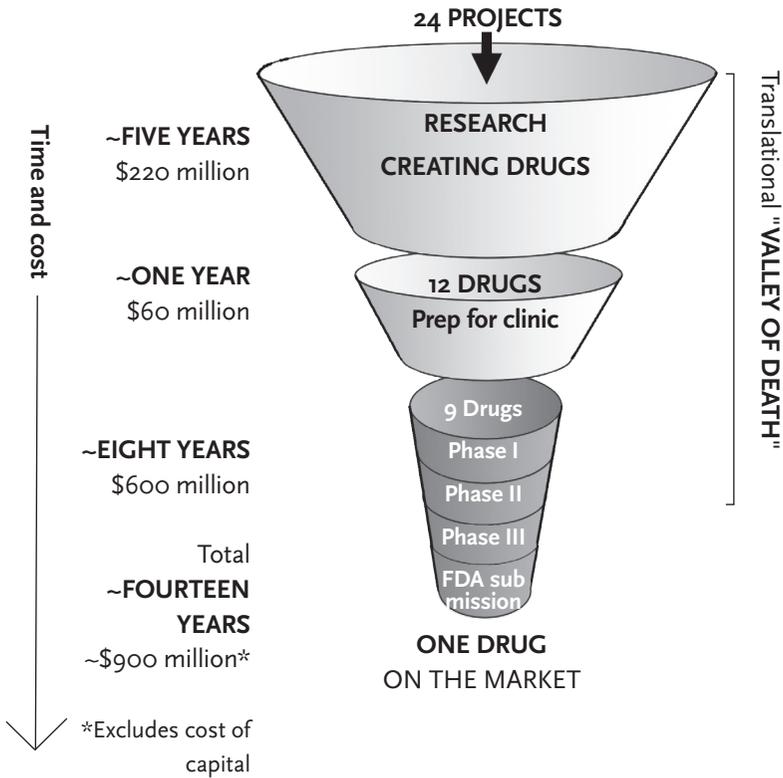


Figure 1:
Drug discovery and development involves huge attrition, lengthy timelines, and massive expense (diagram adapted from Fig. 2 of Ref. 3).

For every twenty four drug discovery projects that are initiated (typically in industry), only twelve lead to the generation of drug candidates, only nine of those are safe enough to enter human clinical trials, and only one is ultimately approved by the FDA. This does not include the earlier research (typically in the academic sector) that is needed to identify disease mechanisms that are candidates for the 24 projects. The average time and expense for each of the phases is indicated to the left. See text and Ref.3 for explanation of the different phases of drug discovery and development, and for discussion of the effect of the cost of capital. The so-called "Valley of Death" in drug discovery is highlighted to the right. (Thanks to C. Willcox and C. Vanchieri for help in preparing this figure.)

the drug candidate enters human clinical trials. The timelines in the clinic are even longer, as it takes on average 8 years from the time when a drug enters clinical trials to approval and launch of the drug. The 13.5 years from project initiation to drug launch is, of course, an average. Trials in different therapeutic areas can vary in duration, with those for infectious diseases being shorter on average, and those for neurological disease longer. The long timeline also introduces a subtlety in the calculation of the cost of developing drugs. The out-of-pocket expenses for the full drug discovery cycle are close to \$1 billion per approved drug. This is about half the \$2 billion figure cited above; the reason for this is that the more commonly cited – and higher – figure includes not just out-of-pocket expenses but also the cost of capital invested over the 13.5 years (assuming an 11% discount rate), which otherwise could have been invested elsewhere. For economists, this is, in fact, the appropriate way to account for the expense. But even if one focuses on the \$1 billion figure, the amounts remain huge.

Compounding these already massive problems for the industry is the fact that numerous drug companies are experiencing a dramatic loss in revenue because of the loss of patent exclusivity on key medicines that were developed and approved in past decades. A prominent example is Lipitor, the successful cholesterol lower agent with over \$10 billion in annual sales, which came off patent in 2011 and saw its sales decline precipitously because of competition from low cost generic medicines. This is how it should be, of course: the compact between society and the drug industry calls for inventors of patented drugs to be granted sales exclusivity for many years during which they can sell the drugs at a premium price, allowing them to recoup their investment, but with the understanding that this exclusivity is for a limited time, after which the costs of the drugs sharply decline. In this way, risky investment can be rewarded, incentivizing companies to invest the millions needed for innovation, and society benefits from new drugs that at first are expensive but then become much cheaper – a virtuous cycle.

The problem for companies today is that more drugs are coming off patent than are being approved, resulting in a massive loss of revenue. If one adds up the revenues projected to be lost between 2010 and 2013 from loss of exclusivity on just the top ten drugs each year, the number exceeds \$100 billion a year. New drug approvals are replacing only a fraction of the lost revenue, and it is estimated that overall revenues for the industry won't recover until late this decade. Lost revenues of course mean contraction of the com-

panies, with loss of tens of thousands of jobs in all divisions, and reduction in investment in R&D. In general, pharmaceutical companies spend between 10 and 20% of revenues on R&D, so a \$100 billion a year loss in revenues translates to a \$10 to \$20 billion reduction in R&D spend. For comparison, the annual budget of the US National Institutes of Health, which funds the majority of health care research in the academic sector in the US is around \$30 billion, highlighting just how dramatic the downsizing of industry R&D is.

Massive attrition, long timelines, huge and exponentially growing expense, flat output, steeply declining R&D spending: these are the hallmarks of the current crisis in drug discovery. Add to them the ever-increasing regulatory requirements from the drug approval agencies as well as an increasing cost-constrained reimbursement environment, and a picture emerges of an industry under siege that will not be able to deliver the medicines we need to tackle today's – and tomorrow's – health challenges.

Is the glass half empty, or is it half full?

It is time for me to declare my own position, namely that, despite this gloomy picture and its very real challenges, I am an optimist – or at least a partial optimist – when it comes to the drug discovery enterprise. To begin with, the drug industry has been aware of these looming issues for half a decade or longer and has been working gradually to change how it does business to accommodate these new realities. More important is the fact that scientific advances that have occurred as part of the biological revolution of the past decades have put us in a much better position to develop more effective medicines, and to do so more efficiently.

In charting the course forward it is important to identify the factors that have contributed to the poor productivity in the industry (i.e., a flat output of new drugs in spite of exponentially increasing costs), and assess which ones are improving – or could be improved (Table 1).

The first factor, to be blunt, is that the quality of R&D in drug companies has been uneven for some time; some of the science has been first rate, but much of it has been average or even, in some cases, mediocre. However, the quality of the science practiced across the industry over the past decade has increased noticeably as managers of drug companies have taken steps to address the problem. Medicinal chemists and other company scientists are setting a higher bar for identifying drug candidates for further inves

Table 1: Four key factors that contributed to poor productivity in drug discovery in the 1990s and 2000s. See text for a description of the positive trends affecting all four, which are helping overcome the crisis in drug discovery.

- Poor quality of R&D
- Ever increasing regulatory requirements
- Too large an R&D investment given the limited understanding of disease mechanisms
- Inadequate subcategorization of diseases, so that drugs were not always targeted to the right patient population

tigation so that, for example, fewer molecules with poor pharmacokinetic properties are entering clinical trials, thereby reducing attrition and its associated costs. The quality of biological science in companies has also been improving. While there have always been some fine biologists in the industry, we need to recognize that their average quality has been lower than in academia, but this too is changing. In the past, academic biologists were loath to move to industry because of what they perceived as the low quality of science practiced there. In recent years, however, the ability of companies to attract the best biologists has been facilitated by the growth of the biotech industry with its strong science focus. As more and more top scientists migrate back and forth between the public and private sectors, they act as role models for others and serve to reduce the stigma associated with a move to industry. This movement of top scientists is also accelerating due to the fact that the center of gravity of biological research has been tilting further and further towards studies of human disease (more on this later). Scientists who otherwise would have decided to remain in academia have been attracted by the resources and extensive infrastructure needed for human studies, which are more readily available in industry than in the Academy. This migration is leading in turn to an improvement in the quality of science throughout the industry.

A second factor weighing down the industry is the increase in regulatory requirements from the FDA and agencies in other countries. These agencies play an essential role in ensuring that the right clinical trials are performed to assess the efficacy and safety of drugs. However, requirements increase inexorably over the years, lengthening timelines and increasing costs; once introduced, requirements rarely if ever decrease. Many requirements are,

of course, appropriate and needed for proper evaluation of drugs, but some seem to stem from excessive risk-aversion. More frustrating are the shifting goal posts, when a company embarks on a multi-year, multi-million dollar study with apparent buy-in from regulators, only to find that the trial design or endpoints are no longer considered acceptable once the trial is completed, forcing the company to undertake additional studies. This short presentation is not the place to discuss in depth which regulations are appropriate, or to distinguish between changes that are justified and those that are not. The good news is that the leadership of regulatory agencies, including the FDA, is aware of the need to streamline the regulatory process and to work hand in glove with drug developers to help ensure not just proper evaluation of drugs but also that the evaluation is done in the most cost-effective manner. That said, while we can look forward to improvements in the regulatory process, it would probably be too optimistic to hope for a dramatic reduction in the regulatory burden.

Overall, we can be hopeful that steady improvement in the quality of science in the industry and efforts to streamline the regulatory process will help reverse declining productivity in drug discovery. Beyond these two well-known factors, however, there are two more that also contribute to low productivity but are not as commonly discussed, and which, fortunately, are also being positively affected by recent trends.

The third factor is the mismatch that occurred in the late 1990s and even into the early 2000s between the large monetary investment in R&D and the limited opportunities for successful drug development. The great successes in discovery of drugs such as the statins and anti-hypertensives in the late 20th century led to a surge in revenues – and a concomitant exponential rise in R&D spending, since most companies spend a roughly fixed percentage of revenues on R&D. However, our knowledge of disease mechanisms did not accelerate at the same pace. As a result, there was a mismatch between the restricted opportunities for wise investment – the knowledge of molecular targets that could be usefully exploited to make drugs – and the large amount of money that was available to spend. Some of the money was therefore spent on pursuing marginal targets. In the absence of surer bets, risky projects were moved into the clinic and even into very expensive phase III trials – even when earlier data suggested that the drug was not likely to be successful. Failure rates grew. The outcome for the industry reflected a fact well known to economists: when there is an oversupply of capital compared

to good investment opportunities, returns suffer. As I will elaborate later, the mismatch is being resolved, because on the one hand the revolution in biological sciences is unearthing better drug targets, and on the other the supply of capital for R&D is declining because of declining revenues. As a result, R&D investment is being more appropriately matched to opportunity.

Finally, a fourth major factor contributing to relatively low productivity in the past has been our poor appreciation of the heterogeneity of disease. There are half a dozen or more types of breast cancer, each of which is caused by different mutations, has a unique molecular signature, and has a distinct Achilles' heel. A drug that works in one type often does not work in another. It is only in the past two decades that we have had the tools to begin to deconstruct cancers and other diseases in a systematic way, to define distinct subsets of patients who have the same disease subtype as defined molecularly, and to use that knowledge to guide drug development efforts. Many of the failures in drug development in the past resulted not from having a bad target or a poor drug, but rather from not knowing which patients are most suitable to treat with the drug in trials. Knowledge of which patients to treat will, in this way, improve the success rate of clinical trials. It will also reduce the cost of trials, which can be focused on the right patients.

Why I believe the glass is half full – or more

I will now expand further on these last two points – our improved ability to identify better molecular targets for drug discovery and to identify patients who are likely to benefit from the drug – because they hold the keys to the dramatic increases in productivity that are required in the industry.

The revolution in the biological sciences that is enabling this transformation was triggered by the advent of molecular biology and its expansion in the 1970s, 1980s and beyond, into a powerful suite of tools that make it possible to interrogate the genes and proteins that regulate normal cellular functions and that become impaired or dysfunctional in disease. These molecular mechanisms provide the entry points for targeting disease. These tools include methodologies, such as human genetic studies to identify causative disease genes, and the ability to generate genetically modified mice that harbor human mutations and mimic aspects of the disease; they also includes powerful instruments to identify proteins, to detect changes in gene expression in health and disease, and, especially, to sequence genes. An important marker in the arc of this biological revolution was the sequencing of the first

human genome in 2000, a project that cost about \$3 billion. The costs of sequencing have been plummeting since then at a rate that is faster than that predicted by Moore's Law for semi-conductors, so that today the entire genome of a person can be sequenced for just a few thousand dollars, a price that is predicted to drop even further in coming years.

As a consequence of these remarkable technological advances, as well as others in cellular imaging and physiology, there has been an explosion in new knowledge about the genetic and molecular basis of disease. Progress is occurring in waves, with different fields and diseases presenting opportunities at different times, and with industry rushing in to exploit that knowledge in the development of the next generation of medicines.

A golden age of drug discovery, led by drug discovery for cancer

The first field that has broken open in a big way thanks to the biological revolution is cancer. This is well known to biologists active in the field, who have seen the dramatic advances in understanding the molecular basis of cancer since the first oncogenes were identified in the 1970s. It has also been quantified by a study of the National Academy of Sciences on patenting trends in different disease areas, which showed a dramatic uptick in the numbers of cancer-related patents filed starting in the early to mid 1990s and accelerating into the 2000s, as the fields of human genomics and gene sequencing were taking off in a big way.

This increase in knowledge about the molecular drivers of cancer has in turn led to an explosion of drug discovery efforts around these targets. A dramatic illustration of this expansion is provided by data related to cancer drugs in 2010. Although less than 10% of drugs on the market targeted cancer in that year, data on experimental medicines in the drug development pipelines of companies show that cancer drugs comprised about 15% of medicines in the late stage phase III clinical trials, about 20% of those in phase II trials, and about a quarter of those in late preclinical studies.

The payoff from this increased knowledge is already happening. Among the drugs recently approved by the FDA are two of the first broadly effective drugs for metastatic melanoma (Zelboraf and Yervoy), the first effective drug for metastatic basal cell carcinoma (Erivedge), and a novel breast cancer treatment (Kadcyla) that delivers a one-two punch by combining an antibody targeting a key breast cancer driver together with a chemotherapeutic agent that gets targeted directly to the tumor cells, providing greater efficacy than

the antibody alone and a better safety profile than systemic chemotherapy. And this is just the tip of the iceberg, as many more cancer drugs are progressing through the company pipelines and providing impressive efficacy, as reported at conferences such as the annual meeting of the American Society for Clinical Oncology.

Indeed, the evidence indicates that the treatment of many cancers is likely to be revolutionized in the next two decades, as a first wave of treatments makes its way through the clinic, which will then be followed by a second wave building on the knowledge gained from the use of those drugs, including knowledge at a detailed molecular level about which patients respond and which don't, and how tumors develop resistance to the treatments. Prior experience indicates that our chances of curing any given cancer is greatest when the cancer is caught early, before it has spread (metastasized), as metastatic cancer can mutate more rapidly to develop resistance to treatments, which often therefore simply prolong survival – itself a great benefit to patients - rather than providing a cure, which is the ultimate goal. The development of technologies for early detection of cancer – which is also progressing in leaps and bounds – will therefore be key to reaping the full benefit of many of these advances. But there are also hopeful signs that some of the new approaches, particularly those that harness the body's own immune defenses, may be able to have a long lasting effect even in metastatic disease in at least some patients, as observed for example in somewhere between 10 and 20% of patients with metastatic melanoma treated with the newly approved Yervoy, who have shown long-term (multiyear) remissions that were previously inconceivable in this aggressive disease. Whether these long-term remissions are cures, and why only a subset of patients show them remains to be determined, but these developments help justify guarded optimism that over time we will be able to make a big difference in the treatment not just of early but also metastatic cancer.

