



D^{re} Geneviève Bernard :
Rapport de recherche sur les
leucodystrophies

Décembre 2021

Les leucodystrophies et l'impact formidable de VOTRE soutien

Que sont les leucodystrophies?

La D^{re} Bernard et son équipe du laboratoire MyeliNeuroGene étudient les leucodystrophies, un groupe de maladies héréditaires (génétiquement déterminées) 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, notamment dans les bras et les jambes. Lorsque la myéline est absente ou endommagée, le cerveau ne peut pas envoyer ces signaux aussi efficacement. Les leucodystrophies sont classées en deux catégories : les leucodystrophies hypomyélinisantes (quand la myéline ne se dépose pas normalement au cours du développement) et les leucodystrophies non hypomyélinisantes (quand la myélinisation se fait normalement au cours du développement mais que des altérations de la myéline se produisent par la suite).

Le laboratoire de la D^{re} 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 plus fréquentes. **Selon des évaluations récentes, les leucodystrophies frappent 1 personne sur 4733 naissances vivantes.** (Soderholm et coll., 2020)

MERCI de votre généreux soutien à cette recherche de pointe.

Plusieurs des projets décrits dans les pages suivantes ont encore besoin de financement. Votre aide rend possible ce travail crucial.



D^{re} Geneviève Bernard

La D^{re} Geneviève Bernard est neurologue pédiatre et scientifique à l'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill.

Il y a 10 ans, la D^{re} Bernard a créé le groupe de recherche du laboratoire MyeliNeuroGene et s'est consacrée, avec son équipe, à l'étude des troubles neurodégénératifs rares.

En très peu de temps, la D^{re} Bernard a été **reconnue sur la scène internationale comme l'une des plus éminentes autorités** en matière de leucodystrophies hypomyélinisantes, 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 D^{re} Bernard a mis sur pied un programme de recherche fructueux, comptant une **multitude de collaborations internationales et nationales, plus de 110 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 130 conférences internationales, nationales et provinciales.

Récemment, la D^{re} Bernard s'est classée au **1^{er} rang** pour la bourse salariale de chercheuse-boursière clinicienne senior (2022-2025) du Fonds de recherche du Québec en santé (FRQS) et a obtenu une **prestigieuse subvention de projet consacrée aux leucodystrophies non résolues et octroyée par les illustres Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), où elle s'est aussi classée 1^{re} sur 63 subventions.**

L'Université McGill a décerné à la D^{re} 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 l'a nommée lauréate du Prix régional d'excellence – Spécialiste de l'année 2019.

Le soutien aux patients et à leurs familles a toujours été une priorité pour la D^{re} Bernard, comme en témoigne sa grande implication auprès de multiples fondations, groupes de défense des patients et consortiums internationaux, notamment son rôle au sein de la Pelizaeus-Merzbacher Disease Foundation, de la Fondation Yaya, du Vanishing White Matter and Hypomyelination with Atrophy of the Basal Ganglia and Cerebellum Consortia et du GLIA, pour n'en citer que quelques-uns. La **D^{re} 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 grandes fondations sur les leucodystrophies au monde, fondée en 1982.





Le dévouement de la D^{re} Bernard envers ses patients : la référence en la matière



« Ma vie a basculé en 2017 lorsqu'on m'a annoncé que mon fils de 4 ans, Thomas, était porteur d'une maladie génétique rare appelée adrénoleucodystrophie.

On me réfère alors à la Dre Geneviève Bernard, spécialiste de cette maladie, au Children. S'ensuit des IRM aux 6 mois afin de s'assurer que la forme cérébrale de l'enfant ne se manifeste pas. En mars 2020, je reçois l'appel fatidique de la Dre Bernard qui m'annonce que la méchante bête s'est réveillée.

Mon monde bascule encore une fois, mais cette fois, dans un tourbillon d'informations dont aucun parent ne veut entendre parler. **Je réalise difficilement que je pourrais perdre mon petit Thomas, alors âgé de 6 ans.**

Un choix s'impose : regarder mon fils mourir à petit feu ou procéder à une greffe de moelle osseuse. Je rencontre la Dre Bernard par téléconsultation, ainsi que le médecin greffeur, afin d'être la mieux informée possible de tout ce qui s'ensuivra pour Thomas, mais également, pour connaître tout ce qui pourrait mal tourner. Ce fut plusieurs mois extrêmement difficiles pour ma famille.

Je ne souhaite à aucun parent de vivre ce que nous avons vécu, mais la chance et le travail acharné de plusieurs spécialistes du Children ont permis à mon fils de survivre à toutes ces épreuves et de vaincre la maladie.

