Laboratoire MyeliNeuroGene RAPPORT 2023

Dre Geneviève Bernard



la fondation de l'hôpital de montréal pour enfants the montreal children's hospital foundation





La Dre Geneviève Bernard est neurologue-pédiatre et scientifique à l'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill.

Il y a douze ans, la Dre Bernard a créé le groupe de recherche du laboratoire MyeliNeuroGene et s'est consacrée à l'étude des troubles neurodégénératifs rares. Très rapidement, la Dre Bernard a été reconnue sur la scène internationale comme l'une des plus éminentes autorités en matière de leucodystrophies, tant en clinique qu'en laboratoire. Depuis sa création en 2011, le laboratoire MyeliNeuroGene a fait progresser le domaine des maladies infantiles rares et reste déterminé à élucider les mystères de la biologie de la myéline et des processus pathologiques. La Dre Bernard a mis sur pied un programme de recherche fructueux, comptant une multitude de collaborations internationales et nationales, plus de 140 articles publiés, plusieurs déclarations de consensus, des chapitres de livres et des résumés. Elle a été invitée à titre de conférencière principale à plus de 145 conférences internationales, nationales et provinciales.

La Dre Bernard est la lauréate du Prix Pfizer de l'excellence en recherche 2023 de La Fondation de l'Hôpital de Montréal pour enfants, qui récompense un ou une scientifique de l'Hôpital de Montréal pour enfants dont les initiatives ont contribué de manière importante aux soins pédiatriques. Elle a aussi reçu le *Hugo Moser Service Award* de la *United Leukodystrophy Foundation*, qui récompense un service et un engagement exceptionnels dans la vie des personnes atteintes de leucodystrophie et de leur famille. L'Université McGill a décerné à la Dre Bernard le prix Maude Abbott 2020, une distinction réservée aux femmes professeures d'exception qui ont excellé et fait preuve d'un grand leadership en recherche. Le Collège royal des médecins et chirurgiens lui a décerné le Prix régional d'excellence – Spécialiste de l'année 2019.

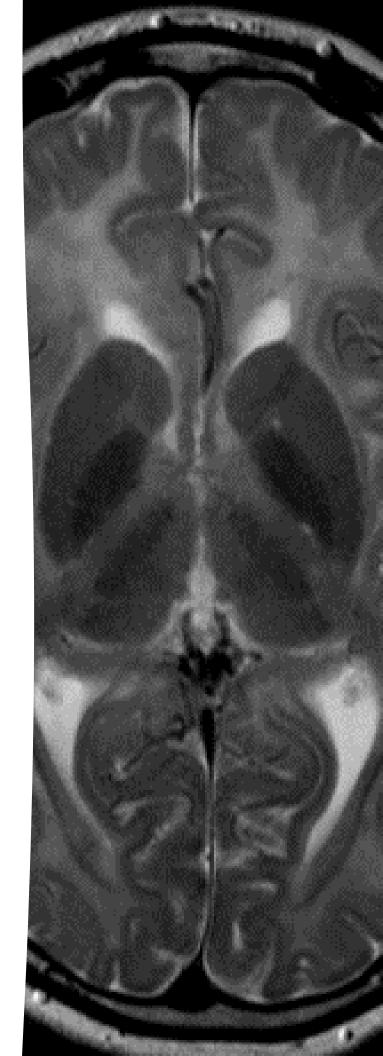
Le soutien aux patients et à leur famille a toujours été une priorité pour la Dre Bernard, comme en témoigne sa grande implication auprès de multiples fondations, groupes de défense des patients et consortiums internationaux. La Dre Bernard est la première femme, la première Canadienne et la plus jeune personne choisie comme présidente du Conseil consultatif médical et scientifique de la *United Leukodystrophy Foundation*, l'une des plus importantes fondations sur les leucodystrophies au monde, fondée en 1982.

Leucodystrophies

La Dre Bernard et son équipe de recherche du laboratoire MyeliNeuroGene étudient les leucodystrophies, un groupe de maladies héréditaires de la substance blanche. La substance blanche, ou myéline est la partie du cerveau qui isole et protège les fibres nerveuses. Les neurones se transmettent des signaux par l'intermédiaire de ces fibres nerveuses, que l'on peut voir comme des fils électriques, et la myéline agit comme un revêtement qui entoure le fil. La myéline est essentielle pour que le cerveau puisse envoyer des signaux à différentes parties du cerveau ou aux muscles du corps, comme ceux des bras et des jambes. Lorsque la myéline est absente ou endommagée, le cerveau ne peut pas envoyer ces signaux aussi efficacement.