Waves of knowledge will fuel waves of drug discovery

I have elaborated on cancer at some length because it is a model for what we can also hope to see in other diseases by first developing deep understanding into the molecular basis of these diseases and then applying that knowledge to develop new targeted medicines. Indeed, what we are observing is that different fields are breaking open at different rates, with cancer the most advanced, and others following:

- Next in line are autoimmune disorders such as rheumatoid arthritis, psoriasis and asthma, whose molecular basis is being teased apart, resulting again in a crop of drugs in mid- and late-stage clinical trials that are showing very encouraging efficacy in subsets of patients.
- Further behind are infectious diseases, metabolic disease, and neurodegenerative diseases where our understanding is still fragmentary. For example, in the case of neurodegeneration, we know some of the genetic triggers of these diseases but we don't yet have a clear picture of how the triggers then cause nerve cell death. Thus, in Alzheimer's disease all the evidence indicates that aggregates of a factor called Abeta, a component of the amyloid plaques that are a prominent feature of the disease, are key initiators of degeneration, but how they lead to nerve cell death is not known. Without such knowledge our ability to intervene is largely restricted to neutralizing the triggers (such as Abeta) with the hope that it will slow or stop the disease from progressing. Clearly, it is desirable to be able to target the process of nerve cell degeneration per se as a complementary approach, in order to maximize the chances of success.
- Even further behind are the psychiatric diseases such as schizophrenia, bipolar disorder and depression, which are thought to arise from dysfunction of particular neural circuits in the brain, but where the identity of the circuits and the nature of the dysfunction remain enigmatic. The brain is, of course, the most complex organ in the body, and we are only now starting to decipher its circuit organization. Much more fundamental knowledge will be required before we will understand what goes wrong in these diseases.

This brief description illustrates how successive waves of new knowledge are helping break open our understanding of different diseases, which in turn will fuel waves of drug discovery. But it also illustrates that in some fields what is needed is more knowledge before industry can productively develop drugs, and explains why industry has recently moved away from developing drugs for psychiatric diseases, despite the huge medical need and the clear market opportunities: without an understanding of their molecular basis, it just isn't possible to make progress. Or, to state it even more succinctly: no knowledge, no drugs.

Priorities for the organization of the biomedical enterprise

What are the implications of this analysis for the organization of research and development activities in academia, disease foundations, and companies? It is useful to discuss this in the context of four major steps in the process of moving from basic scientific understanding to drugs on the market.

Table 2: Moving from scientific understanding to market: roles for key players in the drug discovery ecosystem (see text for details).

- **Basic and disease research:** a key role for government in supporting research performed in academia
- **Translational medicine:** a leading role for disease foundations, assisted by academia and industry
- **Making drug candidates:** a key role for industry, with complementary help from academia
- **Disease subcategorization:** requires a close partnership of academia, disease foundations, and drug companies

The need for fundamental research supported by government

No knowledge, no drugs – or so I have argued. From this it follows that we must maintain our commitment to fundamental research into the molecular and cellular basis of diseases. This is self-evident for fields where our understanding is limited, such as neurodegenerative diseases or psychiatric diseases. But it is also true for fields that might seem more mature, such as cancer: despite the outstanding advances of the past twenty years, which have enabled a first wave of drug discovery, we lack essential knowledge regarding the drivers of many tumor types, the mechanisms of resistance to targeted therapies, and how to coax the immune system effectively to reject tumors.

As well, studies of disease mechanisms are necessary but not sufficient. Significant advance also requires robust investment in understanding basic biological mechanisms, both as a foundation for understanding what goes wrong in disease, and because history has shown that it is hard to predict where the most transformative insights will originate. Studies of cell multiplication in brewer's yeast provided advances that were essential to understanding human cancer. Studies of fruit fly embryogenesis provided knowledge essential to understanding the functioning of the human innate immune system. In life's great tapestry, insights from one biological sys-

tem routinely help understand other disparate systems in ways that cannot be predicted. Letting brilliant scientists follow their noses in a non-directed fashion has proven to be key to achieving the directed goal of tackling disease.

Who should fund this basic research? With the current squeeze on government resources, many have hoped that industry might contribute in a bigger way, but this is unrealistic. Given the huge timelines and costs discussed above of going from an already existing basic science insight to a drug on the market, industry simply will not make the even earlier investment to fund very basic research – the timeline for return on investment from a business perspective is just too long, explaining why both large pharmaceutical companies and small biotech companies have all but stopped doing basic research. Similarly, disease foundations have a stake in advancing knowledge, but are often driven to focus more on near-term opportunities.

We are therefore left with a need for government to remain the major source of funding for basic research. If we are to reap the benefits of the biological revolution, we will need to maintain – or increase – our investment. And science funding agencies like the US National Institutes of Health or the Canadian Institutes of Health Research will have to resist the pressures to increase funding for translational research at the expense of basic research, since only government will support the basic science whereas industry and disease foundations can and will support translation.

Translational medicine: a key role for disease foundations

This brings us naturally to the next hurdle in the R&D process: to identify specific molecular mechanisms that are good candidates as drug targets to modify diseases. The process of validating targets for disease intervention is as much art as science. Evidence to support the utility of a target may be obtained from multiple lines of inquiry, including analysis of pathological specimens, human genetic analysis, and genetic perturbations in animal models that are crafted to be as representative as possible of the disease state. Such early evidence must next be built on through pharmacological analysis in animal models and, if possible, in humans. This in turn requires pharmacological tools (activators or inhibitors of the mechanism under consideration) that are good enough (with, for example, sufficient specificity and adequate pharmacokinetics) for experiments in animals – and eventually in humans. Thus, the process of target validation usually proceeds hand in

glove with the development of drug candidates, or at least provisional drugs, and is fertile ground for collaborations between academics, disease foundations, and industry.

A key development in this arena in the past decade is the emergence of foundations devoted to a specific disease that focus on enabling the research community at large (both academic and commercial) by providing access to resources related to their disease, including molecular probes, animal models, clinical specimens, and/or patients for clinical trials. Access to such infrastructure greatly accelerates the research enterprise by lowering barriers to studying their disease of interest. It can be hoped that more disease foundations will adopt this “enabler” model.

Drug discovery: distinct roles for industry and academia

When it comes to generating actual drug candidates, industry is the undisputed leader. Given the timelines, costs, and attrition discussed earlier, only industry has the scale, organization and resources to make drug candidates systematically and effectively. And, in the past two decades industry has gotten much better at the process of drug discovery, both for small molecule and for antibody therapeutics. For many types of molecular targets, such as kinases, it would be difficult, even pointless, for academics to compete.

This does not mean, however, there is no place for drug discovery efforts in academia. Targets that have proven difficult to exploit, such as mutant K-ras (the trigger of more than a quarter of cancers) might yield to clever insights from academic laboratories; some biologics can be isolated as effectively in academia as in industry, such as antibodies cloned from human B cells; and industry may not explore rare diseases or diseases with uncertain markets, leaving those fields wide open to academics. It is, in fact, desirable for academics to engage in the drug discovery process, but it is essential for them to focus on activities that are complementary to those pursued by industry.

Robust disease subcategorization and patient selection, keys to the future of precision medicine

The subcategorization of individual diseases into distinct molecular subtypes is essential at multiple levels: to identify the molecular defects that drive that subtype of disease; to generate representative animal models; to help validate candidate targets for disease modification; and to select patients for treatment. Treating the right patients is essential to maximizing the chances of success in clinical trials. It is also essential to ensuring that

only the patients who have a chance of benefitting from a particular drug are treated, which is important from an ethical perspective, since all drugs have side effects and we should therefore strive to avoid treating patients who can't benefit.

Over the past two decades, both academia and industry have recognized the importance of disease subcategorization, but there is considerable room for improvement. First, companies do not always systematically seek diagnostics to categorize patients for the therapies they are developing. In addition, many studies in academia that aim to subcategorize disease are not adequately powered statistically to give robust data that are actionable, i.e. that can serve as the basis for guiding discovery and clinical trials. Increased discipline in both areas is essential to success.

There are, of course, many other opportunities for improving the cost-effectiveness of the drug discovery enterprise and for increasing the chances of success, but the ones just discussed stand out as ripe for action.

The future of drug discovery

The past two decades have been challenging for the drug discovery enterprise, and our current fiscal woes create additional challenges for the foreseeable future. But I hope this analysis justifies guarded optimism about the future of the enterprise. As I have argued, the scientific opportunities have never been greater for tackling poorly treated diseases, and the scientific community, both academic and commercial, has learned a huge amount in past two decades about what does and doesn't work – experience that is helping organize drug discovery in a more efficient and effective manner. This doesn't mean that drug discovery and development will ever get easy. But I believe that if we make the right moves along the lines just described – including adequate funding, appropriate focus and prioritization, and collaboration among key stakeholders in the diverse sectors of bioscience – we can dramatically increase the odds and reduce the cost of successful drug discovery. This is not just desirable, it is absolutely essential if we are to tackle the multitude of poorly treated diseases – including the ever growing chronic diseases that are threatening our societies – for the benefit of patients, society, and the human condition.

Biography

Dr. Marc Tessier-Lavigne, President of The Rockefeller University, is a native of Trenton, Canada. Dr. Tessier-Lavigne received undergraduate degrees from McGill University and Oxford University, where he was a Rhodes

Scholar. He received a Ph.D. in neurophysiology from University College London in 1987, and performed postdoctoral work at University College London and at Columbia University. From 1991 to 2003, he held faculty positions at the University of California, San Francisco, and at Stanford University and was also an investigator with the Howard Hughes Medical Institute. He joined Genentech, a leading biotechnology company, in 2003 and was promoted to executive vice president for research and chief scientific officer in 2009. He joined The Rockefeller University as president and professor in March 2011. A quintessential translational scientist in the study of brain development, Dr. Tessier-Lavigne has pioneered the identification of the molecules that direct the formation of connections among nerve cells to establish neuronal circuits in the mammalian brain and spinal cord. The mechanisms he has identified are important for understanding how the human brain forms during normal development, and are increasingly being implicated in a variety of other processes, including vascular patterning and axonal regeneration following spinal cord injury, as well as neurodegeneration such as that seen in Alzheimer's disease. While widely recognized for groundbreaking research in brain development, he has also distinguished himself as a Science advocate and mentor.

References

1. Alzheimer's Association (2010) *Changing the Trajectory of Alzheimer's Disease: A National Priority*.
2. Munos B (2009) *Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation*. Nature Reviews Drug Discovery 8:959-968.
3. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, Schacht AL (2010) *How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge*. Nature Reviews Drug Discovery 9:203-214.

Avant-propos

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

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

Le volume 3 de la série, que voici, contient la conférence du D^r Victor Dzau, chancelier des affaires de la santé à l'Université Duke, et lauréat du prix Friesen 2011. Son travail est intitulé, « Innovations in cardiac care: Stem Cells in the Repair and Regeneration of Heart Muscle », le 14 septembre 2011 à Ottawa. Il a reçu un B.Sc. et un MDCM de l'Université McGill. De plus, il a été professeur et doyen des départements de médecine à Harvard et à Stanford. Ses recherches de pointe ont révélé comment le système rénine-angiotensine est à la base d'un vaste éventail de maladies du cœur et des vaisseaux sanguins, de l'hypertension à l'insuffisance cardiaque, et ont mené au développement de médicaments qui bloquent ce système. Ces travaux représentent le fondement du traitement médical moderne de nom-

breux troubles cardiaques. Le D^r Dzau a établi à Duke le Global Health Institute afin de susciter une collaboration interdisciplinaire entre la médecine, le génie, le droit, l'économique, les affaires, la politique et les sciences de l'environnement. Il s'intéresse tout particulièrement au rôle que jouent les centres universitaires de santé afin d'atténuer les disparités en santé au pays et à l'échelle mondiale.

Le deuxième essai de ce volume est celui du D^r Marc Tessier-Lavigne, Président de l'Université Rockefeller et lauréat du prix Friesen 2012. Le D^r Tessier-Lavigne est né à Trenton, Canada. Il a reçu des diplômes de premier cycle des Universités McGill et Oxford, où il était boursier Rhodes. Le D^r Tessier-Lavigne, chercheur par excellence en recherche translationnelle dans l'étude du développement du cerveau, a été à l'avant-garde de l'identification des molécules qui dirigent la formation de la connectivité entre les neurones afin d'établir les circuits neuronaux dans le cerveau et la moelle épinière des mammifères. Il explique en quoi ces mécanismes sont importants pour comprendre le mode de formation du cerveau humain pendant le développement normal et la part de plus en plus grande qu'ils prennent dans d'autres processus, dont la structuration vasculaire et la régénération axonale à la suite d'une blessure. Ces travaux peuvent s'appliquer en particulier à la neurodégénérescence comme celle que provoque la maladie d'Alzheimer. Son travail est intitulé « The future of disease research, translational medicine and drug discovery: Is the glass half empty or half full? », le 19 septembre 2012 à Ottawa. Il examine aussi comment l'industrie, les fondations s'occupant de maladies précises et le secteur de la recherche universitaire doivent interagir pour exploiter efficacement le savoir scientifique de pointe par des soins de santé améliorés. Il trace un portrait particulièrement éclairé, fondé sur une carrière enracinée dans les sciences, l'industrie et, maintenant, dans le monde universitaire.

Le volume 1 de cette série contient les conférences du D^r Joseph B. Martin, premier lauréat du prix Friesen (2006), « Brain Disease: Health Research Policy for the Public Good », et du D^r John R. Evans (lauréat du prix Friesen 2007), sur « The Infinite Horizon of Health Research: Is Canada Visible? ».

Le volume 2 des conférences de remise des prix Friesen regroupe trois essais qui peuvent être consultés en ligne à cette adresse : www.fcibr.ca. Le D^r John Bell, professeur regius de médecine à l'Université d'Oxford, traite de ceci : « Optimizing Treatment by Redefining Human Disease Through Genetics ». Le D^r Bell, lauréat du prix Friesen 2009, a prononcé sa conférence à Ottawa le 22 septembre 2009.

La quatrième Conférence de remise du prix Friesen a été prononcée à l'Université d'Ottawa par la D^{re} Shirley M. Tilghman (lauréate du prix Friesen 2010), Présidente de l'Université Princeton, le 29 septembre 2010. Son exposé avait pour titre : « Science and Enterprise as a Social Good: The Role of Universities ». Elle a donné en séance plénière à l'Université Queen's, son alma mater, sa conférence intitulée « Bridging the Gender Gap in Science and Technology », le 1er octobre 2010. À la visite de cet établissement, la Présidente Tilghman fait valoir le rôle clé des universités pour ce qui est de promouvoir les avantages sociaux découlant des nouvelles connaissances. De plus, elle avance des arguments irréfutables favorisant un élargissement du rôle des femmes dans les travaux scientifiques et elle se penche sur certains obstacles à surmonter. Ses intuitions sur les besoins et intérêts uniques des femmes dans la société sont particulièrement pertinentes dans le monde actuel.