La survie de mon fils, je la dois en grande partie à la conscience professionnelle et à la détermination de la Dre Bernard que je qualifie aujourd'hui de "déesse de l'adrénoleucodystrophie". Cette femme extraordinaire consacre sa carrière professionnelle à aider les patients atteints de cette maladie ainsi que leurs parents à vivre le mieux possible avec cette épée de Damoclès ou encore avec tous les symptômes possibles de cette maladie. De plus, elle se dédie entièrement à son département de recherche sur les leucodystrophies, car il semble primordial pour elle de ne pas se contenter de prévention et de traitement. Elle a ma gratitude éternelle pour tout ce qu'elle a fait pour lui. **J'espère de tout cœur que la recherche trouvera une façon d'éviter de perdre plus d'enfants à cause de cette maladie. La recherche est la seule solution pour comprendre et combattre l'ennemi qu'est l'adrénoleucodystrophie. »**

-Valérie, maman de Thomas

Faits saillants de la recherche actuelle

➤ La D^{re} Bernard mène des essais cliniques sur la leucodystrophie!

Depuis notre dernière mise à jour, notre équipe a continué à collaborer étroitement avec l'industrie pour évaluer la sécurité et l'efficacité des nouveaux traitements interventionnels contre les leucodystrophies.

Nous travaillons actuellement avec Ionis Pharmaceuticals sur un essai clinique (ION373) pour la maladie d'Alexander.

Notre site a recruté le premier patient dans le monde, puis en a recruté deux autres, avec la possibilité d'en accueillir d'autres. Nous travaillons aussi en étroite collaboration avec Passage Bio sur deux thérapies géniques pour les leucodystrophies. Ces études sont actuellement en phase de démarrage et passeront au recrutement des patients probablement au début de 2022. Ce travail ne serait pas possible sans la collaboration de nos amis cliniciens et administratifs du Centre de médecine innovante, de l'équipe de cardiologie et d'hémodynamique du Children et des équipes d'anesthésie et de chirurgie, pour n'en citer que quelques-uns.

➤ Développement et amélioration de la base de données LORIS du laboratoire MyeliNeuroGene pour l'étude des maladies rares

Dans le dernier rapport du CUSM, nous avons fait état du développement de cette base de données pour faciliter les collaborations de recherche sur les maladies rares. Depuis ce rapport, un article a été publié en 2021 sur la création et la personnalisation de cette base de données, et sur son utilisation dans l'enregistrement systématique des échantillons et des données! Pour en savoir plus, consultez les faits marquants des récentes publications de recherche à la page 12.

➤ Caractérisation de la progression et de l'évolution cliniques de la leucodystrophie liée à POLR3

Les études d'histoire naturelle sont cruciales pour caractériser la progression et l'évolution naturelles d'une maladie. Elles aident les cliniciens et les scientifiques à créer des marqueurs spécifiques de la progression de la maladie. Il est impératif d'avoir un parcours clinique bien délimité lors de la conception d'un plan de soins cliniques, et cela peut aider à préparer les patients et leurs familles pour l'avenir. **Il est important de noter que ces études jettent les bases de futurs essais cliniques, car elles fournissent une méthode pour évaluer si les résultats cliniques des patients se sont améliorés**, ce qui permet une évaluation plus rigoureuse de la thérapie proposée. La D^{re} Bernard et l'équipe clinique ont donné le coup d'envoi et contribué à des études d'histoire naturelle pour plusieurs leucodystrophies, dont la leucodystrophie liée à POLR3.

➤ Pathophysiologie

L'équipe de la D^{re} Bernard s'efforce de mieux comprendre les processus moléculaires à l'origine des leucodystrophies, en mettant l'accent sur la leucodystrophie liée à POLR3.

C'est un aspect crucial de la recherche, car il est essentiel de mieux comprendre les maladies pour pouvoir un jour développer des traitements pour les soigner.



Faits saillants de la recherche actuelle (suite)

➤ Identification génétique de nouveaux gènes à l'origine des maladies de la matière blanche

L'un des principaux objectifs du laboratoire MyeliNeuroGene est d'identifier de nouveaux gènes à l'origine de la leucodystrophie et des troubles connexes. Plusieurs personnes demeurent sans diagnostic pendant des années, ce qui a des répercussions sur la mise en place du plan de soins le plus approprié, en plus de poser des difficultés particulières aux patients et à leurs proches. Pour la D^{re} Bernard, identifier la cause des troubles de la substance blanche de ses patients est une priorité. Cette année, le laboratoire de la D^{re} Bernard a publié un article identifiant LSM7 comme un nouveau gène potentiel de la leucodystrophie, ainsi que, en étroite collaboration avec Care-4-Rare (D^{re} Kym Boycott), ABHD16A comme cause d'un nouveau trouble avec paraparésie spastique et leucoencéphalopathie.

La D^{re} Bernard possède une grande expertise en clinique et en recherche, ce qui lui a permis de mettre sur pied un programme de recherche complet sur les leucodystrophies.