Les leucodystrophies sont des maladies génétiquement déterminées dans lesquelles des erreurs (c'est-à-dire des variantes génétiques) sont transmises des parents à l'enfant. Bien que les enfants atteints de leucodystrophies naissent souvent en bonne santé, ces maladies finissent par évoluer et, souvent, provoquer une mort prématurée.

Les leucodystrophies sont classées en deux catégories : hypomyélinisantes (quand la myéline ne se forme pas normalement pendant le développement) et non hypomyélinisantes (quand la myélinisation se fait normalement au cours du développement, mais que la myéline se dégrade par la suite). Le laboratoire de la Dre Bernard étudie les deux catégories de leucodystrophies, mais ce sont les leucodystrophies hypomyélinisantes qui constituent le principal sujet d'intérêt du laboratoire MyeliNeuroGene. Il existe plusieurs types de leucodystrophies causées par des mutations dans différents gènes, et si chaque forme prise individuellement est rare, les leucodystrophies dans leur ensemble sont assez fréquentes. En fait, selon de récentes évaluations, les leucodystrophies touchent 1 naissance vivante sur 4733.



RECHERCHE CLINIQUE

Projets de recherche en cours

Étude qualitative explorant l'expérience des parents d'enfants atteints de leucodystrophie liée à la POLR3 dans le système de soins de santé

- Nous croyons que les parents d'enfants atteints de leucodystrophie 4H portent un lourd fardeau, notamment en termes de temps, de déplacements et de difficultés financières, lorsqu'ils naviguent dans le système de santé.
- Nous voulons comprendre le vécu des parents d'enfants atteints de leucodystrophie 4H dans le système de santé.

Stress et qualité de vie des parents d'enfants atteints de leucodystrophie liée à la POLR3

- Veiller sur un enfant atteint d'une leucodystrophie 4H peut être une expérience difficile.
- Le but de ce projet est d'explorer la qualité de vie et le stress des parents d'enfants atteints de leucodystrophie 4H.

Études d'histoire naturelle de la leucodystrophie liée à la POLR3

• Il est urgent de recueillir des données à long terme sur l'évolution de la maladie chez les personnes atteintes de leucodystrophie 4H afin de mieux comprendre la maladie, de fournir des conseils d'ordre préventif et de préparer les prochains essais cliniques. Il est en effet crucial de mener des études d'histoire naturelle de la maladie afin de définir des critères d'évaluation appropriés et de valider de nouveaux biomarqueurs pour stratifier les cohortes de patients.

Explorer l'impact des interventions de soutien aux maladies rares pour les patients et leur famille

• Ce projet vise à déterminer comment les interventions de soutien, comme fournir du matériel éducatif ou assister à une conférence sur les maladies rares, peuvent améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille.

Découvrez notre plus récente publication!

Dernièrement, nous avons publié notre étude sur les caractéristiques craniofaciales de la leucodystrophie liée à la POLR3 dans le *Journal of Medical Genetics*! > J Med Genet. 2023 Oct;60(10):1026-1034. doi: 10.1136/jmg-2023-109223. Epub 2023 May 16.

Craniofacial features of POLR3-related leukodystrophy caused by biallelic variants in POLR3A, POLR3B and POLR1C

RECHERCHE EN LABORATOIRE HUMIDE

Projets de recherche en cours

Développement d'un modèle de souris Polr1c

Suivant la génération et la caractérisation de notre modèle de souris Polr3b (publication cidessous), notre laboratoire emploie les mêmes méthodes pour développer un modèle de souris Polr1c.

Tests thérapeutiques précliniques sur des modèles animaux

- Ce projet vise à tester de nouvelles thérapies à l'aide de nos modèles de souris récemment générés.
- Les tests précliniques de la thérapie génique et du Riluzole, médicament approuvé par la FDA, sont déjà en cours!

Modélisation des maladies à partir de cellules souches pluripotentes induites (iPSC)

- Notre laboratoire a développé des iPSC à partir de patients atteints de leucodystrophies liées à la POLR3 et à l'EPRS1.
- L'objectif de ce projet est d'utiliser les iPSC des patients pour générer des types de cellules neurologiques, comme des oligodendrocytes et des neurones, ainsi que des « mini-cerveaux » en 3D appelés organoïdes, afin de mieux comprendre l'impact de ces troubles sur le cerveau.