Remerciements

Je tiens à manifester ma gratitude, pour sa participation collaborative, à l'Académie canadienne des sciences de la santé (ACSS), particulièrement au D^r Tom Marrie, son président et doyen de médecine, Université Dalhousie. L'appui et l'intérêt suscités par l'ACSS ont été productifs et constants depuis la création du Prix international Henry G. Friesen de la recherche en santé.

Nous manifestons aussi notre gratitude à Paul Kennedy, hôte de l'émission Ideas de CBC Radio One, pour ses entrevues informatives et populaires de tous les lauréats du prix Friesen ainsi que pour son travail de maître de cérémonie aux forums publics et de promotion du programme des prix Friesen auprès de ses fidèles auditeurs.

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

Enfin, notre gratitude va aux commanditaires du Prix international Friesen, qui ont appuyé avec tant de force le programme des prix Friesen, y compris les visites d'établissements dont la liste figure dans l'introduction de cet ouvrage.

Aubie Angel, MD, FRCPC, FCAHS, Professeur émérite, Président des Amis des IRSC, agrégé supérieur, Massey College, Université de Toronto

Pour plus de détails au sujet du Prix international Friesen de la recherche en santé, des lauréats du prix Friesen, des Amis des IRSC et du programme des prix Friesen, visitez notre site Web à cette adresse : www.fcih.ca.



À propos de Henry G. Friesen

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

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





6^E Conférence

**INNOVATIONS EN
SOINS CARDIAQUES :
CELLULES SOUCHES
POUR RÉPARER ET
RÉGÉNÉRER LE MUSCLE
CARDIAQUE**

VICTOR DZAU, MDCM



Prélude

En dépit des progrès réalisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires, il demeure nécessaire de trouver des moyens de réparer et de régénérer le muscle cardiaque endommagé, notamment à la suite d'une crise cardiaque. L'aptitude limitée de ce muscle à se régénérer à la suite d'une lésion mène à la cicatrisation et peut entraîner l'élargissement du cœur et l'insuffisance cardiaque. Selon des preuves scientifiques obtenues récemment, certaines cellules souches peuvent se différencier in vitro en cellules musculaires cardiaques, ce qui soulève la possibilité qu'elles réparent et régénèrent le muscle cardiaque endommagé, sous la direction de cellules souches. L'utilisation de cellules souches dans des modèles animaux de lésion cardiaque a donné des signes prometteurs de guérison et de régénération menant par là à des essais cliniques de thérapies fondées sur ces cellules.

Ces essais ont montré que l'utilisation de cellules souches est réalisable et sécuritaire, mais ils ont procuré des bienfaits cliniques minimes. Des recherches récentes visaient à définir un rôle plus vaste pour l'efficacité des actions de cellules souches dans la régénération du cœur. Nous avons montré que les cellules souches stimulent indirectement la réparation et la régénération des tissus par la production et les actions d'une myriade de molécules appelées « facteurs paracrines », ce qui soulève donc la possibilité d'administrer directement ces molécules, au lieu de cellules, à titre de thérapie. Ces stratégies, combinées aux recherches sur le génie génétique des cellules souches et sur la reprogrammation des cellules épidermiques pour en faire des cellules musculaires cardiaques, laissent entrevoir d'importants progrès dans le traitement des lésions cardiaques.

Je suis vivement honoré d'être lauréat du Prix international Henry G. Friesen de la recherche en santé. C'est pour moi un privilège insigne de recevoir un prix qui vise à honorer un géant de la science et de la médecine, Le D^r Henry Friesen, que j'ai admiré et respecté tout au long de ma carrière. Je tiens aussi à remercier les Amis des Instituts de recherche en santé du Canada et l'Académie canadienne des sciences de la santé de m'avoir décerné ce prestigieux prix et de m'avoir permis de prononcer cette 6^e conférence annuelle.

Lorsque je réfléchis à ma carrière professionnelle, je me rends compte de ma chance incroyable. J'ai pu assouvir ma passion de médecin-

scientifique mais aussi, depuis, de chef de file pédagogique. Comme j'aspire à fournir un apport utile à la science et à la médecine, je n'aurais sûrement pu rien prévoir de tel quand je suis parti de Hong Kong, il y a près de 40 ans. Le Canada m'a donné ma première chance. Comme vous le savez déjà, McGill est l'établissement où j'ai reçu ma formation et dont je garde un très bon souvenir. J'ai eu la chance d'étudier avec Hannah Pappius, John Dirks, Henry Friesen, Peter Macklem et John Beck, des géants dont je pourrais vous entretenir longtemps. Bien sûr, c'est à McGill que j'ai rencontré ma meilleure amie et partenaire pour la vie, ma femme, Ruth, qui est là aujourd'hui. Le Canada a donc été pour moi un excellent point de départ comme médecin-scientifique. J'ai eu la chance au fil des ans d'œuvrer à Stanford, à Harvard et maintenant à Duke, et ma voie a englobé des rôles de leader dont n'aurait pu rêver ce jeune homme de Hong Kong que j'étais.

Ce qui donne au moment présent son importance exceptionnelle est qu'on me décerne un prix portant le nom de quelqu'un qui illustre parfaitement ce qu'est un médecin-leader et un médecin-scientifique : Henry Friesen. Nous connaissons tous ses réalisations sans précédent dans de multiples domaines. En qualité de scientifique, il a révolutionné l'endocrinologie par la découverte de la molécule humaine dite prolactine. À titre de chef de file, il a révolutionné les recherches médicales, au Canada d'abord en dirigeant le Conseil de recherches médicales, puis en ayant la vision nécessaire à la mise sur pied des Instituts de recherche en santé du Canada. Ce ne sont là que quelques-uns des nombreux apports du Dr Friesen au cours de son éminente carrière. En fait, ce n'est qu'en 2003, où j'ai d'abord travaillé avec lui au Comité d'examen international pour le Fonds ontarien d'encouragement à la recherche-développement, qu'il présidait, et où j'ai été témoin de ses qualités remarquables de leader. Au fil des ans, j'ai travaillé avec lui à divers autres titres et, plus récemment, en siégeant à la Commission consultative médicale de la Gairdner Foundation, dont il préside le conseil d'administration. Le lien commun entre les réalisations d'Henry est tissé de sa vision, sa passion, son travail d'application et d'innovation. Et je me suis efforcé de suivre les traces d'Henry en appliquant les mêmes principes tout au long de ma carrière.

Je pense donc que c'est un grand honneur pour moi de recevoir ce prix et je crois que l'innovation, sujet que j'ai abordé au petit déjeuner et même au déjeuner, devrait peut-être le sujet dont je vous parlerai aujourd'hui dans ma conférence.

Introduction

En dépit des grands progrès réalisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires au cours des dernières décennies, la cardiopathie ischémique et l'insuffisance cardiaque congestive demeurent deux des principales causes de mortalité et de morbidité dans l'hémisphère occidental. Nonobstant l'étiologie, la cardiopathie s'accompagne d'une perte de cellules ainsi que d'anomalies structurelles et fonctionnelles des cardiomyocytes survivants. Ces anomalies déclenchent une cascade d'événements néfastes, dont l'inflammation, un étirement excessif des cellules cardiaques viables ainsi que la fibrose et la cicatrisation qui amènent finalement l'insuffisance cardiaque et la mort. À ce jour, il n'existe aucune thérapie qui peut régénérer effectivement les tissus cardiaques.

Contrairement au cœur des animaux inférieurs, tels les tritons ou les poissons zèbres, qui se régénère complètement à la suite d'une lésion, on a toujours considéré le cœur humain comme un organe à différenciation achevée qui ne peut se régénérer. Cette façon de penser traditionnelle a été récemment remise en question par l'observation de l'existence de cellules progénitrices cardiaques et extracardiaques capables de former des cardiomyocytes, des cellules endothéliales ainsi que des cellules de muscles lisses. En effet, des preuves scientifiques montrent que ces cellules souches/progénitrices participent à la réparation et à la régénération endogènes du myocarde. La transplantation de cellules souches est apparue récemment comme une stratégie thérapeutique prometteuse pour la réparation du cœur. De multiples types de cellules souches candidates ont été utilisés dans des modèles animaux précliniques et chez les humains, pour réparer ou régénérer le cœur endommagé. La présente revue résume l'état actuel des thérapies basées sur les cellules pour la régénération du cœur et laisse entrevoir les enjeux et les perspectives de ce domaine qui évolue rapidement.

Thérapie de régénération du cœur basée sur les cellules souches

Le concept du cœur à titre d'organe à différenciation achevée qui ne peut remplacer les cardiomyocytes a été un dogme accepté au cours des 50 dernières années. Comme il est mentionné précédemment, plusieurs sources de données tirées d'études menées ces dernières années sur les animaux et les humains ont remis en question ce paradigme. Tout d'abord, des études expérimentales sur les animaux et une étude postmortem sur le cœur humain ont étayé la possibilité de prolifération de cardiomyocytes dans le myocarde. Plus récemment, des preuves scientifiques sont res-

sorties de la présence de cellules souches/progénitrices qui, dans le cœur adulte, peuvent participer à régénérer le cœur, bien que dans une portée limitée. Ces cellules peuvent être ou bien résidentes dans le myocarde ou provenir d'ailleurs (comme de la moelle osseuse). Fait important, selon des études *in vitro*, ces cellules souches/progénitrices peuvent se différencier en cellules de type cardiovasculaire, ce qui laisse présager la possibilité fascinante d'une thérapie régénérative des cellules souches cardiaques. En effet, ces cellules ont été fort prometteuses sur le plan thérapeutique dans des modèles animaux précliniques de lésions cardiaques. Cela a mené, en revanche, à des essais cliniques préliminaires chez l'humain qui montrent que les thérapies basées sur les cellules souches sont une approche sûre et réalisable.

Pendant, il reste bien des questions au sujet de l'efficacité et des moyens d'action. Par exemple, la recherche menée dans mon laboratoire a suscité l'hypothèse que les cellules souches peuvent déclencher la réparation et la régénération des tissus indirectement par le déclenchement et les actions d'une myriade de facteurs paracrines qui peuvent activer les processus de réparation endogènes. La recherche menant à la découverte et à l'identification des principaux facteurs paracrines peut donc produire de nouvelles thérapies moléculaires. Les progrès récents réalisés en génie génétique de cellules souches, ainsi que la reprogrammation directe de cellules somatiques en cardiomyocytes, semblent aussi des stratégies nouvelles de régénération du cœur fort prometteuses. Prises ensemble, ces innovations pourront amener d'importants progrès dans le traitement futur de l'infarctus du myocarde et d'autres formes de lésions cardiaques.

Cellules souches

Les cellules souches somatiques au potentiel thérapeutique démontré peuvent être généralement définies de la façon suivante : cellules souches provenant de la moelle osseuse à diffusion hématogène et fixés dans le cœur. Les études où l'on a employé des cellules souches tirées de cellules souches provenant de la moelle osseuse ont englobé une vaste gamme de types de cellules allant des cellules souches mésenchymateuses purifiées (CSM) et des cellules souches hématopoïétiques (CSH) aux cellules souches provenant de la moelle osseuse mononucléés (CS-MOM) et aux cellules de moelle osseuse non fractionnées (CS-MONF). La catégorie des cellules souches/progénitrices circulantes est représentée principalement par des cellules endothéliales progénitrices (CEP) qui peuvent être isolées de la moelle osseuse ou de la circulation et auxquelles on a attribué la néovascularisation et la

| Nom de l'étude (Réf.) | Date de publication | n | Jours après l'IAM | Résultat principal |
|---------------------------|---------------------|-----|-------------------|--|
| TOPCARE-IAM ⁴¹ | 2002 | 59 | 4.3 ± 1.5 | Amélioration de la FEVG globale de 51,6 ± 9,6 % _{0.1} ± 8,6 % (P = 0,003) à 6 mois |
| BOOST ⁴² | 2004 | 60 | 5.1 ± 1.3 | Amélioration de la FEVG globale à 6 mois, mais effet soutenu seulement pour les gros infarctus au suivi à long terme |
| REPAIR-IAM ⁴³ | 2006 | 187 | 3-6 | Amélioration de la FEVG à 4 mois de 2,5 % au-delà de la valeur initiale |
| ASTAMI ⁴⁶ | 2006 | 97 | 6 ± 1 | Pas de changement de la FEVG à 6 mois |
| LEUVEN-IAM ⁴⁵ | 2006 | 66 | 1 | Pas de changement de la FEVG globale à 4 mois, mais amélioration de la contractilité zonale et de la grosseur de l'infarctus chez les patients ayant les plus gros infarctus |
| FINCELL ⁴⁴ | 2008 | 77 | 3 | Amélioration de la FEVG à 6 mois de 5 % au-delà de la valeur initiale |
| HEBE ⁴⁷ | 2010 | 200 | 3-8 | Pas de changement de la FEVG globale au suivi après 4 mois |

IAM: infarctus aigu du myocarde; CSMO: cellules souches de moelle osseuse; n: nombre de patients; FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche.

Tableau 1 :

Essais contrôlés randomisés de thérapie à l'aide de cellules souches de moelle osseuse à la suite d'un infarctus aigu du myocarde (IAM) (modification de Mozid et autres, British Medical Bulletin 2011; 98: 143–159)

restauration du débit sanguin au myocarde ischémié. On croit que les cellules progénitrices cardiaques résidentes/souches représentent des populations de cellules auto-renouvelantes et confinées à des niches particulières du cœur. La stimulation de ces cellules peut les amener à proliférer et à se différencier pour régénérer le myocarde. Les cellules souches embryonnaires (CSE) demeurent prometteuses pour la recherche en médecine régénératrice, mais leur potentiel clinique n'a pas fait l'objet d'études en raison surtout des préoccupations d'ordre éthique entourant ce type de cellules. La dernière génération de cellules souches pluripotentes induites par Takahashi et Yamanaka neutralise les préoccupations entourant les cellules souches embryonnaires et est fort prometteuse sur le plan de la thérapie cardiaque régénérative.

Essais cliniques

Au cours des dernières années, bien des essais cliniques en thérapie cardiaque basée sur les cellules ont été menés sur des patients atteints de cardiomyopathie ischémié, d'insuffisance cardiaque chronique et d'angine. À ce jour, aucun consensus n'a été dégagé quant au type idéal de cellules souches pour la réparation du cœur. Le type de cellules « idéal » devrait être sûr (c.-à-d. non oncogène ni source d'autres troubles telle l'arythmie), être toléré par le système immunitaire, générer des cardiomyocytes fonctionnels et donner une fonction cardiaque améliorée. La majorité des essais a été faite sur des patients souffrant d'infarctus aigu du myocarde au moyen de cellules tirées de cellules souches provenant de la moelle osseuse (voir le Tableau 1), en dépit des essais plus récents en cours utilisant des cellules progénitrices cardiaques adultes.