La D^{re} Bernard a rassemblé une importante cohorte de patients et de familles touchés par la leucodystrophie et un vaste réseau de collaborateurs, ce qui la met en position de continuer à avancer sur le chemin de la réussite dans cette recherche.

Merci d'aider à rendre cela possible!



guérir



aimer



s'unir

L'équipe de la D^{re} Bernard

Les membres de l'équipe de la D^{re} Bernard sont formidables. Elle leur rappelle souvent la chance qu'elle a de travailler avec des professionnels et des scientifiques aussi remarquables. **Cette année, elle a voulu qu'ils se présentent à vous – afin que vous puissiez vraiment savoir qui VOUS soutenez!**



Luan Tran, M. Sc. – Assistant de recherche clinique

« Je fais partie de l'équipe de recherche clinique de la D^{re} Bernard. Je travaille étroitement avec elle et ses patients depuis plus de huit ans. Je suis aussi le principal agent de liaison entre l'équipe de recherche et nos collègues cliniciens, nos collaborateurs internationaux et nos partenaires industriels. J'ai beaucoup de chance de travailler dans un environnement qui me permet d'avoir un quotidien très riche et diversifié, et de défendre les intérêts de patients souvent sous-représentés. »



Xiaoru Chen, Ph. D., postdoctorante – Associée de recherche en laboratoire

« Je suis Xiaoru Chen, docteure en pharmacologie, et je travaille comme associée de recherche au laboratoire de la D^{re} Bernard. J'occupe ce poste depuis octobre 2020. Je travaille au développement de modèles de souris pour étudier la pathogenèse de la leucodystrophie et évaluer les stratégies thérapeutiques potentielles de traitement de la leucodystrophie. Je suis passionnée par la recherche fondamentale qui se fait au laboratoire de la D^{re} Bernard et j'espère que mon travail contribuera à une meilleure compréhension de cette maladie génétique rare et au développement de traitements. »



Simon Fournier, M. Sc. – Assistant de recherche clinique

« Je suis assistant de recherche clinique au laboratoire de la D^{re} Bernard. Je travaille sur plusieurs aspects de notre programme de recherche clinique (recrutement des participants, collecte des données et des échantillons, budgétisation, administration, encadrement des étudiants). Je participe aussi à différents essais cliniques et j'analyse l'ADN des patients pour trouver la cause de leur état de santé. J'ai rejoint l'équipe à la fin de 2020 et j'ai aussitôt senti le besoin d'aider autant que je peux ces enfants courageux ! Ils sont un formidable exemple de résilience. »



L'équipe de la D^{re} Bernard (suite)



Alexa Derksen, M. Sc. – Étudiante à la maîtrise, assistante de recherche

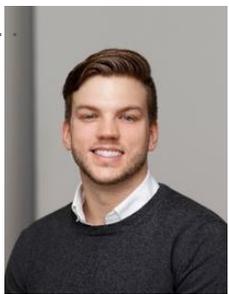
« J'ai été étudiante à la maîtrise au laboratoire de la D^{re} Bernard de 2018 à 2020, travaillant sur un projet qui étudiait le gène *LSM7*, dont nous avons démontré qu'il pouvait être associé à une maladie neurologique ultra-rare. Après ma maîtrise, j'ai travaillé comme assistante de recherche pour gérer notre plateforme de séquençage de nouvelle génération. Lors de mon passage au laboratoire de la D^{re} Bernard, j'ai publié plusieurs articles, dont deux issus de mes travaux de maîtrise. J'ai aussi reçu la prestigieuse bourse d'études supérieures des Instituts de recherche en santé du Canada. Mon passage au laboratoire de la D^{re} Bernard a été une source d'inspiration et m'a conduit où je suis aujourd'hui, étudiante de première année au programme de M.D./Ph. D. de l'Université d'Ottawa, où j'espère avoir un impact positif sur la vie des patients et de leurs familles. »



Stefanie Perrier, B. Sc. (spécialisation) – Doctorante

« Je suis candidate au doctorat au laboratoire de la D^{re} Bernard, où j'étudie les différents mécanismes à l'origine de la leucodystrophie liée à *POLR3*, et une forme spécifique grave de cette maladie. J'étudie également des groupes de patients ayant des anomalies de la substance blanche, mais sans diagnostic génétique, afin d'essayer d'identifier de nouveaux gènes responsables de la maladie. Je participe à la recherche en laboratoire et à la recherche clinique, et j'aime apprendre à connaître la maladie à différents niveaux. Du point de vue de la recherche clinique,

nous avons récemment publié une vaste étude de cohorte sur l'endocrinologie de 150 patients atteints de leucodystrophie liée à *POLR3* dans le *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. L'étude a démontré que les anomalies sont courantes et a illustré l'importance des futures études de cohorte à grande échelle pour étudier les caractéristiques particulières de la maladie. Je fais partie du laboratoire MyeliNeuroGene de la D^{re} Bernard depuis 2016 et j'aime beaucoup travailler avec autant de personnes motivées. En fin de compte, je suis inspirée par la force de nos patients et de leurs familles, et je crois en l'importance de développer des options de traitement pour aider les personnes touchées par ces maladies. Je suis lauréate de la prestigieuse bourse de formation doctorale de la FRQS (2018-2022). »