Découvrez nos plus récentes publications!

Notre modèle de souris *Polr3b* vient de faire l'objet d'une publication dans la prestigieuse revue *Brain*! C'est le premier modèle de maladie *Polr3b* et le premier modèle de leucodystrophie liée à la POLR3 à reproduire les symptômes courants observés chez les patients.

> Brain. 2023 Aug 28:awad249. doi: 10.1093/brain/awad249. Online ahead of print.

Hypomyelination, hypodontia and craniofacial abnormalities in a Polr3b mouse model of leukodystrophy

> MethodsX. 2023 Feb 2:10:102051. doi: 10.1016/j.mex.2023.102051. eCollection 2023.

An optimized and validated protocol for the purification of PDGFRa+ oligodendrocyte precursor cells from mouse brain tissue via immunopanning

Nous avons optimisé et publié un protocole pour isoler les cellules progénitrices d'oligodendrocytes, les principales cellules affectées par la leucodystrophie liée à la POLR3.

Cet article examine la façon dont les oligodendrocytes, principales cellules productrices de myéline du cerveau, sont affectés dans la leucodystrophie liée à la POLR3.

> Front Neurosci. 2023 Apr 25:17:1167047. doi: 10.3389/fnins.2023.1167047. eCollection 2023.

Decreased RNA polymerase III subunit expression leads to defects in oligodendrocyte development

PRÉSENTATION DE L'ÉQUIPE



ÉTUDIANTS DIPLÔMÉS

· Alexandra Chapleau, candidate au doctorat

Projet : Leucodystrophie liée à *EPRS1* : caractérisation génétique, clinique et physiopathologique à l'aide de cellules iPSC dérivées de patients

· Mackenzie Michell-Robinson, candidat au doctorat en médecine

Projet : Étude du rôle des mutations de la sous-unité de l'ARN polymérase III dans le développement de la leucodystrophie hypomyélinisante et de troubles génétiquement apparentés

Adam Le, étudiant en maîtrise

Projet : Entretiens qualitatifs avec des familles de patients atteints de leucodystrophie liée à la POLR3

· Samuel Gauthier, étudiant en maîtrise

Projet : Évaluation préclinique des oligonucléotides antisens thérapeutiques pour la forme striatale sévère de la leucodystrophie liée à l'ARN polymérase III à l'aide d'organoïdes cérébraux

· Batool Hassan, étudiante en maîtrise

Projet : Essai préclinique de la thérapie au Riluzole dans la leucodystrophie liée à l'ARN polymérase III

RÉSIDENTES EN MÉDECINE

Amytice Mirchi, M.D.

Projets : Études sur l'histoire naturelle de la leucodystrophie; Caractéristiques cranio-faciales de la leucodystrophie liée à la POLR3 causée par des variantes bialléliques de *POLR3A*, *POLR3B* et *POLR1C*

· Gabrielle Lambert M.D.

Projets : Études de corrélation génotype-phénotype des leucodystrophies; Étude de l'histoire naturelle des formes striatales légères et sévères de la leucodystrophie liée à la POLR3

ÉTUDIANTE EN MÉDECINE

Kelly-Ann Thibault

Projets : Entretiens qualitatifs avec des familles de patients atteints de leucodystrophie liée à la POLR3; Explorer l'impact des interventions de soutien aux maladies rares pour les patients et leur famille

PERSONNEL DE RECHERCHE

- Recherche clinique: Luan Tran, M. Sc., Laura Lentini, M. Sc.
- Laboratoire humide: Xiaoru Chen, Ph. D., Chia-Lun Wu, Ph. D.

PRIX : FÉLICITATIONS À LA DRE BERNARD!



Prix Pfizer pour l'excellence en recherche

Remis par La Fondation de l'Hôpital de Montréal pour enfants à un ou une scientifique dont les initiatives ont contribué de façon remarquable à la cause des soins pédiatriques.

Hugo Moser Service Award

Reconnue par la *United*Leukodystrophy Foundation pour ses
efforts et son engagement
exceptionnels dans la vie des
personnes atteintes de
leucodystrophie et de leur famille.



Félicitations aux diplômés de 2022 et 2023!



Stefanie Perrier Ph. D.



Julia Macintosh M. Sc.



Neeti Jain M. Sc.



Helia Toutounchi M. Sc.



Laura Lentini M. Sc.