Jusqu'ici, l'interprétation des essais a été difficile, car la plupart d'entre eux n'étaient ni contrôlés ni aléatoires. De plus, les conceptions différentes des essais ayant trait au type de cellules employées, l'état clinique sous-jacent, le mode et le moment du transfert des cellules et les méthodes propres de mesure des résultats ont contribué à l'absence d'un consensus clair quant à l'efficacité de la thérapie des cellules cardiaques. Les premières études utilisant des cellules souches tirées de cellules souches provenant de la moelle osseuse pour traiter l'infarctus aigu du myocarde ont donné des résultats positifs (voir le Tableau 1). Des études aléatoires plus étendues ont toutefois abouti à des résultats contradictoires. Par exemple, l'étude REPAIR-1AM a donné une amélioration importante de la fonction cardiaque quatre mois après le traitement alors qu'ASTAMI, de conception semblable, n'a donné aucun avantage fonctionnel, différence que l'on a attribuée depuis à la qualité des cellules mesurée par un essai de migration cellulaire in

vitro. Une étude distincte sur échantillon aléatoire mais non contrôlée par placebo (BOOST) a amené à conclure que l'avantage fonctionnel constaté à 6 mois n'existait plus à 18 mois. De plus, le potentiel cardiogénique de cellules souches provenant de la moelle osseuse demeure controversé et l'on continue de débattre les effets de cette transplantation de cellules dans la fonction cardiaque globale.

Néanmoins, la majorité des chercheurs conviennent des points suivants. Tout d'abord, la thérapie à l'aide de cellules provenant de la moelle osseuse semble être sûre et réalisable dans les cas d'infarctus aigu du myocarde et de troubles ischémiques chroniques, tandis qu'on ne peut en dire autant de l'injection de cellules myosatellites squelettiques. Bien que d'une efficacité prometteuse, celle-ci a été modeste. La survie des cellules transplantées dans le myocarde est très faible. Les effets prédominants de la transplantation de cellules souches semblent découler de mécanismes paracrines plutôt que de la conversion directe de cellules souches en cardiomyocytes. Il faudra élaborer davantage les protocoles rationalisés pour l'isolation, l'expansion et la manipulation des cellules ex vivo ainsi que pour le moment et le dosage de l'apport de cellules.

Les futures techniques thérapeutiques basées sur les cellules souches

En dépit du potentiel élevé des approches basées sur les cellules souches, les chercheurs se heurtent encore à de grands défis dans l'application de ces technologies à des méthodes thérapeutiques réelles. Le faible taux de survie ex vivo et in vivo, la greffe faible et la migration piètres des cellules transplantées ainsi que les inefficacités dans la différenciation en tissus pleinement fonctionnels posent tous d'importants problèmes qui devaient être réglés. Dans cette perspective, de nouvelles approches sont élaborées afin de régler ces problèmes (voir la Figure 1).

Facteurs paracrines

Selon les observations tirées de nombreuses études, le niveau modeste de greffe des cellules souches, la faible viabilité des cellules transplantées et le petit nombre de cardiomyocytes et/ou de cellules vasculaires nouvellement générées ne peuvent expliquer l'amélioration importante du cœur décrite après la transplantation de cellules souches. En effet, l'injection de cellules souches peut entraîner des effets immédiats (amélioration observée dès la 72^e h) et durables à long terme, même si les cellules souches ou leurs effets dérivés ne pouvaient être détectés dans le myocarde au-delà de plusieurs semaines. Ces observations nous ont amenés, nous ainsi que d'autres, à formuler l'hypothèse que les cellules souches contribuent indirectement à la

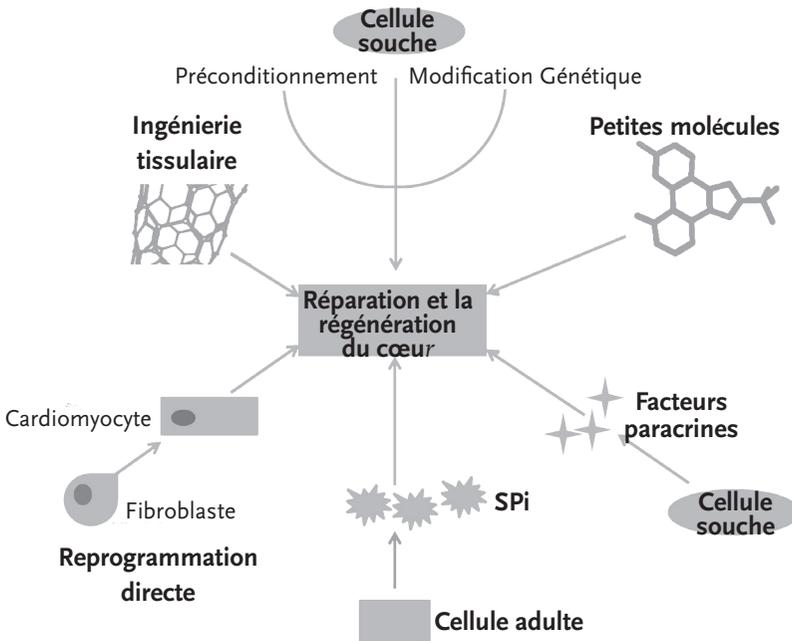


Figure 1 :

Vue d'ensemble des approches actuelles examinées à titre de possibilités thérapeutiques pour la réparation et la régénération du cœur

réparation et à la régénération des tissus en relâchant d'importants facteurs paracrines. Cela se produit d'une manière dynamique spatio-temporelle qui peut activer les processus endogènes de réparation et de régénération. Ceux-ci comportent des effets sur la survie des cardiomyocytes, l'angiogenèse, la réparation et le remodelage des tissus, ainsi que la régénération cellulaire. Les preuves scientifiques les plus convaincantes de l'existence du paradigme paracrine viennent d'études montrant que les bienfaits des cellules pourraient être reproduits par injection directe de milieux conditionnés provenant de cellules souches. En particulier, nous avons démontré que les milieux conditionnés provenant des csms qui surexpriment le gène Akt (Akt-csms) ont généré l'apoptose des cardiomyocytes isolés in vitro et réduit l'ampleur de l'infarctus du myocarde in vivo. Selon les données, les Akt-csms ont fait valoir leurs effets thérapeutiques en lançant des signaux paracrines qui soutiennent la survie des cellules organiques, ainsi qu'en amorçant l'angiogenèse. D'autres études ont indiqué que la protéine SFRP2, élément de la voie de signalisation Wnt, (a augmentée de façon très

marquée dans Akt-csm) et était essentielle pour les effets cytoprotecteurs des substances paracrines. Selon des preuves scientifiques plus récentes, l'apport de la protéine SFRP2 peut aussi réduire la cicatrisation et la fibrose par son action antifibrotique.

Selon des études récentes de membres de notre groupe, une nouvelle protéine sécrétée, le facteur de cellules souches à régulation induite par le Akt hypoxique (HASF), régulation à la hausse dans les Akt-csm soumises à la normoxie ou à l'hypoxie, peut aussi modifier les effets de survie dans les cardiomyocytes hypoxiques isolés par la signalisation de PKC-ε qui, en revanche, peut assurer la cardioprotection en bloquant l'activation des canaux de mort de la mitochondrie.

La démonstration que les cellules souches secrètent des facteurs thérapeutiques représente une percée possible puisque la caractérisation de ces médiateurs paracrines particuliers peut amener la possibilité de remplacer la thérapie basée sur des cellules souches par une autre basée sur des facteurs paracrines, approche clinique qui est plus facile et plus simple. Les méthodes améliorées de production à grande échelle, modifications chimiques qui favorisent la stabilité et des méthodes d'apport plus efficaces, tels les biopolymères et les nanofibres, faciliteront l'application clinique des constatations actuelles et le développement possible de nouvelles protéinothérapies pour la réparation et la régénération du cœur.

Modification génétique de cellules souches

Une autre approche nouvelle pour améliorer la thérapie à base de cellules souches est l'ingénierie génétique de ces cellules pour exprimer les protéines améliorant leur capacité d'agir à titre d'agents thérapeutiques; cette voie a suscité un vif intérêt en raison des résultats fort positifs de ces études. De multiples stratégies d'ingénierie génétique ont été appliquées aux cellules souches pour en accroître la viabilité à la fois in vitro et in vivo. Notre laboratoire a été le premier à élaborer cette approche en décrivant la surexpression du gène Akt dans les csm. L'injection de ces csm modifiées (Akt-csm) dans le cœur après l'infarctus expérimental du myocarde a montré que ces cellules ont réduit l'ampleur de l'infarctus du myocarde et apporté de profondes améliorations de la fonction cardiaque. Des recherches plus poussées ont indiqué que les Akt-csm ont fait valoir leurs effets thérapeutiques en lançant des signaux paracrines qui soutiennent la survie des cellules organiques, ainsi qu'en amorçant l'angiogenèse. Une autre approche utilisée a été la surexpression de la principale protéine antiapoptotique Bcl-2, chez les rats adultes, dans les csm tirées de leur moelle osseuse. Cela

a donné une survie améliorée des csm *in vitro*; et l'administration de ces cellules a amélioré la réparation des tissus cardiaques et le rétablissement de l'organe après l'infarctus du myocarde. De semblables stratégies donnant des effets similaires ont été observées par la surexpression de gènes d'autres cytoprotecteurs tel le Hsp20.

Le fait de savoir comment les médiateurs paracrines de cellules souches somatiques obtiennent leurs effets cardioprotecteurs et régénérateurs peut donner une idée des moyens de modifier les cellules *ex vivo* afin d'améliorer leur fonction, leur viabilité et leur rétention dans le tissu cible. De multiples stratégies d'ingénierie génétique ont été appliquées aux cellules souches pour en accroître la viabilité et améliorer la production de facteurs sécrétés capables d'assurer une cardioprotection à la fois *in vitro* et *in vivo*, dont le Akt, le SFRP2, le BCL-2 et l'hème oxygénase-1 régulée par hypoxie.

Une autre option visant à améliorer la thérapie au moyen de csm est d'accroître la migration de ceux-ci vers le myocarde endommagé par la surexpression des récepteurs de chimiokines dans ces cellules. Le récepteur type 1 (CCR-1) de chimiokines (C-C) est un récepteur couplé à la protéine G qui participe à l'apport de cellules immunitaires au site de l'inflammation. Le récepteur n'est pas exprimé dans les csm et, cependant, ses ligands sont considérablement régulés à la hausse dans le myocarde endommagé. Notre laboratoire a récemment démontré que, lorsqu'il est surexprimé dans les csm, le CCR-1 a accru la migration de csm induite par des chimiokines *in vitro*. *In vivo*, les csm modifiées par le CCR-1 ont affiché une migration et une accumulation accrues dans le myocarde infarcté, ce qu'on a associé à une réduction de l'étendue de l'infarctus, à un réseau capillaire accru et à une amélioration de la fonction cardiaque.

Une autre approche pour améliorer les effets des substances paracrines est le préconditionnement des cellules. Des facteurs de croissance ou d'autres molécules ont été utilisés pour le préconditionnement des csm avec un succès montrant que ces stratégies améliorent la survie et la différenciation des cellules et stimulent la libération de facteurs solubles. On a entrepris l'essai de semblables approches afin de moduler *ex vivo* l'expansion et la stimulation de cellules progénitrices souches cardiaques dans le phénotype cardiaque. Notre laboratoire examine actuellement comment des facteurs de croissance, tels les éléments de la signalisation Wnt, influent sur la prolifération et la différenciation des cellules progénitrices cardiaques adultes chez la souris.

Reprogrammation

Depuis les rapports charnières sur l'induction de cellules souches pluripotentes à partir de fibroblastes ainsi que sur la conversion directe de fibroblastes en neurones ou en cardiomyocytes, on a soulevé la possibilité d'utiliser la conversion du sort des cellules pour régénérer les tissus cardiaques. En effet, des cellules souches pluripotentes induites (spi) ont déjà été utilisées *in vitro* et *in vivo* pour déterminer leur capacité à se différencier en cardiomyocytes. Nelson et autres, par exemple, ont récemment signalé que la livraison, à l'intérieur du myocarde, de cellules souches pluripotentes induites de souris a permis de régénérer des tissus cardiaques *in vivo* et d'améliorer la fonction cardiaque à la suite d'un accident cardiaque. En outre, les découvertes plus récentes de la possibilité de générer directement des cardiomyocytes à partir de fibroblastes par la surexpression de facteurs de transcription cardiaque particuliers (p. ex. *Mef2c*, *Gata4*, *Hand* et *Tbx5*) suscitent la possibilité de générer des cardiomyocytes *in situ* dans le cœur endommagé.

L'application de cette technologie à la thérapie clinique comporte encore bien des défis. Tout d'abord, l'efficacité de la reprogrammation demeure trop faible pour qu'on puisse générer suffisamment de cardiomyocytes pour réparer les tissus. En outre, la plupart des études montrent que la différenciation des cellules SPi induites ou la reprogrammation directe produit des cellules immatures qui, bien que rattachées au type cardiaque, ne présentent pas les caractéristiques fonctionnelles de véritables cardiomyocytes. Enfin, le recours à des approches virales pour surexprimer les facteurs de transcription à titre d'outils de reprogrammation comporte d'importants défis en matière de sécurité. À cet égard, la nouvelle méthode non intégrative consistant à utiliser des micro-ARN est fort prometteuse.

Les micro-ARN comprennent une grande famille de petits ARN endogènes, hautement conservés, que l'on trouve dans les nématodes, les insectes, les plantes et les animaux. Une fois à maturité, les micro-ARN sont des ARN à double brin de 21 à 23 nucléotides de long, représentant un élément essentiel du mécanisme de régulation qui contrôle l'expression des gènes au niveau post-transcriptionnel. Selon les prévisions tirées d'études informatiques, chaque miARN peut moduler l'expression de centaines de gènes et est rapidement considéré comme un puissant régulateur des processus de développement et d'autres pathologiques. Les actions répressives d'un miARN unique peuvent être ciblées vers plusieurs facteurs de transcription parmi d'autres gènes et, en outre, plus d'un mécanisme contrôlé par les facteurs de transcription peut opérer des changements aux profils

des miARN. Cela illustre un scénario dynamique où deux types de régulateurs de gènes coordonnent en partenariat le contrôle d'un réseau d'une complexité combinatoire considérable.

On a postulé qu'une approche de reprogrammation visant à administrer des miARN peut offrir un accent plus marqué sur la thérapie que les facteurs de transcription en raison de sa faible étendue, de sa toxicité moindre et de son indépendance des moyens de transfert viral. De plus, les rapports récents d'études *in vivo* comportant des miARN indiquent que les modifications chimiques aux inhibiteurs de miARN, tel l'acide nucléique bloqué, stabilisent leur conformation et ont été fructueuses si elles étaient administrées par voie générale. Nous énonçons l'hypothèse qu'en convertissant directement la réponse proliférative fibroblastique massive, à la suite d'un infarctus du myocarde, à des cardiomyocytes fonctionnels *in vivo*, nous aurons élaboré une méthode nouvelle et « plus simple » n'utilisant pas de cellules pour aider à la régénération thérapeutique tout en réduisant la formation de cicatrices dans le cœur. Voilà un domaine de recherche active dans notre laboratoire.