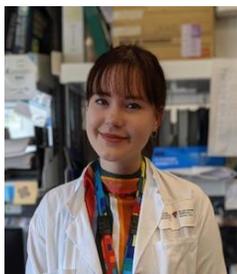


Mack Michell-Robinson, M. Sc. – Étudiant M.D./Ph. D.

« Je travaille au laboratoire de la D^{re} Bernard depuis janvier 2019. Étudiant au doctorat en médecine, je développe un modèle de souris de la leucodystrophie hypomyélinisante liée à *POLR3*. Il s'agit d'une maladie dévastatrice qui se manifeste principalement chez les jeunes enfants et pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement susceptible d'améliorer l'évolution de la maladie. Notre objectif est d'utiliser des modèles murins de la maladie pour tester et développer des thérapies qui, nous l'espérons, auront un impact sur la qualité de vie des patients, idéalement

en améliorant l'issue des maladies et en réduisant le fardeau des patients. Avant de m'inscrire au programme M.D./Ph. D., j'ai obtenu une maîtrise en neurosciences à McGill et j'ai travaillé comme scientifique associé chez Biogen. Lorsque je ne travaille pas en laboratoire, je gère le *McGill Journal of Medicine* en tant que corédacteur en chef et je suis membre exécutif du Conseil des étudiants du programme M.D./Ph. D. à McGill. Je suis passionné par la science et j'espère utiliser mon expérience en recherche translationnelle pour explorer le potentiel de la thérapie génique sur les maladies du cerveau. J'ai reçu deux bourses très prestigieuses : la bourse de formation M.D./Ph. D. des IRSC et Hilton J McKeown (2019-2023) et la bourse d'études supérieures du Canada Vanier (2020-2023). »

L'équipe de la D^{re} Bernard (suite)



Alexandra Chapleau, B. Sc. – Étudiante au doctorat

« Je suis étudiante au doctorat au laboratoire de la D^{re} Bernard. Je travaille dans l'équipe iPSC (cellules souches pluripotentes induites) en mettant l'accent sur la création d'un modèle cellulaire pathologique de la leucodystrophie liée à *EPRS1*. J'ai d'abord rejoint le laboratoire comme chercheuse d'été en 2018 et j'ai vite eu la piqûre pour la recherche, revenant par la suite à plein titre en 2019 après l'obtention de mon diplôme de premier cycle. L'un des éléments que je préfère au laboratoire de la D^{re} Bernard est l'importance du lien entre la recherche scientifique fondamentale et la clinique, ainsi que l'amélioration de l'expérience des patients et de leurs familles. Je suis absolument ravie de poursuivre mes recherches sur les maladies

rare avec la D^{re} Bernard et j'ai hâte de voir ce que les prochaines années me réservent! Je suis titulaire des bourses de Healthy Brains, Healthy Lives (2019-2021) et de la Fondation du Grand Défi Pierre Lavoie (2019-2022). »



Julia Macintosh, B. Sc. – Étudiante à la maîtrise

« Je suis étudiante en 2^e année de maîtrise au laboratoire MyeliNeuroGene de la D^{re} Bernard depuis septembre 2020. En tant que membre de l'équipe du laboratoire, mes recherches portent sur un sous-ensemble précis de cellules du cerveau, à savoir les oligodendrocytes, et sur l'élucidation de leur implication dans la leucodystrophie héréditaire liée à *POLR3*. Travailler en recherche dans le domaine de la neurodégénérescence pédiatrique rare sous la supervision de la D^{re} Bernard a été une expérience incroyable jusqu'à présent. J'apprécie tout particulièrement

la façon dont fusionnent la recherche scientifique fondamentale et la recherche clinique dans le laboratoire. Je suis vraiment passionnée par mes travaux de recherche et j'entrevois avec grand plaisir la suite de mon cursus. J'ai reçu les prix suivants : la bourse de recherche interne de la Faculté de médecine, bourse de maîtrise de recherche Healthy Brains, Healthy Lives (2021-2022) et le prix de recrutement du programme intégré en neurosciences (2020-2021). »