Félicitations à l'équipe Bernard pour ses réalisations en 2023

Julia Macintosh, étudiante à la maîtrise

 Invitée comme oratrice à la conférence scientifique de la United Leukodystrophy Foundation

Adam Le, étudiant à la maîtrise

- Lauréat de la bourse de recherche IR-CUSM Desiardins en santé de l'enfant
- Lauréat du prix de l'étudiant à l'interne PIN

Neeti Jain, étudiante à la maîtrise

 Lauréate du prix du meilleur oral dans le cadre des Séminaires sur les travaux en cours du Programme sur la santé de l'enfant et le développement humain



Julia en présentation à la conférence de la *United Leukodystrophy Fondation*, juin 2023



Alexandra et les autres lauréats des présentations par affiche à la conférence de la *United Leukodystrophy Foundation*, juin 2023

Alexandra Chapleau, doctorante

- 1^{er} prix de la présentation par affiche au Congrès Mère-enfant
- 3^e prix de la présentation par affiche à la conférence scientifique de la *United* Leukodystrophy Foundation
- Lauréate de la bourse de voyage des cellules souches, décernée à une étudiante ou un étudiant particulièrement prometteur dans le domaine des cellules souches.

Publications choisies du laboratoire Bernard 2023

> J Child Neurol. 2023 Apr;38(5):329-335. doi: 10.1177/08830738231176672. Epub 2023 May 24.

The Experience of Parents of Children With Genetically Determined Leukoencephalopathies With the Health Care System: A Qualitative Study

```
Pouneh Amir Yazdani <sup>1</sup> <sup>2</sup> <sup>3</sup> <sup>4</sup>, Marie-Lou St-Jean <sup>1</sup> <sup>2</sup> <sup>3</sup> <sup>5</sup>, Sara Matovic <sup>1</sup> <sup>2</sup> <sup>3</sup>, Aaron Spahr <sup>1</sup> <sup>2</sup>, Luan T Tran <sup>1</sup> <sup>2</sup>, Renée-Myriam Boucher <sup>6</sup>, Chantal Poulin <sup>2</sup> <sup>3</sup>, Bradley Osterman <sup>2</sup> <sup>3</sup>, Myriam Srour <sup>1</sup> <sup>2</sup> <sup>3</sup>, Bernard Rosenblatt <sup>2</sup> <sup>3</sup>, Sébastien Chénier <sup>7</sup>, Jean-Francois Soucy <sup>8</sup> <sup>9</sup>, Anne-Marie Laberge <sup>8</sup> <sup>9</sup>, Maria Daniela D'Agostino <sup>10</sup> <sup>11</sup>, Cam-Tu Emilie Nguyen <sup>12</sup>, Maxime Morsa <sup>5</sup> <sup>13</sup>, Geneviève Bernard <sup>1</sup> <sup>2</sup> <sup>3</sup> <sup>10</sup> <sup>11</sup>
```

> MethodsX. 2023 Feb 2:10:102051. doi: 10.1016/j.mex.2023.102051. eCollection 2023.

An optimized and validated protocol for the purification of PDGFRα+ oligodendrocyte precursor cells from mouse brain tissue via immunopanning

```
Julia Macintosh ^{1/2}, Mackenzie A Michell-Robinson ^{1/2}, Xiaoru Chen ^{1/2}, Daryan Chitsaz ^{1/3}, Timothy E Kennedy ^{1/3}, Geneviève Bernard ^{1/2} ^{1/2} ^{1/6}
```

> J Med Genet. 2023 Oct;60(10):1026-1034. doi: 10.1136/jmg-2023-109223. Epub 2023 May 16.

Craniofacial features of POLR3-related leukodystrophy caused by biallelic variants in *POLR3A*, *POLR3B* and *POLR1C*

```
Amytice Mirchi * 1 2 3, Simon-Pierre Guay * 4 5, Luan T Tran 1 3, Nicole I Wolf 6, Adeline Vanderver <sup>7 8</sup>, Bernard Brais <sup>1 4 9</sup>, Michel Sylvain <sup>10</sup>, Daniela Pohl <sup>11</sup>, Elsa Rossignol <sup>12</sup>, Michael Saito <sup>13</sup>, Sebastien Moutton <sup>14</sup>, Luis González-Gutiérrez-Solana <sup>15</sup>, Isabelle Thiffault <sup>16</sup> <sup>17</sup>, Michael C Kruer <sup>18 19 20</sup>, Dolores Gonzales Moron <sup>21</sup>, Marcelo Kauffman <sup>22</sup>, Cyril Goizet <sup>23 24</sup>, László Sztriha <sup>25</sup>, Emma Glamuzina <sup>26</sup>, Serge B Melançon <sup>27</sup>, Sakkubai Naidu <sup>28</sup>, Jean-Marc Retrouvey <sup>29</sup>, Suzanne Lacombe <sup>29</sup>, Beatriz Bernardino-Cuesta <sup>30</sup>, Isabelle De Bie * <sup>4 4 5 31</sup>, Geneviève Bernard * <sup>32 2 3 4 5</sup>
```