Conclusions

La thérapie cardiovasculaire à base de cellules souches est maintenant l'un des domaines d'étude les plus fascinants en biologie cardiovasculaire. Étant donné les constatations scientifiques prometteuses, les résultats préliminaires des essais cliniques et les besoins cliniques non comblés, la thérapie des cellules cardiaques passe rapidement du laboratoire au chevet du malade. Comme dans tout nouveau domaine scientifique, il y a plus de questions que de réponses. Outre la sécurité et la faisabilité, que les essais préliminaires ont démontrées, il reste encore à examiner si les thérapies à base de cellules souches en viendront à représenter un traitement efficace des maladies cardiovasculaires. Cela sera sans aucun doute une question importante à laquelle la collectivité clinique et scientifique devra s'attaquer. Les développements récents en ingénierie génétique, la réalisation du potentiel des mécanismes paracrines ainsi que la découverte de la reprogrammation sont prometteurs à titre de stratégies de rechange pouvant faciliter l'intégration de la thérapie à base de cellules souches aux soins cardiaques en clinique (voir la Figure 1).

Biographie

Le D^r Victor Dzau, Chancelier des affaires de la santé à l'Université Duke, est titulaire d'un B.Sc. et d'un MDCM de l'Université McGill. Ancien professeur et doyen des départements de médecine de Harvard et de Stanford,

il est actuellement professeur de médecine James B. Duke, à l'Université Duke, ainsi que président et PDG, Système de santé, de cette université.

Les recherches innovatrices du D^r Dzau ont révélé comment le système rénine-angiotensine est le siège d'un vaste éventail de maladies du coeur et des vaisseaux sanguins, de l'hypertension à l'insuffisance cardiaque, et elles ont permis de mettre au point des médicaments qui inhibent ce système. Ces travaux constituent la base du traitement moderne de nombreux troubles cardiaques. Le D^r Dzau continue de diriger son laboratoire en étant l'un des premiers à recourir à des traitements innovateurs de type génétique et à base de cellules souches pour les maladies du coeur et des vaisseaux sanguins.

À l'Université Duke, il a mis sur pied le Global Health Institute pour susciter une collaboration interdisciplinaire entre la médecine, le génie, le droit, l'économie, la politique et les sciences environnementales. Le D^r Dzau s'intéresse tout particulièrement au rôle des centres de santé universitaires pour atténuer les inégalités en matière de santé aux États-Unis et dans le monde. Il siège aussi aux conseils de sociétés spéciales et est un visionnaire quant à l'importance des partenariats publics et privés pour ce qui est de transformer la santé et les soins de santé.

Autres références sur la question

Tissue Regeneration of the Cardiovascular System and Stem Cells. Deb A.... dans *Hurst's The Heart* 13e, 2011.

Laflamme MA, Murry CE. *Heart regeneration.* Laflamme MA, Murry CE dans *Nature.* 19 mai 2011; 473(7347):326-35. Compte rendu.

Malliaras K, Marbán E. *Cardiac cell therapy: where we've been, where we are, and where we should be headed.* Malliaras K, Marbán E. dans *Br Med Bull.* 2011;98:161-85. Compte rendu.

Stem cell therapy for heart diseases. Mozid AM, Arnous S, Sammut EC, Mathur A dans *Br Med Bull.* 2011;98:143-59.

Paracrine mechanisms of stem cell reparative and regenerative actions in the heart. Mirotso M, Jayawardena TM, Schmeckpeper J, Gnecci M, Dzau VJ. dans *J Mol Cell Cardiol.* Février 2011;50(2):280-9. Epub 19 août 2010. Compte rendu.

Genetic engineering of mesenchymal stem cells and its application in human disease therapy. Hodgkinson CP, Gomez JA, Mirotso M, Dzau VJ dans

Hum Gene Ther. Nov. 2010; 21(11):1513-26. Epub 22 oct. 2010. Compte rendu.

Genetically modified mesenchymal stem cells and their clinical potential in acute cardiovascular disease. Griffin, M., Greiser, U., Barry, F., O'Brien, T., and Ritter, T. dans Discov. Med. 2010, 9, 219–223.

Homing and engraftment of progenitor cells: A prerequisite for cell therapy. Chavakis, E., Urbich, C., and Dimmeler, S. dans J. Mol. Cell. Cardiol. 2008, 45, 514–522.

Genetic modification of mesenchymal stem cells overexpressing CCR1 increases cell viability, migration, engraftment, and capillary density in the injured myocardium. Huang J, Zhang Z, Guo J, Ni A, Deb A, Zhang L, Mirotso M, Pratt RE, Dzau VJ. dans Circ Res. 11 juin 2010; 106(11):1753-62. Epub 8 avril 2010.

Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Takahashi K, Yamanaka S. dans Cell. 25 août 2006; 126(4): 663-76.

Repair of acute myocardial infarction by human stemness factors induced pluripotent stem cells. Nelson TJ, Martinez-Fernandez A, Yamada S, Perez-Terzic C, Ikeda Y, Terzic A. in Circulation. 4 août 2009; 120(5): 408-16.
iPS cells: a source of cardiac regeneration. Yoshida Y, Yamanaka S dans J Mol Cell Cardiol. Février 2011; 50(2):327-32.

Cell fate plug and play: direct reprogramming and induced pluripotency. Chambers SM, Studer L. dans Cell. 10 juin 2011; 145(6):827-30. Compte rendu.

MicroRNAs in development and disease. Sayed D, Abdellatif M dans Physiol Rev. Juillet 2011; 91(3):827-87. Compte rendu.

Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors. Ieda M, Fu J-D, Delgado-Olguin P, Vedantham V, Hayashi Y, Bruneau BG, Srivastava D dans Cell 142: 375–386, 2010.

MicroRNA-Mediated In Vitro and In Vivo Direct Reprogramming of Cardiac Fibroblasts to Cardiomyocytes. Jayawardena TM, Egemnazarov B, Finch EA,

Zhang L, Payne JA, Pandya K, Zhang Z, Rosenberg P, Mirotso M, Dzau VJ. dans *Circ. Res.* 110: 1465–1473, 2012.

Heart repair by reprogramming non-myocytes with cardiac transcription factors. Song K, Nam Y-J, Luo X, Qi X, Tan W, Huang GN, Acharya A, Smith CL, Tallquist MD, Neilson EG, Hill JA, Bassel-Duby R, Olson EN. dans *Nature* (13 mai 2012). doi: 10.1038/nature11139.

GLOSSAIRE

Cardiomyocyte : cellule du muscle cardiaque

Cellules endothéliales: cellules qui tapissent l'intérieur des vaisseaux sanguins

Différenciation : processus selon lequel une cellule devient spécialisée

À différenciation achevée : se dit de cellules qui sont devenues spécialisées et ne peuvent plus se diviser

Myocarde : couche musculaire du cœur qui en assure la contraction, «pompe» le sang vers le corps

Cellule somatique : cellule du corps autre qu'une cellule germinale

Pluripotente : se dit d'une cellule qui peut se différencier en n'importe quelle cellule des trois feuillets embryonnaires

Cellules souches pluripotentes induites : cellules souches dérivées de cellules somatiques

Cellules myosatellites squelettiques : cellules progénitrices qui peuvent se différencier en cellules musculaires squelettiques

Cellules progénitrices cardiaques : cellules situées dans le cœur et ayant des propriétés semblables à celles des cellules souches, qui peuvent devenir des cellules cardiovasculaires spécialisées

Régénération : procédé de réparation, de reproduction ou de remplacement de cellules, tissus ou organes perdus ou endommagés

Endogène : qualifie les processus qui se produisent naturellement dans un corps ou un système

Infarctus du myocarde : crise cardiaque, mort de cardiomyocytes attribuable à l'interruption de l'apport sanguin au myocarde

Néovascularisation : formation d'une nouvelle vascularisation comportant une circulation sanguine

Ischémie : débit sanguin insuffisant qui entraîne souvent la nécrose des tissus

Hypoxie : alimentation en oxygène insuffisante

Angine : douleur à la poitrine attribuable à l'ischémie myocardique

Grefe : incorporation de cellules ou tissus transplantés dans un hôte

Migration : migration en réponse à des signaux ou indices

Angiogenèse : croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux sanguins existant déjà

Apoptose : mort cellulaire programmée

Chimiokines : groupe de protéines secrétées par des cellules qui agissent comme chimioattractants, guidant ainsi la migration des cellules

Récepteur couplé à la protéine G : grande famille de protéines qui participent en transmettant les stimuli externes à titre de signaux intracellulaires

Voie de signalisation Wnt : réseau de protéines qui participent à la signalisation de divers processus dont les activités physiologiques normales, l'embryogenèse et le cancer

PKC-ε : protéine kinase C-epsilon, enzyme qui joue un rôle central dans la signalisation cellulaire cardiaque

Canaux de la mort de la mitochondrie : canaux de la mitochondrie qui, s'ils sont ouverts, amènent la mort cellulaire

Facteurs paracrines : facteurs que synthétise une (ou plusieurs) cellule(s) qui interagit avec le récepteur de cellules voisines, ayant par là un effet sur l'activité de ces dernières

Reprogrammation directe de cellules somatiques : nouvelle technologie selon laquelle les cellules d'un organisme peuvent être transformées en cellules à vocation différente sans étape intermédiaire qui consiste d'abord à transformer la cellule en cellule pluripotente qui peut ensuite se différencier en n'importe quel type de cellule

Génie génétique : procédé de production d'ADN recombinant visant à modifier et à contrôler le génotype et le phénotype des cellules et/ou des organismes

In vitro : études menées à l'extérieur d'un organisme en milieu artificiel, p. ex. une culture cellulaire

In vivo : études menées sur un organisme

Ex vivo : études menées sur un élément d'un organisme situé à l'extérieur de celui-ci

Essai de migration cellulaire in vitro : essai qui peut être utilisé pour étudier la motilité des cellules en réponse aux chimioattractants

Milieus conditionnés : milieux dont on a prélevé les cellules cultivées et qui comprennent des facteurs de croissance, des protéines, des métabolites et d'autres facteurs secrétés par des cellules cultivées

Acide nucléique bloqué : ARN modifié dont l'anneau de ribose est « bloqué » en une conformation pouvant être liée par appariement Watson-Crick et qui affiche une stabilité à la chaleur si elle est hybridée à son brin complémentaire

7^e Conférence

**L'AVENIR DE LA
RECHERCHE SUR LES
MALADIES, LA MÉDECINE
TRANSLATIONNELLE ET LA
DÉCOUVERTE DE
MÉDICAMENTS: LE VERRE
EST-IL À MOITIÉ VIDE OU
À MOITIÉ PLEIN?**

MARC TESSIER-LAVIGNE, PhD



Je suis vivement honoré de recevoir le Prix international Henry G. Friesen de la recherche en santé et je remercie les Amis des Instituts de recherche en santé du Canada et l'Académie canadienne des sciences de la santé de l'occasion qui m'est ainsi fournie de souligner à mon tour les réalisations d'une personne vraiment remarquable. Henry Friesen est une inspiration à la fois par ses découvertes scientifiques poussées et par son leadership au sein de la communauté scientifique. Sa découverte la plus célèbre, celle de l'hormone réglant la production de lait après l'accouchement, soit la prolactine, repose sur une odyssée scientifique merveilleuse et inspirante qui a demandé un travail de détective, de l'ingéniosité et du courage pour réfuter l'idée répandue que l'hormone de croissance était le facteur pertinent et pour isoler le véritable agent causal. Mais quelle que fut l'ampleur de la science de D^r Friesen, son engagement à faire progresser la science au Canada était peut-être encore plus profond, comme l'atteste son apport comme président de plusieurs grandes sociétés scientifiques. En particulier, j'admire son leadership des années 90 dans la transformation de l'ancien Conseil de recherches médicales en Instituts de recherche en santé du Canada qui, désormais, soutiennent non seulement la recherche fondamentale et clinique, mais aussi celle sur les services de santé et sur les facteurs sociaux, culturels et environnementaux qui affectent la santé des populations – approche intégrée en avance sur son temps, que les États-Unis devraient imiter, à mon avis.

J'aimerais profiter de l'occasion que me fournit cette conférence pour réfléchir aux perspectives d'amélioration de la santé que la découverte et l'application des connaissances scientifiques offrent. D'une part, nous vivons un âge d'or de la découverte scientifique, un âge riche en possibilités inégalées de dévoiler le fonctionnement interne du corps humain, sur le plan tant de la santé que de la maladie. Il semblerait donc que les possibilités d'imaginer de nouveaux remèdes et thérapies contre les maladies mal traitées n'ont jamais été meilleures. Au même moment, depuis deux décennies, nous assistons à l'émergence de ce qui semble une crise dans la découverte et le développement de médicaments, accompagnée d'une explosion des coûts, d'un allongement des échéances et d'une très forte diminution du nombre de médicaments expérimentaux au fil de leur progression à travers et par les essais cliniques chez les humains. La crise est d'une telle ampleur que beaucoup craignent que nous ne puissions peut-être pas recueillir le

fruit des nouvelles connaissances qui semblent à notre portée. Bref, c'est à la fois la meilleure et la pire période pour la recherche-développement biomédicale.

Je vais maintenant vous parler des mesures qu'il faut prendre, en fait, pour tirer pleinement parti des possibilités d'améliorer la santé humaine grâce aux progrès de la science. Je voudrais tout d'abord décrire certaines causes profondes à l'origine de la crise dans le processus de découverte de médicaments. Je soutiendrai qu'on a heureusement commencé à inverser la tendance et qu'une embellie se dessine déjà, grâce à la révolution des sciences biologiques qui s'est opérée au cours des deux dernières décennies. Je soutiendrai aussi qu'il y a des possibilités de hâter cette embellie, mais qu'il faudra à cette fin de grands efforts de la part des intervenants principaux – dont les secteurs universitaire et gouvernemental, les fondations qui se vouent bénévolement à des maladies précises ainsi que les entreprises de biotechnologie et les sociétés pharmaceutiques.

Avant d'aborder ces questions, toutefois, j'aimerais traiter brièvement de certains défis qui se posent dans le domaine de la santé et qui montrent le besoin impérieux de réparer un mécanisme défectueux, si l'on veut transformer les découvertes de la science fondamentale en traitements capables de soulager les patients.

Un besoin impérieux de nouveaux traitements

Le 20^e siècle a été témoin d'une croissance sans précédent dans la découverte de thérapies aux maladies graves, dont les antibiotiques pour les maladies infectieuses, les médicaments visant à abaisser la pression artérielle et le taux de cholestérol pour les maladies cardiovasculaires, les premiers médicaments contre l'anxiété, la dépression et la psychose ainsi que les médicaments pour traiter d'innombrables autres troubles. L'usage de ces médicaments, couplé aux améliorations en matière d'hygiène et aux ajustements essentiels du mode de vie, tels l'accroissement de l'activité physique et la réduction du tabagisme, a entraîné une importante baisse des taux de morbidité et de mortalité. De 1950 à 2005 aux États-Unis, le taux de mortalité à la grippe et à la pneumonie a diminué de 54 %, celui attribuable aux troubles cardiaques, de 64 %, et le taux de mortalité attribuable aux accidents vasculaires cérébraux, de 74 %.