Helia Toutouchi, B. Sc. – Étudiante à la maîtrise

« Je suis étudiante à la maîtrise au laboratoire de la D^{re} Bernard. Je fais partie de l'équipe clinique du laboratoire. Mon projet est une étude d'histoire naturelle de la leucodystrophie 4H. Il est toujours agréable de travailler avec les membres du laboratoire, et c'est incroyable d'être entourée de personnes aussi motivées à aider les enfants frappés par ces maladies. Comme je fais partie de l'équipe clinique, j'ai la chance de rencontrer les patients, et cela met vraiment tout en perspective. J'adore rencontrer les enfants et jouer avec eux, et j'espère que notre travail en laboratoire pourra aider ces familles. »



Olivier Pouliot, DEC – Étudiant en médecine

« Je suis étudiant en médecine et je travaille au laboratoire de la D^{re} Bernard depuis l'été 2021. Je travaille sur différents projets cliniques, dont la saisie de données pour le projet d'histoire naturelle 4H. Je suis vraiment intéressé par la neurologie, la génétique et les nouvelles perspectives de traitement, alors travailler au laboratoire de la D^{re} Bernard me donne vraiment une bonne vue d'ensemble de ces sujets. »



L'équipe de la D^{re} Bernard (suite)



Neeti Jain, B. Sc. – Étudiante à la maîtrise

« Bonjour! J'ai commencé à travailler au laboratoire MyeliNeuroGene en septembre 2021 à titre d'étudiante à la maîtrise. Je fais partie de l'équipe du laboratoire où je travaille avec des iPSC (cellules souches pluripotentes induites) afin de développer un modèle cellulaire pour étudier la leucodystrophie liée à POLR3A. J'ai commencé à m'intéresser à la recherche en laboratoire au cours de mes études de premier cycle et je me suis rapidement découvert une passion pour l'étude des maladies neurodégénératives. J'aime travailler au laboratoire de la D^{re} Bernard en raison de l'importance accordée à la recherche "du laboratoire au chevet du patient" et je suis impatiente de passer du temps ici. »

Laura Lentini, B. Sc. – Étudiante à la maîtrise

« Bonjour! Je suis étudiante en première année de maîtrise au sein de l'équipe clinique. Après l'obtention de mon diplôme de premier cycle spécialisé en neurosciences comportementales, j'ai travaillé au laboratoire à l'été 2021 en tant qu'étudiante en recherche. Après avoir obtenu la bourse de recrutement du programme intégré en neurosciences (2021-2022), j'ai rejoint le laboratoire MyeliNeuroGene à titre d'étudiante à la maîtrise, et je travaille maintenant à l'étude du stress et de la qualité de vie des parents d'enfants atteints de leucodystrophie 4H. Faire partie du laboratoire MyeliNeuroGene avec la D^{re} Bernard et son équipe m'a permis de combiner mon amour des neurosciences à ma passion pour le travail avec les enfants et leurs familles, ce qui sera avantageux pour mes futurs objectifs de carrière! »



Amytice Mirchi, MD – Résidente (PGY-3) en neurologie pédiatrique

« Je suis résidente de 3^e année en neurologie pédiatrique, au Children. Dans le passé, j'ai étudié la qualité de vie des patients atteints de leucoencéphalopathies génétiquement déterminées. Mon travail actuel consiste à évaluer la santé osseuse d'une cohorte de patients atteints de maladies neurodégénératives en plus de participer à d'autres projets de recherche clinique au laboratoire. Travailler au laboratoire de la D^{re} Bernard à faire des recherches cliniques m'a permis de rencontrer les patients et familles dont elle s'occupe et qui m'inspirent par leur courage et leur résilience. En outre, j'ai pu assister au lancement d'essais cliniques pour certaines de ces maladies neurodégénératives, apportant l'espoir de futurs traitements pour ces maladies. »



Aline Laurendeau, DEC – Étudiante en médecine

« Je suis étudiante en 3^e année de médecine et je travaille avec l'équipe clinique depuis l'été 2021. Mon projet vise à définir la trajectoire du développement psychomoteur des enfants atteints de leucodystrophie liée à POLR3 ou à 4H, une étape essentielle pour comprendre l'étude de l'histoire naturelle de la maladie, qui est à son tour une étape cruciale pour concevoir des essais cliniques destinés à améliorer les résultats pour les patients. Travailler aux côtés de la D^{re} Bernard a été très inspirant pour moi qui envisage une carrière en neurologie pédiatrique. »



L'équipe de la D^{re} Bernard (suite)



Pouneh Amir-Yazdani, DEC – Étudiante en médecine

« Je suis étudiante en médecine à l'Université Laval et étudiante chercheuse au laboratoire de la D^{re} Bernard depuis l'été 2019. Au cours de ces deux années, j'ai travaillé sur deux projets de recherche qualitative. Le premier vise à comprendre l'expérience que les parents ont du système de santé, tandis que le deuxième cherche à caractériser l'expérience de la télémédecine vécue par les parents pendant la pandémie. J'ai toujours eu à cœur d'influencer de manière positive la santé et la qualité de vie des enfants et de leurs familles, et faire des recherches au laboratoire de la D^{re} Bernard m'a permis d'entrer en contact avec ces familles et d'identifier les facteurs modifiables susceptibles d'améliorer leur vie dans l'avenir. »