Case Reports > Child Neurol Open. 2023 May 29:10:2329048X231176673. doi: 10.1177/2329048X231176673. eCollection 2023 Jan-Dec.

A Recurrent *De Novo* Variant in *EIF2AK2* Causes a Hypomyelinating Leukodystrophy

```
Julia Macintosh^{1\ 2}, Isabelle Thiffault^{3\ 4} ^{5}, Tomi Pastinen^{3\ 4} ^{6}, László Sztriha^{7}, Geneviève Bernard ^{1\ 2} ^{8\ 9} ^{10}
```

Case Reports > Front Cell Neurosci. 2023 Aug 4:17:1216487. doi: 10.3389/fncel.2023.1216487. eCollection 2023.

Neuropathological characterization of the cavitating leukoencephalopathy caused by COA8 cytochrome *c* oxidase deficiency: a case report

Alexandra Chapleau ^{1 2}, Renée-Myriam Boucher ³, Tomi Pastinen ^{4 5}, Isabelle Thiffault ^{4 5 6}, Peter V Gould ⁷, Geneviève Bernard ^{1 2 8 9} 10

> Front Neurosci. 2023 Apr 25:17:1167047. doi: 10.3389/fnins.2023.1167047. eCollection 2023.

Decreased RNA polymerase III subunit expression leads to defects in oligodendrocyte development

```
Julia Macintosh ^{1/2}, Mackenzie Michell-Robinson ^{1/2}, Xiaoru Chen ^{1/2}, Geneviève Bernard ^{1/2} ^{3/4} ^{5}
```

> Brain. 2023 Aug 28:awad249. doi: 10.1093/brain/awad249. Online ahead of print.

Hypomyelination, hypodontia and craniofacial abnormalities in a Polr3b mouse model of leukodystrophy

```
Mackenzie A Michell-Robinson <sup>1 2</sup>, Kristin E N Watt <sup>3</sup>, Vladimir Grouza <sup>1 4</sup>, Julia Macintosh <sup>1 2</sup>, Maxime Pinard <sup>5</sup>, Marius Tuznik <sup>1 4</sup>, Xiaoru Chen <sup>1 2</sup>, Lama Darbelli <sup>1 2</sup>, Chia-Lun Wu <sup>1 2</sup>, Stefanie Perrier <sup>1 2</sup>, Daryan Chitsaz <sup>1</sup>, Nonthué A Uccelli <sup>1</sup>, Hanwen Liu <sup>1 4</sup>, Timothy C Cox <sup>6</sup>, Christoph W Müller <sup>7</sup>, Timothy E Kennedy <sup>1</sup>, Benoit Coulombe <sup>5 8</sup>, David A Rudko <sup>1 4 9</sup>, Paul A Trainor <sup>3 10</sup>, Geneviève Bernard <sup>1 2 11 12 13</sup>
```

Review > Orphanet J Rare Dis. 2023 Jul 13;18(1):187. doi: 10.1186/s13023-023-02802-6.

Hypomyelination caused by a novel homozygous pathogenic variant in FOLR1: complete clinical and radiological recovery with oral folinic acid therapy and review of the literature

```
Ana Potic ^1, Stefanie Perrier ^2 ^3, Tijana Radovic ^4, Svetlana Gavrilovic ^5, Jelena Ostojic ^6, Luan T Tran ^2 ^3, Isabelle Thiffault ^7 ^8 ^9, Tomi Pastinen ^7 ^8, Raphael Schiffmann ^{10}, Geneviève Bernard ^2 ^3 ^{11} ^{12}
```

> Front Neurol. 2023 Apr 3:14:1148377. doi: 10.3389/fneur.2023.1148377. eCollection 2023.