Mais toutes les maladies n'ont pas affiché une amélioration aussi marquée. Le taux de mortalité attribuable au cancer est demeuré obstinément élevé tout au long de la fin du 20^e siècle et, aux États-Unis, il a affiché une première baisse, bien que modeste, au milieu des années 2000. (Comme nous le verrons plus loin, le cancer est en fait l'une des premières sphères

touchées par la révolution biologique actuelle et, à mon avis, il y a aujourd'hui de réels progrès qui déboucheront sur de formidables avancées au cours des prochaines décennies.) De plus, certains traitements actuels de nombreuses maladies procurent uniquement des bienfaits transitoires ou partiels, ne sont bénéfiques que pour un sous-groupe de patients ou comportent d'importants effets secondaires. C'est le cas, par exemple, des médicaments contre la schizophrénie, qui servent seulement à traiter les symptômes « positifs » (telles les hallucinations) mais pas les symptômes « négatifs » ou « cognitifs » (dont la perte de motivation et les problèmes de mémoire de travail), et dont certains entraînent une importante prise de poids. Et, dans le cas d'une maladie infectieuse, les agents pathogènes développent une résistance aux traitements existants. Au cours des dernières années, le taux de mortalité attribuable au *Staphylococcus aureus*, résistant à la méthicilline (MRSA), a surclassé celui attribuable au VIH/sida aux États-Unis.

En outre, certains aspects de la santé se sont détériorés par suite de l'amélioration du niveau de vie. L'adoption du « mode d'alimentation occidentale », d'abord en Amérique du Nord puis dans le reste des pays développés et même dans les économies émergentes, a déclenché une épidémie d'obésité et de diabète de type II, avec ses conséquences cruelles à long terme: à savoir la cécité, l'insuffisance rénale et une capacité réduite de cicatrisation des plaies, qui mène à l'amputation. De plus, la longévité accrue que procurent les avancées précédentes entraîne une épidémie de troubles dus au vieillissement, dont les maladies neurodégénératives qui engendrent la démence. Le plus grand facteur de risque de maladie d'Alzheimer est l'âge. Les personnes de plus de 85 ans risquent d'en souffrir dans une proportion de 50%. C'est ce qui fait que 5 millions de personnes en sont atteintes aujourd'hui aux États-Unis. Par suite du vieillissement de la génération du baby-boom, on prévoit toutefois que, d'ici 2050, au moins 13 millions de personnes en seront atteintes⁴. Outre les effets néfastes que cela aura sur les victimes mêmes, sur leurs êtres chers et sur ceux qui prennent soin d'eux, il y aura aussi des conséquences économiques énormes. Aux États-Unis seulement, on prévoit que le coût des soins passera, du niveau actuel d'environ 180 milliards de dollars par année, à plus d'un billion (en dollars d'aujourd'hui) d'ici 2050, ce qui est un niveau intenable. Les chiffres concernant les soins du diabète sont tout aussi alarmants.

Les politiques publiques visant à améliorer le régime alimentaire et l'activité physique sont essentielles pour contrer la montée du diabète, mais il ne fait aucun doute que des médicaments plus efficaces seront également essentiels. Et, dans le cas de la maladie d'Alzheimer, il n'y a aucune intervention connue qui puisse en contenir la progression implacable chez les

gens en santé. La maladie d'Alzheimer est simplement due au vieillissement du cerveau, semble-t-il. Il est donc essentiel d'avoir des médicaments qui puissent ralentir, stopper, ou – idéalement – renverser sa progression si nous voulons jouir pleinement des bienfaits de la longévité accrue que nous vaut la médecine du 20^e siècle.

En bref, les progrès ont été spectaculaires au cours du siècle dernier, mais il est de plus en plus impérieux de mettre au point de nouveaux traitements pour un grand nombre de maladies mal traitées – et pour des maladies nouvelles et émergentes.

La crise dans le domaine de la découverte de médicaments

Une chose qui donne à réfléchir, c'est qu'au moment où l'on a un besoin impérieux de nouveaux médicaments, nous faisons face en même temps à une crise, qui se dessine depuis deux décennies, dans le domaine de la découverte de médicaments. Un certain nombre d'observateurs attentifs de l'industrie, dont Bernard Munos² ainsi que Steven Paul et ses collègues³, ont présenté des statistiques clés. Le point crucial qu'ils soulèvent est que la productivité est en chute libre depuis des décennies dans l'industrie pharmaceutique. Une conclusion particulièrement frappante, qui découle de l'examen de l'approbation des médicaments par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis depuis 60 ans, est que le nombre de médicaments approuvés est demeuré relativement constant, soit en moyenne de 20 à 25 par année. Cela est vrai même si l'on inclut les nouveaux médicaments « biologiques » (anticorps et protéines) qui ont vu le jour depuis la naissance du secteur de la biotechnologie dans les années 1970. Cette faible production pourrait ne pas être si alarmante en soi, sauf que l'investissement requis pour obtenir ces résultats a augmenté de façon exponentielle. Pendant cette période, la croissance des coûts de développement de chaque nouveau médicament a aussi été exponentielle, littéralement, affichant un taux annuel composé de 13,5 % et doublant tous les cinq ans et demi².

De nos jours, la mise en marché d'un médicament coûte, en fait, la somme incroyable d'environ 2 milliards de dollars^{2,3}, qu'il convient d'examiner d'un peu plus près. Ce montant comprend le coût du développement non seulement de chaque médicament efficace, mais aussi de tous les autres qui ont subi un échec à l'une des nombreuses phases du développement préclinique et clinique. Il convient de tenir compte de ce coût puisqu'il représente l'investissement que les entreprises doivent faire en R-D pour produire des médicaments efficaces.

La diminution est étalée sur toute la filière de la R-D, en fait, comme

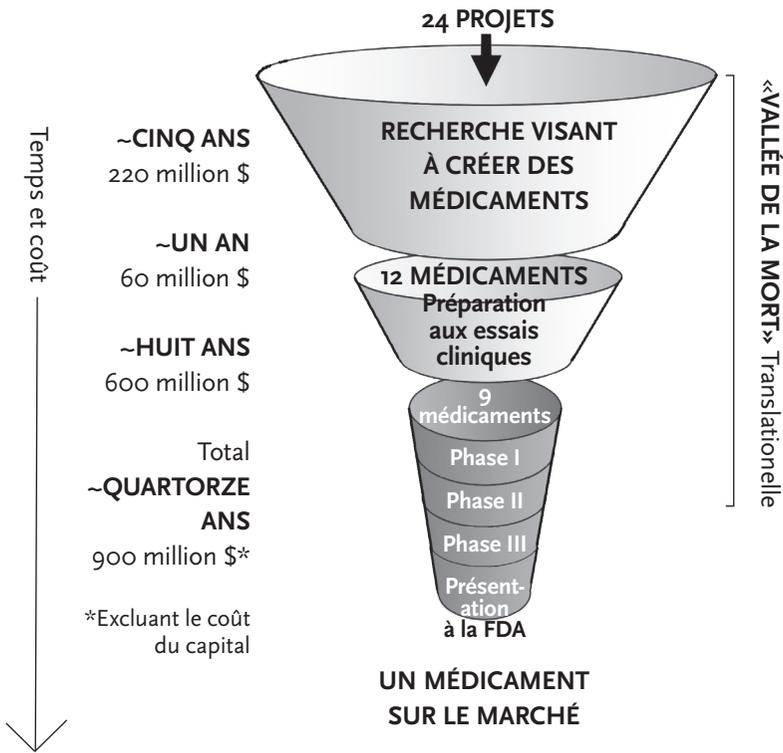


Figure 1 :

La découverte et le développement de médicaments supposent une très forte diminution, de longues échéances et un investissement massif (diagramme adapté de la fig. 2 de la réf. 3).

Pour vingt-quatre projets de découverte de médicaments qui sont mis en marche (en général dans l'industrie), seulement douze mènent à la production de médicaments candidats, seulement neuf sont assez sûrs pour atteindre la phase des essais cliniques chez les humains, et seulement un est finalement approuvé par la FDA. Cela ne comprend pas les recherches antérieures (généralement sur la scène universitaire) qui s'imposent pour déterminer les mécanismes de la maladie admissibles aux 24 projets. La durée moyenne et l'investissement de chacune des phases sont indiqués sur la gauche. Le texte et la réf. 3 expliquent les différentes phases de la découverte et du développement de médicaments et exposent les effets du coût du capital. La « Vallée de la mort » dans la découverte de médicaments, comme on l'appelle, est mise en relief sur la droite. Je remercie C. Willcox et C. Vanchieri pour leur aide à la création de cette figure.

le montre la Figure 1. Pour chaque médicament efficace qui franchit le fil d'arrivée, vingt-quatre projets sont mis en marche lors de la phase de la recherche dans toute l'industrie, en moyenne, menant à douze médicaments candidats qui agissent dans les modèles animaux et dont seulement neuf franchissent les obstacles de taille imposés sur le plan de l'innocuité pour atteindre la phase extrêmement coûteuse des essais cliniques chez les humains. La diminution se poursuit tout au long des trois phases d'essai sur l'être humain (phase I pour l'innocuité, phase II pour avoir une première idée de l'efficacité du médicament et déterminer la bonne dose, et phase III pour obtenir un test statistique rigoureux de l'efficacité et de l'innocuité des médicaments au sein d'une population vaste). Seulement cinq des neuf candidats atteignant la phase I des essais passent à la phase II, où la diminution se poursuit en raison soit d'une efficacité insuffisante, soit de la présence de problèmes d'innocuité insurmontables, de sorte que seulement deux accèdent à la phase III, et qu'un seul est finalement approuvé³.

À cette diminution massive sont associées de très longues échéances. Il faut en moyenne 5,5 ans entre le début d'un projet de fabrication de médicament et le moment où le médicament candidat atteint la phase des essais cliniques chez les humains. Les échéances en clinique sont encore plus longues, car il faut en moyenne 8 ans à partir du moment où un médicament atteint la phase des essais cliniques et progresse vers l'approbation, et le lancement du médicament. La période de 13,5 ans séparant la mise en marche d'un projet et le lancement du médicament n'est, bien sûr, qu'une moyenne. La durée des essais dans différents domaines thérapeutiques peut varier, ceux des maladies infectieuses étant plus brefs en moyenne et ceux ayant trait aux affections neurologiques, plus longs. Une échéance longue rend aussi plus subtil le calcul du coût du développement des médicaments. Les frais liés au cycle complet de la découverte de médicaments avoisinent 1 milliard de dollars par médicament approuvé, soit environ la moitié des 2 milliards mentionnés ci-dessus; la raison en est que le chiffre – plus élevé – le plus souvent cité comprend non seulement les frais mais aussi le coût du capital, investi pendant les 13,5 ans (en supposant un taux d'escompte de 11 %), qui aurait autrement pu être investi ailleurs. Pour les économistes, c'est en fait la façon appropriée de tenir compte des frais. Mais même si l'on met l'accent sur le chiffre de 1 milliard de dollars, les montants demeurent énormes.

À ces problèmes déjà graves pour l'industrie s'ajoute le fait que de nombreuses sociétés pharmaceutiques subissent une baisse catastrophique de revenus en raison de la perte d'exclusivité des brevets sur les principaux mé-

dicaments mis au point et approuvés ces dernières décennies. Un exemple frappant est l'agent Lipitor, à effet hypocholestérolémiant efficace, qui est devenu du domaine public en 2011, dont les ventes annuelles dépassent 10 milliards de dollars mais ont baissé rapidement en raison de la concurrence de médicaments génériques à faible coût. Voici comment ce qui devrait être, bien sûr : l'entente entre la société et l'industrie pharmaceutique oblige à conférer l'exclusivité de la vente aux inventeurs de médicaments brevetés, pour de nombreuses années leur permettant de vendre les médicaments à prix fort et de récupérer ainsi leur investissement, sachant que cette exclusivité vaut pour un temps limité, après quoi les coûts des médicaments chutent radicalement. De cette manière, un investissement risqué peut être rentable, ce qui incite les entreprises à investir les millions nécessaires à l'innovation, et la société bénéficie de nouveaux médicaments, tout d'abord coûteux mais bien moins chers par la suite – un cercle vertueux.

De nos jours, le problème des entreprises est que les médicaments du domaine public sont plus nombreux que les médicaments approuvés, d'où perte massive de revenus. Si l'on additionne les revenus qu'on prévoit perdre entre 2010 et 2013 en raison de la perte d'exclusivité des dix seuls médicaments les plus vendus chaque année, on dépasse annuellement les 100 milliards de dollars. L'approbation de nouveaux médicaments ne remplace qu'une fraction des revenus perdus et l'on estime que l'industrie ne retrouvera pas son revenu global avant la fin de la décennie. Bien sûr, une baisse de revenu signifie la contraction d'entreprises, accompagnée de la perte de dizaines de milliers d'emplois dans toutes les divisions, et la réduction des investissements en R-D. En général, les sociétés pharmaceutiques consacrent de 10 à 20 % de leurs revenus à la R-D, de sorte qu'une perte de revenu de 100 milliards de dollars par année entraîne une réduction de 10 à 20 milliards des dépenses en R-D. À titre de comparaison, le budget annuel des National Institutes of Health (É-U.), qui financent la majeure partie de la recherche en soins de santé dans le secteur universitaire aux États-Unis, est d'environ 30 milliards de dollars, ce qui montre à quel point la réduction de la R-D dans l'industrie est catastrophique.

Diminution très forte, longues échéances, croissance énorme et exponentielle des dépenses, faible production et diminution très rapide des dépenses de R-D, voilà les caractéristiques de la crise actuelle en matière de découverte de médicaments. Si l'on y ajoute la hausse constante des exigences réglementaires de la part des organismes chargés d'approuver les médicaments et un contexte de remboursement de plus en plus limité par les coûts, l'industrie semble se buter à de nombreuses critiques et ne pas

pouvoir fournir les médicaments dont on a besoin pour faire face aux défis qui se posent aujourd'hui – et se poseront demain – dans le domaine de la santé.

Le verre est-il à moitié vide ou à moitié plein?

Il est temps pour moi de vous exposer ma propre position, à savoir qu'en dépit de ce tableau sombre et des défis bien réels qu'il pose, je suis optimiste – du moins en partie – face au domaine de la découverte de médicaments. Tout d'abord, l'industrie pharmaceutique est au fait de ces problèmes urgents depuis environ cinq ans ou plus et elle s'est graduellement employée à modifier sa façon de faire des affaires afin de s'adapter à ces nouvelles réalités. Plus important est le fait que les avancées scientifiques observées dans le cadre de la révolution biologique des dernières décennies nous ont placés en bien meilleure position pour développer des médicaments plus efficaces, et le faire d'une manière plus efficiente.