Marie-Lou St-Jean, B. Sc. – Étudiante en médecine

« J'ai commencé à travailler au laboratoire de la D^{re} Bernard à l'été 2019 comme étudiante de premier cycle après la 2^e année de mon baccalauréat en neurosciences. J'étais fascinée par la recherche clinique en cours et j'ai participé à de nombreux projets connexes. J'ai tellement aimé mon expérience que j'ai passé un deuxième été au laboratoire avant de commencer mes études de médecine en 2020. J'ai ensuite travaillé avec P. Amir-Yazdani sur notre propre projet : une étude qualitative explorant l'expérience des parents d'enfants suivis à la clinique de la D^{re} Bernard au sein du système de santé. Nous sommes en voie de publier deux articles liés à ce projet. En travaillant au laboratoire de la D^{re} Bernard, j'ai été émerveillée par la force et l'investissement de ces familles, et je suis très fière d'apporter ma contribution pour améliorer leur qualité de vie grâce à la recherche clinique. »



Ying Chen, DEC – Étudiante en médecine

« Je suis Ying, étudiante en 1^{re} année de médecine à McGill. J'ai été étudiante au laboratoire MyeliNeuroGene à l'été 2021, dans le cadre du programme de bourses de recherche de McGill. Mon projet consistait à analyser le séquençage de l'exome afin d'identifier d'éventuels variants responsables de la maladie chez les patients atteints de leucodystrophies. Je suis très reconnaissante à la D^{re} Bernard et à l'équipe de laboratoire MyeliNeuroGene de m'avoir accueillie et encadrée, et de m'avoir permis de m'initier à ce fascinant sujet qu'est la génétique. »



Anne Michèle Laperrière – Étudiante au secondaire

« Je m'appelle Anne Michèle et je suis étudiante au secondaire. J'ai travaillé au laboratoire de la D^{re} Bernard de juin à août 2021, où j'ai fait de la saisie de données et aidé à d'autres tâches de recherche clinique. J'ai vraiment beaucoup appris en travaillant au laboratoire MyeliNeuroGene, et j'espère suivre les traces de la D^{re} Bernard et faire carrière en médecine. »



Au nom de Luna, qui souffre d'une forme de leucodystrophie, et de sa maman Jennifer, nous vous remercions de soutenir les recherches de la D^{re} Bernard !
Jennifer attribue à la D^{re} Bernard le mérite d'avoir aidé Luna à fêter son 5^e anniversaire.

Voir un extrait de son histoire ici :

(début à 1 min 13 s) <https://montreal.ctvnews.ca/annual-radiothon-raises-funds-for-montreal-children-s-hospital-1.5563184> (en anglais)

Présentations choisies

Chaque année, la D^{re} Bernard est invitée à faire des présentations dans le cadre de conférences internationales, nationales et provinciales afin de partager son expertise clinique et de recherche avec ses collègues scientifiques et cliniciens, et d'informer les familles.

Voici certaines des conférences auxquelles elle a participé cette année :

En octobre dernier, il y a eu une présentation sur la **leucodystrophie liée à POLR3 (4H)** à la Fundación Lautaro Te Necesita, un organisme à but non lucratif contre la leucodystrophie basé en Argentine.

En juin dernier, il y a eu une présentation sur la **4H** dans le cadre de Conférence famille de la United Leukodystrophy Foundation.

Fin 2020, la D^{re} Bernard a aussi participé à **la première réunion du réseau de collaboration sur la leucodystrophie 4H**, organisée par la Fondation Yaya pour la leucodystrophie 4H, où elle a fait une présentation sur « l'histoire naturelle et la compréhension actuelle de la 4H » et « le développement de modèles de souris pour la leucodystrophie liée à POLR3 (4H) ».

Faits marquants des récentes publications de recherche

La D^{re} Bernard a été prolifique dans la diffusion de ses résultats scientifiques cette année ! Vous trouverez ci-dessous les résumés de certains articles récemment publiés. Pour une liste plus complète, voir :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/myncbi/1vKxAlgE6PYQe/bibliography/public/>

1. Nouveau gène candidat possiblement associé à une leucodystrophie

HGG

Advances

REPORT

Variants in *LSM7* impair LSM complexes assembly, neurodevelopment in zebrafish and may be associated with an ultra-rare neurological disease

Un article récent publié par Derksen et coll. du laboratoire de la D^{re} Bernard a identifié le gène ***LSM7*** comme gène candidat potentiel pour une **forme ultra-rare de leucodystrophie**.