Solving inherited white matter disorder etiologies in the neurology clinic: Challenges and lessons learned using next-generation sequencing

```
Stefanie Perrier <sup>1 2</sup>, Kether Guerrero <sup>1 2</sup>, Luan T Tran <sup>1 2</sup>, Mackenzie A Michell-Robinson <sup>1 2</sup>, Geneviève Legault <sup>1 2 3</sup>, Bernard Brais <sup>1 4 5</sup>, Michel Sylvain <sup>6</sup>, James Dorman <sup>7 8</sup>, Michelle Demos <sup>9</sup>, Wolfgang Köhler <sup>10</sup>, Tomi Pastinen <sup>11 12</sup>, Isabelle Thiffault <sup>11 12 13</sup>, Geneviève Bernard <sup>1 2 3 5 14</sup>
```

> Pediatr Neurol. 2023 Nov:148:133-137. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.08.013. Epub 2023 Aug 19.

Longitudinal Characterization of the Clinical Course of Intermediate-Severe Salla Disease

Alexandra Chapleau 1 , Amytice Mirchi 2 , Luan T Tran 1 , Chantal Poulin 3 , Geneviève Bernard 4

Pour une revue plus complète des publications de la Dre Bernard, veuillez consulter le lien suivant!



Le laboratoire Bernard en action!



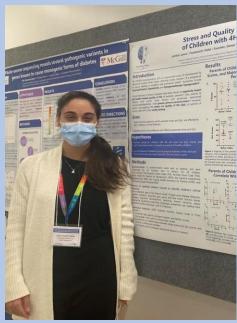
L'équipe lors de la cérémonie de remise des Prix d'excellence 2023, mai 2023.

Julia, Neeti,
Laura et Alex
après leurs
présentations à
la conférence
rareDIG pour la
recherche sur
les maladies
rares,
mars 2023.





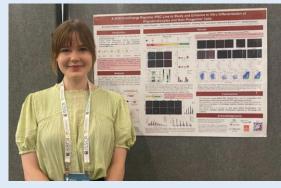
Neeti présente ses travaux sur les formes sévères de POLR3-HLD lors de la Journée de la recherche sur la santé de l'enfant et le développement humain, novembre 2022.



Laura présente ses travaux de recherche lors de la Journée de la recherche sur la santé de l'enfant et le développement humain, novembre 2022.

Alex faisant une présentation orale de son travail de doctorat lors de la retraite scientifique du programme de neurosciences, septembre 2022.





Alex devant l'affiche qu'elle a présentée à l'International Society for Stem Cell Research à Boston, juin 2023.

Le laboratoire Bernard dans les médias

News / Local News

MUHC doctors reach breakthrough against rare neurodegenerative disease

Leukodystrophies are rare but deadly diseases affecting about one child in 4,700.

Susan Schwartz · Montreal Gazette

Published Sep 13, 2023 · Last updated Sep 15, 2023 · 4 minute read

■ Join the conversation





Utilisez les codes QR suivants pour lire les articles complets!





Suivez-nous sur les médias sociaux pour des mises à jour régulières!



Suivez notre page Facebook : MyeliNeuroGene Lab – Dr. Genevieve Bernard



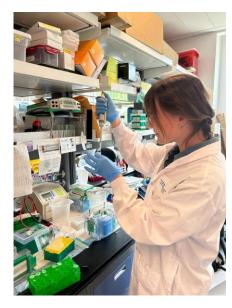
Suivez-nous sur Twitter : @myelineurogene



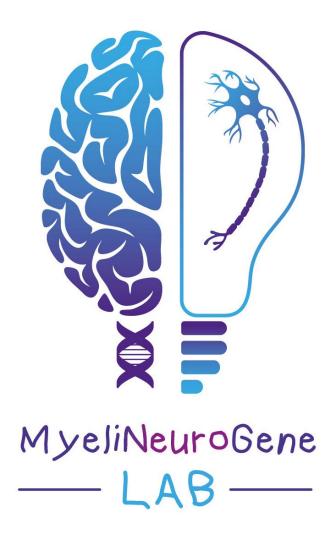
Suivez-nous sur LinkedIn: MyeliNeuroGene Laboratory



Consultez notre site Web pour plus d'informations!



Étudiante du laboratoire Bernard préparant un buvardage de western



MERCI DE VOTRE SOUTIEN!

Pour plus de renseignements, veuillez contacter Josée Della Rocca, Directrice - partenariats jdel@fhme.com T: 514-219-8949







La Fondation de l'Hôpital de Montréal pour enfants 5002, boul. De Maisonneuve Ouest, Montréal (Québec) H4A 0B6 fondationduchildren.com