En traçant la voie à suivre, il importe de déterminer les facteurs qui ont contribué à la faible productivité dans l'industrie (à savoir, faible production de nouveaux médicaments en dépit d'une croissance exponentielle des coûts) et d'évaluer lesquels ont été améliorés – ou pourraient l'être (tableau 1).

Tableau 1 : Les quatre facteurs clés qui ont contribué à la faible productivité dans la découverte de médicaments dans les années 1990 et 2000. Voir le texte décrivant les tendances positives qui touchent l'ensemble des quatre facteurs et aident à surmonter la crise en matière de découverte de médicaments.

- Pièdre qualité de la R-D
- Augmentation constante des exigences réglementaires
- Investissement trop élevé dans la R-D étant donné la compréhension limitée des mécanismes de la maladie
- Sous-catégorisation inadéquate des maladies, de sorte que les médicaments ne ciblaient pas toujours la bonne population de patients.

Pour être franc, le premier facteur est que, dans les sociétés pharmaceutiques, la qualité de la R-D est inégale depuis un certain temps; une partie de la science a été de premier ordre, mais en majeure partie, elle a été moyenne, ou même médiocre dans certains cas. Cependant, la qualité de la science pratiquée dans toute l'industrie pendant la dernière décennie s'est sensiblement améliorée alors que les gestionnaires des sociétés pharmaceu-

tiques ont pris des mesures pour régler le problème. Chimistes médicaux et autres scientifiques d'entreprises fixent la barre plus haut afin d'identifier des médicaments candidats à un examen plus poussé de sorte que moins de molécules aux propriétés pharmacocinétiques piètres, par exemple, atteignent la phase des essais cliniques, atténuant du même coup la diminution et les coûts qui y sont associés. La qualité des sciences biologiques au sein des sociétés s'est aussi améliorée. Il y a toujours eu de bons biologistes dans l'industrie, mais il nous faut reconnaître que leur qualité était moindre, en moyenne, à celle du milieu universitaire, mais cela est également en train de changer. Par le passé, les biologistes universitaires étaient réticents à passer à l'industrie en raison de ce qu'ils percevaient comme la piètre qualité de la science qu'on y pratiquait. Depuis quelques années, cependant, la croissance de l'industrie de la biotechnologie, avec son accent marqué sur les sciences, a accru la capacité des entreprises d'attirer les meilleurs biologistes. Comme de plus en plus de scientifiques, et parmi les meilleurs, vont et viennent entre les secteurs public et privé, ils servent de modèles de comportement aux autres et contribuent à atténuer la tare qui est associée au passage à l'industrie. Ce mouvement des meilleurs scientifiques s'accélère en outre du fait que le poids de la recherche biologique penche de plus en plus vers les études sur les maladies humaines (ce à quoi nous reviendrons plus loin). Les scientifiques qui auraient choisi autrement de demeurer en milieu universitaire ont été attirés par les ressources et la vaste infrastructure que requièrent les recherches effectuées sur l'humain, plus faciles à trouver dans l'industrie qu'à l'Académie. Cette migration entraîne, à son tour, une amélioration de la qualité de la science dans toute l'industrie.

Un deuxième facteur qui accable l'industrie est l'augmentation des exigences réglementaires de la FDA et des organismes dans d'autres pays. Ces organismes jouent un rôle essentiel en veillant à ce qu'on exécute les bons essais cliniques pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des médicaments. Cependant, les exigences augmentent inexorablement au fil des ans, les échéances allongent et les coûts croissent; une fois les exigences posées, elles diminuent rarement, pour ne pas dire jamais. Bien sûr, beaucoup d'exigences sont appropriées et nécessaires pour une bonne évaluation des médicaments, mais certaines semblent découler d'une aversion pour les risques excessifs. Les plus frustrantes sont les changements de règles du jeu, lorsqu'une entreprise entreprend une étude de plusieurs millions de dollars échelonnée sur plusieurs années, qui semble avoir l'assentiment des organismes de réglementation, et qu'elle se rend ensuite compte que la conception ou les résultats de l'essai ne sont plus considérés comme ac-

ceptable une fois l'essai terminé, forçant l'entreprise à mener de nouvelles études. Ce bref exposé ne permet pas d'examiner à fond quels règlements sont appropriés, ni de distinguer les changements qui sont justifiés de ceux qui ne le sont pas. La bonne nouvelle est que la direction des organismes de réglementation, dont la FDA, est au fait de la nécessité de rationaliser le processus de réglementation et de travailler de concert avec les sociétés qui mettent au point des médicaments, pour aider à assurer non seulement que les médicaments soient évalués de façon appropriée, mais aussi que l'évaluation se fasse de la manière la plus rentable possible. Cela dit, même si l'espoir d'améliorer le processus de réglementation est permis, il serait probablement trop optimiste d'espérer un allègement spectaculaire du fardeau même de la réglementation.

En général, nous pouvons espérer que l'amélioration constante de la qualité de la science dans l'industrie et les efforts pour rationaliser le processus de réglementation aideront à renverser la perte de productivité dans la découverte de médicaments. Outre ces deux facteurs bien connus, cependant, deux autres contribuent aussi à la faible productivité, mais on n'en parle pas aussi souvent et, heureusement, des tendances récentes les influencent en outre favorablement.

Le troisième facteur est l'écart, qui s'est creusé à la fin des années 1990 et même au début des années 2000, entre l'important investissement en R-D et les possibilités limitées de développer des médicaments efficaces. À la fin du 20^e siècle, les grandes réussites dans la découverte de médicaments, tels les statines et les antihypertenseurs, ont amené une hausse des revenus – et une croissance exponentielle concomitante des dépenses de R-D, puisque la plupart des entreprises consacrent un pourcentage à peu près fixe de leurs revenus à la R-D. Cependant, notre connaissance des mécanismes de la maladie ne s'est pas accélérée au même rythme. En conséquence, il y avait un écart entre les possibilités limitées d'investir judicieusement – la connaissance de cibles moléculaires qui pourraient être exploitées utilement pour fabriquer des médicaments – et les importantes sommes d'argent que l'on pouvait y injecter. Certaines sommes ont donc servi à atteindre des cibles marginales. En l'absence de paris plus sûrs, des projets risqués sont passés à la phase des essais cliniques et même à la phase finale (III), très coûteuse - même si des données antérieures donnaient à penser que le médicament ne serait probablement pas efficace. Les taux d'échec ont augmenté. Pour l'industrie, le résultat reflétait un fait très notoire pour les économistes : s'il y a surabondance de capitaux par rapport aux bonnes possibilités d'investissement, les rendements en souf-

frent. Comme nous le verrons plus loin, on a entrepris de combler l'écart, car d'une part la révolution des sciences biologiques est en train de révéler les meilleures cibles de médicaments et, d'autre part, l'approvisionnement de la R-D en capitaux diminue en raison de la baisse des revenus. En conséquence, l'investissement en R-D correspond de façon plus appropriée aux possibilités.

Enfin, un quatrième grand facteur qui contribuait par le passé à la productivité relativement faible est notre piètre appréciation de l'hétérogénéité de la maladie. Il existe une demi-douzaine de types de cancer du sein, ou plus, chacun ayant pour cause différentes mutations ainsi qu'une signature moléculaire unique et un point faible distinct. Il arrive souvent qu'un médicament agissant sur un type de cancer n'agit pas sur un autre. Ce n'est que depuis deux décennies que nous sommes dotés d'outils pour mener une lutte systématique aux cancers et aux autres maladies, définir les sous-groupes distincts de patients qui ont le même sous-type de maladie, selon sa définition moléculaire, et miser sur ce savoir afin de guider les efforts en matière de développement de médicaments. Par le passé, bien des échecs dans ce développement étaient attribuables non pas au fait d'avoir une mauvaise cible ou un médicament médiocre, mais plutôt de ne pas savoir quels patients il convenait davantage de traiter avec le médicament à l'essai. Le fait de savoir quels patients traiter accroîtra ainsi le taux de réussite des essais cliniques. Il réduira aussi le coût des essais pouvant être axés sur les bons patients.

Pourquoi le verre est à moitié plein – ou plus – à mon avis

Je m'attarderai maintenant un peu plus sur ces deux derniers points – notre capacité accrue à identifier les meilleures cibles moléculaires pour la découverte de médicaments et à déterminer les patients qui devraient vraisemblablement bénéficier du médicament – parce que telle est la clé des hausses spectaculaires de productivité qui s'imposent dans l'industrie.

La révolution des sciences biologiques facilitant cette transformation a été déclenchée par le développement de la biologie moléculaire et par son expansion, dans les années 1970 et 1980 et au-delà, en une puissante série d'outils permettant d'interroger les gènes et protéines qui régularisent les fonctions cellulaires normales et que la maladie abîme ou rend dysfonctionnels. Ces mécanismes moléculaires fournissent les points d'accès à cibler pour une maladie. Ces outils comprennent des méthodes, comme les études sur la génétique humaine visant à identifier les gènes responsables de maladies, et la capacité de générer des souris modifiées génétiquement

qui recèlent des mutations sur les sujets humains et reproduisent certains aspects de la maladie; ils comprennent aussi de puissants instruments servant à identifier les protéines, à déceler les modifications de l'expression des gènes de la santé et dans la maladie et notamment à établir la séquence des gènes. Un important marqueur dans l'arc de cette révolution biologique a été le séquençage du premier génome humain en 2000, projet qui a coûté environ 3 milliards de dollars. Les coûts du séquençage sont depuis lors en chute libre et baissent à un rythme plus rapide que ce que prévoyait la loi de Moore pour les semi-conducteurs, de sorte qu'aujourd'hui le séquençage du génome complet d'une personne peut être exécuté pour quelques milliers de dollars à peine, et ce prix devrait encore diminuer au cours des prochaines années.

Par suite de ces remarquables avancées technologiques et d'autres en imagerie et physiologie cellulaires, il y a eu explosion des nouvelles connaissances sur les fondements génétiques et moléculaires de la maladie. Les progrès se produisent par vagues, des maladies et domaines différents présentant des possibilités à des moments divers, et l'industrie se hâtant d'exploiter ces connaissances pour développer la prochaine génération de médicaments.

L'âge d'or de la découverte de médicaments, mené par la découverte de médicaments contre le cancer

Le premier domaine que la révolution biologique a ouvert tout grand est celui du cancer. Cela est bien connu des biologistes qui œuvrent dans ce domaine, témoins des progrès spectaculaires enregistrés dans la compréhension des fondements moléculaires du cancer puisqu'on a identifié les premiers oncogènes dans les années 1970. La National Academy of Sciences a aussi quantifié le phénomène dans une étude sur les tendances en matière de brevets pour différents types de maladies, révélant une hausse spectaculaire du nombre de demandes de brevets liés au cancer, présentées du début au milieu des années 1990 et plus nombreuses dans les années 2000, par suite de l'essor sans précédent des domaines du séquençage du génome humain et des gènes.

Cette augmentation des connaissances sur les moteurs moléculaires de l'apparition du cancer a, en revanche, amené une explosion des travaux de découverte de médicaments autour ces cibles. Les données de 2010 sur les médicaments contre le cancer illustrent cette expansion de façon spectaculaire. Cette année-là, moins de 10% des médicaments sur le marché ciblaient le cancer, mais les données sur les médicaments expérimentaux

dans la filière des sociétés développant des médicaments montrent que les médicaments contre le cancer constituaient environ 15 % des médicaments en essais cliniques de phase finale (III), environ 20 % de ceux en essais intermédiaires (phase II) et environ 25 % de ceux en dernières études précliniques.

On commence déjà à récolter les fruits de ces connaissances accrues. Deux des médicaments approuvés récemment par la FDA figurent parmi les premiers, généralement efficaces contre le mélanome métastatique (Zelboraf et Yervoy), le premier médicament efficace contre le carcinome basocellulaire métastatique (Erlotinib) et un nouveau traitement du cancer du sein (Kadcycla) qui agit en combinant un anticorps contre un moteur clé de l'apparition du cancer du sein associé à un agent chimiothérapeutique axé directement sur les cellules tumorales, ce qui est plus efficace que l'anticorps seul et donne un profil d'innocuité plus favorable que la chimiothérapie systémique. Et ce n'est là que la pointe de l'iceberg, car beaucoup d'autres médicaments contre le cancer passent par la filière des entreprises et ont une efficacité impressionnante, comme en témoignent des conférences comme l'assemblée annuelle de l'American Society for Clinical Oncology.

En effet, les données laissent entrevoir une révolution probable dans le traitement de nombreux cancers, au cours des deux prochaines décennies, lorsque la première vague de traitements franchira la phase clinique et sera suivie d'une deuxième vague qui tirera parti des connaissances acquises par l'usage de ces médicaments, dont celles à un niveau moléculaire détaillé, à savoir quels patients répondent et lesquels ne répondent pas, et la manière dont les tumeurs développent une résistance aux traitements. L'expérience préalable montre que les chances de guérir n'importe quel cancer sont meilleures s'il est dépisté à un stade précoce, avant sa propagation (métastases), car le cancer métastatique peut muter plus rapidement et devenir résistant aux traitements, de sorte qu'il ne fait donc souvent que prolonger la survie des patients – ce qui est en soi un grand bienfait pour eux – au lieu de les guérir, ce qui est l'objectif ultime. Le développement de technologies pour la détection précoce du cancer – qui avance aussi à pas de géant – sera donc clé si l'on veut bénéficier pleinement de nombre de ces avancées. Mais il y a aussi des signes encourageants que certaines approches nouvelles, en particulier celles qui exploitent les propres défenses immunitaires du corps, pourront avoir un effet durable au moins chez certains patients, même dans la maladie métastatique, comme on l'a observé entre autres chez 10 à 20 % environ des patients atteints de mélanome métastatique et traités

au Yervoy, nouvellement approuvé, et chez qui on a observé des rémissions à long terme (de plusieurs années) auparavant impensables en raison de l'agressivité de cette maladie. Il reste à déterminer si ces rémissions à long terme sont des guérisons et pourquoi seulement un sous-groupe de patients les obtient, mais ces progrès aident à justifier l'optimisme prudent selon lequel, avec le temps, nous pourrions faire une énorme différence non seulement dans le traitement précoce du cancer même mais aussi dans celui du cancer métastatique.

Les vagues de la connaissance alimenteront celles de la découverte de médicaments

Je me suis passablement attardé sur le cancer parce que c'est un modèle de ce que nous pouvons aussi espérer à l'égard d'autres maladies en développant d'abord une profonde compréhension de leurs fondements moléculaires, puis en misant sur ce savoir pour mettre au point de nouveaux médicaments ciblés. En effet, ce que nous observons est que différents domaines s'ouvrent à des degrés divers, le cancer étant le plus ouvert, suivi des autres :

- Viennent d'abord les troubles auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et l'asthme, dont on sonde séparément les fondements moléculaires, ce qui donne également une manne de médicaments dénotant une efficacité très encourageante chez des sous-groupes de patients, dans les essais cliniques aux phases intermédiaire et finale.
- Viennent ensuite les maladies infectieuses, métaboliques et neurodégénératives dont la compréhension demeure fragmentaire. Par exemple, dans le cas des maladies neurodégénératives, nous connaissons certains déclencheurs génétiques, mais nous n'avons pas encore de vision claire de la manière dont ceux-ci peuvent entraîner la mort des cellules nerveuses. Ainsi, dans la maladie d'Alzheimer, toutes les données montrent que les agrégats du facteur Abeta, composant des plaques amyloïdes qui sont une caractéristique marquante de la maladie, sont les principales causes de la dégénérescence, mais on ignore comment ils entraînent la mort des cellules nerveuses. Sans ce savoir, notre capacité d'intervenir se limite en grande partie à neutraliser les déclencheurs (comme Abeta) dans l'espoir de pouvoir ralentir ou stopper la progression de la maladie. Manifestement, il est souhaitable de pouvoir cibler le processus de dégénérescence des cellules nerveuses en soi à titre d'approche complémentaire, pour maximiser les chances de réussite.