La protéine LSM7 agit à l'intérieur d'un complexe pour réguler l'ARN, le modèle qui donne des instructions à l'organisme sur la façon de fabriquer des protéines. Cet article traite de deux personnes non apparentées présentant des variants du gène *LSM7*, l'une ayant reçu un diagnostic clinique de leucodystrophie, et l'autre étant décédée *in utero*. Avant cet article, le gène *LSM7* n'avait jamais été impliqué dans une maladie. Il sera important d'identifier davantage de patients présentant des variantes de ce gène avant de pouvoir affirmer avec certitude qu'il est à l'origine d'une maladie. Nous espérons que cette publication incitera les cliniciens et les chercheurs à nous contacter ou à publier à propos d'autres patients.



En étudiant les cellules des personnes touchées, ils ont constaté une fonction réduite du complexe LSM par rapport aux personnes non touchées. Comme le complexe LSM est crucial pour la fabrication des protéines, nous sommes portés à croire que ces personnes pourraient avoir du mal à fabriquer des protéines.



Les auteurs de cet article ont également modélisé la maladie à l'aide du modèle animal du poisson-zèbre pour montrer que la mutation affecte le développement du cerveau en altérant la survie des oligodendrocytes, les cellules productrices de myéline du cerveau.

Bien que l'on ait trouvé plusieurs gènes responsables de la leucodystrophie, 20 à 30 % des personnes ayant reçu un diagnostic clinique de leucodystrophie n'ont toujours pas reçu de diagnostic moléculaire, ce qui veut dire qu'on n'a pas encore identifié de gène responsable. L'identification de nouveaux gènes responsables de la leucodystrophie et des troubles connexes est l'un des principaux objectifs du laboratoire de la D^{re} Bernard. En découvrant de nouvelles mutations à l'origine de la leucodystrophie, nous parvenons aussi à mieux comprendre ce groupe de maladies, la première étape dans l'élaboration de nouvelles stratégies de traitement.

Récentes publications de recherche (suite)

2. Création d'une base de données sur les maladies rares

The LORIS MyeliNeuroGene rare disease database for natural history studies and clinical trial readiness



Orphanet Journal of
Rare Diseases

Les cliniciens ont de plus en plus besoin d'une base de données facilement accessible pour conserver les dossiers électroniques des patients. LORIS est un programme libre capable de stocker une variété de paramètres comme les données génétiques, les antécédents médicaux, l'imagerie médicale et les évaluations motrices et cognitives.

LORIS facilitera les collaborations entre les scientifiques et les experts médicaux spécialisés dans les maladies rares à travers le monde ! L'un des obstacles importants à la recherche sur les maladies orphelines est le petit échantillon de patients, ce qui fait qu'il est plus difficile de tirer des conclusions. Il est donc urgent d'avoir des études de l'histoire naturelle des maladies rares afin d'établir une chronologie représentative de la progression de la maladie chez les patients. Sans une description précise de l'évolution clinique, il n'existe aucune méthode pour mesurer les résultats positifs chez les patients, un aspect important de la préparation des essais cliniques. LORIS fournit une plateforme permettant de mesurer une variété de biomarqueurs et d'étapes de la maladie, ce qui ouvre la voie à la recherche de nouveaux traitements et thérapies.

3. Exploration d'approches thérapeutiques dans la leucodystrophie liée à POLR3

POLR3-Related Leukodystrophy: Exploring Potential Therapeutic Approaches



Le but ultime de la recherche en santé humaine est d'aider à mettre au point des interventions thérapeutiques pour améliorer la vie des patients. L'an dernier, la D^{re} Bernard et deux de ses étudiants ont publié un important article de synthèse présentant l'ensemble des potentielles futures thérapies pour la leucodystrophie liée à POLR3.

Cet article fait avancer les choses dans le domaine en examinant chaque option thérapeutique en détail, y compris les avantages potentiels et les limites. Plus précisément, cette revue se penche sur des thérapies spécifiques qui ont fait leurs preuves dans d'autres leucodystrophies et met en évidence les thérapies les plus importantes et les plus adaptées à la leucodystrophie liée à POLR3. Sans une solide base de connaissances délimitant toutes les avenues thérapeutiques, il peut être difficile de déterminer la meilleure voie à suivre.



Récentes publications de recherche (suite)

4. Caractérisation des anomalies endocriniennes et de croissance dans la leucodystrophie liée à POLR3

Clinical Research Article

Endocrine and Growth Abnormalities in 4H Leukodystrophy Caused by Variants in *POLR3A*, *POLR3B*, and *POLR1C*



Récemment, Pelletier et coll. ont publié un rapport sur les anomalies endocriniennes et de croissance associées à la leucodystrophie liée à POLR3. La maladie est connue pour se manifester par des caractéristiques neurologiques, mais les patients présentent également des manifestations endocriniennes.