- Plus loin derrière encore viennent les maladies psychiatriques, comme la schizophrénie, le trouble bipolaire et la dépression, qu'on attribue au dysfonctionnement de circuits neuroniques particuliers du cerveau et pour lesquelles l'identité des circuits et la nature du dysfonctionnement demeurent énigmatiques. Bien sûr, le cerveau est l'organe le plus complexe du corps et nous ne faisons que commencer à déchiffrer l'organisation de ses circuits. Il faudra approfondir beaucoup nos connaissances pour que nous puissions comprendre ce qui ne va pas dans ces maladies.

Cette brève description illustre comment les vagues successives de nouvelles connaissances aident à percer notre compréhension des diverses maladies qui, à leur tour, alimenteront les vagues de la découverte de médicaments. Mais elle montre aussi que, dans certains domaines, ce qu'il faut c'est un savoir plus riche pour que l'industrie puisse mettre au point des médicaments de façon productive. Cela explique pourquoi l'industrie s'est éloignée récemment du développement de médicaments contre les maladies psychiatriques, en dépit des besoins médicaux énormes et des débouchés commerciaux évidents. Si l'on ne comprend pas leurs fondements moléculaires, il est tout simplement impossible de faire des progrès ou, de façon encore plus succincte – pas de connaissances, pas de médicaments.

Tableau 2 : Passage de la compréhension scientifique au marché : rôles des principaux intervenants dans l'écosystème de la découverte de médicaments (pour plus de détails, voir le texte).

- **Recherche fondamentale et recherche sur les maladies :** rôle clé du gouvernement dans le financement de la recherche menée en milieu universitaire
- **Médecine translationnelle :** rôle de chef de file des fondations vouées à des maladies précises, avec l'assistance du monde universitaire et de l'industrie
- **Fabrication de médicaments candidats :** rôle clé de l'industrie, avec l'aide complémentaire du monde universitaire
- **Sous-catégorisation des maladies :** requiert un partenariat étroit entre le monde universitaire, les fondations vouées à des maladies précises et les sociétés pharmaceutiques.

Priorités de l'organisation de l'œuvre biomédicale

Quelles sont les implications de cette analyse pour l'organisation des ac-

tivités de recherche-développement en milieu universitaire, les fondations vouées à des maladies précises et les entreprises? Il est utile d'examiner la question dans le contexte des quatre grandes étapes du processus menant de la compréhension scientifique de base à la mise en marché d'un médicament (tableau 2).

Nécessité du financement de la recherche fondamentale par le gouvernement

Pas de connaissances, pas de médicaments – ce que j'ai soutenu. Il s'ensuit que nous devons maintenir notre engagement envers la recherche fondamentale sur les bases moléculaires et cellulaires des maladies. Cela va de soi pour les domaines où notre compréhension est limitée, telles les maladies neurodégénératives ou psychiatriques, mais c'est également vrai des domaines qui pourraient sembler plus avancés, comme celui du cancer : en dépit des progrès remarquables qui, au cours des vingt dernières années, ont suscité une première vague de découvertes de médicaments, il nous manque des connaissances essentielles au sujet des moteurs de l'apparition de nombreuses tumeurs types, des mécanismes de la résistance aux thérapies ciblées et de la manière d'amener le système immunitaire à rejeter efficacement les tumeurs.

De plus, l'étude des mécanismes de la maladie est nécessaire mais ne suffit pas. Des progrès importants requièrent aussi un solide investissement pour percer les mécanismes biologiques fondamentaux, à la fois comme base pour comprendre ce qui ne va pas dans la maladie et parce que l'histoire a montré qu'il est difficile de prévoir d'où proviendront les perspectives les plus transformatives. Les études sur la multiplication des cellules dans la levure de bière ont permis des avancées essentielles dans la compréhension du cancer humain. Celles sur l'embryogenèse des mouches à fruits ont fourni les connaissances essentielles pour saisir le fonctionnement du système immunitaire humain inné. Dans la vaste trame de l'existence, les perspectives d'un système biologique aident généralement à comprendre d'autres systèmes disparates de manières imprévisibles. Permettre à de brillants scientifiques de laisser libre cours à leur instinct s'est avéré clé pour atteindre l'objectif déclaré de la victoire contre la maladie.

Qui devrait financer cette recherche fondamentale? Par suite des compressions actuelles des ressources de l'État, beaucoup espéraient un apport plus substantiel de l'industrie, mais c'est peu réaliste. Comme nous l'avons vu plus haut, étant donné les échéances et les coûts énormes que comporte le passage d'une perspective existante de la science fondamentale à un médicament sur le marché, l'industrie ne fera simplement pas d'investissement

même plus hâtif pour financer la recherche très fondamentale – sur un plan d'affaires, l'échéance du rendement des investissements est simplement trop longue, ce qui explique pourquoi tant les grandes sociétés pharmaceutiques que les petites entreprises de biotechnologie ont cessé presque complètement la recherche fondamentale. De même, les fondations vouées à des maladies précises ont intérêt à faire progresser le savoir, mais elles doivent souvent mettre davantage l'accent sur les possibilités à court terme. Nous sommes donc aux prises avec la nécessité, pour le gouvernement, de demeurer la principale source de financement de la recherche fondamentale. Si nous voulons récolter les fruits de la révolution biologique, nous devons maintenir – ou augmenter – notre investissement. Et les organismes de financement de la science, comme les National Institutes of Health (E.-U.) ou les Instituts de recherche en santé du Canada, devront résister aux pressions visant à accroître le financement de la recherche translationnelle aux dépens de la recherche fondamentale, puisque le gouvernement sera seul à financer la science fondamentale tandis que l'industrie et les fondations vouées à des maladies précises assumeront la translation, qui sera à leur portée.

La médecine translationnelle, rôle clé des fondations vouées à des maladies précises

Cela nous mène naturellement au prochain obstacle dans le processus de la R-D : identifier les mécanismes moléculaires particuliers qui sont de bons candidats comme cibles de médicaments visant à modifier les maladies. Le processus de validation des cibles d'intervention en cas de maladie relève autant de l'art que de la science. Il est possible d'obtenir les données appuyant l'utilité d'une cible de sources multiples d'investigation, dont l'analyse de spécimens pathologiques, l'analyse génétique humaine et les perturbations génétiques dans les modèles animaux qui sont conçus pour être les plus représentatifs possible de la pathologie. De telles données hâtives doivent ensuite être recueillies tout au long de l'analyse pharmacologique dans les modèles animaux et, si possible, chez les humains. En revanche, cela requiert des outils pharmacologiques (activateurs ou inhibiteurs du mécanisme étudié) suffisamment bons (ayant, par exemple, une spécificité suffisante et des propriétés pharmacocinétiques adéquates) pour mener des expériences sur les animaux – et éventuellement sur les humains. Le processus de validation des cibles va donc généralement de concert avec le développement de médicaments candidats, ou du moins de médicaments provisoires, et prête

bien à la collaboration entre les universitaires, les fondations s'occupant de maladies et l'industrie.

En ce domaine, un progrès clé de la dernière décennie est l'émergence de fondations vouées à des maladies précises, qui mettent l'accent sur l'habilitation du monde de la recherche (à la fois universitaire et commercial) en donnant accès aux ressources liées à la maladie dont elles s'occupent, y compris les sondes moléculaires, les modèles animaux, les spécimens cliniques, et/ou les patients soumis à des essais cliniques. L'accès à cette infrastructure accélère beaucoup l'œuvre de recherche en éliminant les obstacles à l'étude de la maladie qui suscite leur intérêt. On peut espérer que davantage de fondations vouées à des maladies précises adopteront ce modèle «habilitant».

La découverte de médicaments : rôles distincts de l'industrie et du milieu universitaire

Lorsqu'il s'agit de produire des médicaments candidats bien réels, l'industrie est le leader incontesté. Étant donné les échéances, les coûts et la diminution mentionnés plus haut, seule l'industrie possède l'envergure, l'organisation et les ressources nécessaires pour produire des médicaments candidats de façon systématique et efficace. Et, au cours des deux dernières décennies, l'industrie s'est beaucoup améliorée dans le processus de découverte de médicaments, à la fois les médicaments à petites molécules et les anticorps thérapeutiques. Pour bien des types de cibles moléculaires, comme les kinases, il serait difficile, voire inutile, pour les universitaires de rivaliser avec elle.

Cela ne signifie toutefois pas que les travaux de découverte de médicaments n'ont pas leur place en milieu universitaire. Les cibles qui se sont révélées difficiles à exploiter, comme le κ -ras mutant (déclencheur de plus du quart des cancers), pourraient ouvrir des perspectives brillantes en laboratoire universitaire; certains éléments biologiques peuvent être isolés aussi efficacement en milieu universitaire que dans l'industrie, comme les anticorps clonés issus de cellules humaines B; et il se peut que l'industrie n'explore pas les maladies rares, ou au marché incertain, les abandonnant entièrement aux universitaires. Il est souhaitable, en fait, que les universitaires se lancent dans le processus de découverte de médicaments, mais il est essentiel qu'ils mettent l'accent sur les activités complémentaires à celles de l'industrie.

La solidité de la sous-catégorisation des maladies et de la sélection des patients, clé de l'avenir des médicaments de précision

La sous-catégorisation de chacune des maladies en sous-types moléculaires distincts est essentielle à de multiples niveaux : identifier les anomalies moléculaires causant ce sous-type de maladies; produire des modèles animaux représentatifs; aider à valider les cibles candidates à la modification des maladies; et sélectionner les patients admissibles à un traitement. Pour optimiser les chances de réussite des essais cliniques, il est essentiel de traiter les bons patients. Il est également essentiel de veiller à traiter avec un médicament particulier les seuls patients qui ont une chance d'en bénéficier, ce qui est important d'un point de vue éthique, puisque tous les médicaments ont des effets secondaires et que nous devrions donc nous efforcer d'éviter de traiter des patients qui ne peuvent en bénéficier.

Au cours des deux dernières décennies, à la fois le monde universitaire et l'industrie ont reconnu l'importance de la sous-catégorisation des maladies, mais il y aurait place à une amélioration considérable. Tout d'abord, les sociétés ne demandent pas toujours systématiquement des diagnostics pour classer par catégorie les patients destinés à être soumis aux thérapies qu'elles mettent au point. En outre, en milieu universitaire, nombre d'études visant à classer les maladies en sous-catégories ne sont pas suffisamment bien fondées, statistiquement, pour générer des données solides qui puissent donner lieu à une action, à savoir, servir de base pour guider la découverte et les essais cliniques. Une discipline plus grande sur ces deux plans est essentielle au succès.

Il y a, bien sûr, nombre d'autres moyens d'améliorer la rentabilité du domaine de la découverte de médicaments et d'accroître les chances de réussite, mais il ressort que c'est le moment d'agir dans le cas de ceux dont on vient de parler.

L'avenir de la découverte de médicaments

Les deux dernières décennies ont été difficiles pour le secteur de la découverte de médicaments, et nos malheurs fiscaux actuels suscitent d'autres défis dans un avenir prévisible. Mais j'espère que cette analyse justifie un optimisme prudent quant à l'avenir du secteur. Comme je l'ai fait valoir, les possibilités scientifiques de vaincre les maladies mal traitées n'ont jamais été plus grandes et la communauté scientifique, tant universitaire que commerciale, a appris énormément sur ce qui fonctionne et ce qui ne fonctionne pas, au cours des deux dernières décennies – expérience qui contribue à organiser la découverte de médicaments de façon plus efficiente

et efficace. Cela ne veut pas dire que la découverte et le développement de médicaments seront jamais faciles. Mais je crois que, si nous prenons les bonnes décisions, dans le sens décrit ci-dessus – y compris un financement adéquat, une priorisation et un accent appropriés, ainsi qu'une collaboration parmi les principaux intervenants des divers secteurs des sciences biologiques – nous pourrions accroître les chances de façon spectaculaire et réduire le coût de la découverte de médicaments efficaces. Cela est non seulement souhaitable, mais tout à fait essentiel si nous voulons nous attaquer à la multitude des maladies mal traitées – y compris au nombre sans cesse croissant de maladies chroniques qui menacent nos sociétés – au profit des patients, de la société et de la condition humaine.

Biographie

Le D^r Marc Tessier-Lavigne est le Président, The Rockefeller University. Né à Trenton, au Canada, le D^r Tessier-Lavigne obtient des diplômes de premier cycle de l'Université McGill et de l'Université d'Oxford où il est boursier Rhodes. En 1987, il reçoit un doctorat en neurophysiologie du University College de Londres, où il poursuit des travaux postdoctoraux à UCL ainsi qu'à l'université Columbia. De 1991 à 2003, il détient des postes d'enseignants à l'Université de Californie, San Francisco, et à l'Université Stanford et il est également expert clinique à l'Institut médical Howard Hughes. En 2003, il entre à la société de biotechnologie de pointe Genentech et est promu vice-président exécutif à la recherche et conseiller scientifique en chef en 2009. Il entre The Rockefeller University à titre de président et de professeur en mars 2011. Le D^r Tessier-Lavigne, d'une créativité remarquable en recherche translationnelle sur le développement du cerveau, a été le premier à identifier les molécules menant la formation de la connectivité entre les cellules nerveuses afin d'établir les circuits neuronaux dans le cerveau et la moelle épinière de l'être humain. Les mécanismes qu'il a identifiés sont importants pour la compréhension du développement normal et ils contribuent de plus en plus à divers autres processus, dont la structuration vasculaire et la régénération axonale à la suite d'un traumatisme médullaire et d'une neurodégénérescence comme celle que provoque la maladie d'Alzheimer. Tout en étant largement reconnu pour ses travaux de recherche innovateurs dans le domaine du développement du cerveau, il s'est aussi distingué à titre de défenseur des intérêts de la science et de mentor.

Références

1. Alzheimer's Association (2010), Changing the Trajectory of Alzheimer's Disease: A National Priority.
2. Munos B (2009), Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nature Reviews Drug Discovery* 8:959-968.
3. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, Schacht AL (2010), How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Reviews Drug Discovery* 9:203-214.

Colophon

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

Editor: Dr Aubie Angel

Design: Willem Hart

The book was designed with the InDesign layout program, using the optical setting and taking advantage of the plus or minus tracking feature, as appropriate.

Achevé de d'imprimer

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

Révision: le D^r Aubie Angel

Graphisme: Willem Hart

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