Dans cet article, l'équipe de la D^{re} Bernard, de concert avec de nombreux collaborateurs internationaux, s'est penchée sur une vaste cohorte de 150 patients pour étudier les caractéristiques endocriniennes communes associées à la maladie. Plus précisément, les auteurs ont découvert que : (1) les troubles endocriniens sont une caractéristique commune; (2) la puberté de nombreux patients est absente, retardée ou interrompue et la pathologie suggère que le problème provient d'un mauvais fonctionnement de l'hypophyse; (3) on observe une petite taille chez plus de la moitié des patients.

Il est essentiel d'avoir une compréhension exhaustive du phénotype clinique associé à la leucodystrophie liée à POLR3 afin de fournir un traitement approprié aux personnes touchées. **Cette étude est la première à examiner en détail le spectre des anomalies endocriniennes associées à la leucodystrophie liée à POLR3.**

5. Découverte d'un nouveau gène à l'origine de la paraplégie spastique héréditaire

ABHD16A deficiency causes a complicated form of hereditary spastic paraplegia associated with intellectual disability and cerebral anomalies

Une étude publiée récemment, dont la D^{re} Bernard est coauteure avec la D^{re} Kym Boycott (Care-4-Rare), a identifié un nouveau gène responsable, ABHD16A, dans la paraplégie spastique héréditaire, un trouble progressif qui affecte la marche (trouble de la démarche).

Alors que le gène ABHD16A n'avait jamais été associé à une maladie auparavant, ici, on a identifié 11 personnes (issues de 6 familles) chez qui des mutations dans ce gène entraînent une déficience de cette molécule de signalisation lipidique, qui provoque une maladie neurologique progressive.

En particulier, on a découvert que ces personnes présentaient :

- Des retards de développement ou une déficience intellectuelle;
- Une leucoencéphalopathie;
- Une spasticité affectant les jambes et, dans une moindre mesure, les bras.

Il s'agit du premier cas de maladie due à des mutations et à une fonction réduite de l'ABHD16A, qui désigne aussi un nouveau gène responsable de la paraplégie spastique héréditaire.

Regard vers l'avenir

Le laboratoire MyeliNeuroGene a à cœur de faire la lumière sur les bases cliniques, radiologiques, génétiques, moléculaires et physiopathologiques des leucodystrophies.

La D^{re} Bernard reste déterminée à faire avancer le domaine de la leucodystrophie et à apporter un soutien et des réponses aux familles concernant la maladie de la substance blanche de leur enfant, l'amélioration des soins cliniques et la recherche de futurs traitements.

Nous vous remercions de votre précieux soutien à la réalisation de ces objectifs!

Malgré toutes les grandes réalisations que la D^{re} Bernard et son équipe ont pu accomplir cette dernière année, bien d'autres projets novateurs passionnants se profilent à l'horizon.

A) Première étude clinique à grande échelle sur la santé osseuse des patients atteints de leucodystrophie liée à POLR3 :

Les enfants atteints de leucodystrophie liée à POLR3 présentent des anomalies osseuses et des troubles de la croissance importants. Cependant, à ce jour, aucune étude n'a scruté exclusivement la santé osseuse des patients atteints de 4H. Ce projet vise à caractériser la façon dont la 4H peut se manifester dans le système squelettique et à fournir des conseils cliniques pour améliorer la santé osseuse de ces patients.

B) Études génotype-phénotype des leucodystrophies extrêmement rares :

La corrélation entre la présentation clinique (le phénotype) des patients et leur mutation génétique spécifique (le génotype) est une étape importante dans la découverte des manifestations communes de la maladie. C'est particulièrement important pour les maladies rares qui sont souvent associées à un large spectre clinique et à une faible prévalence dans la population, rendant le diagnostic et les soins de soutien plus difficiles. La découverte de l'éventail de symptômes associés à une maladie rare ainsi que les prédictions cliniques potentielles basées sur le génotype peuvent aider à orienter les futurs diagnostics et normes de soins.



La D^{re} Bernard portant son ÉPI; indispensable pour voir les patients en clinique

Suivez l'équipe du laboratoire MyeliNeuroGene sur Facebook (facebook.com/myelineurogene) et twitter (@myelineurogene) pour les dernières nouvelles.

Presse et médias

- **(Septembre 2021) Bourse de recherche de la Fondation Yaya pour la leucodystrophie 4H**

<https://rimuhc.ca/fr/-/new-4h-leukodystrophy-study-to-be-led-by-ri-muhc-researcher>

<https://lebulletel.mcgill.ca/une-nouvelle-etude-sur-la-leucodystrophie-4h-sera-menee-par-une-chercheuse-de-lir-cusm/>

- **(Août 2020) *Antisense Oligonucleotides Restore Function in Mouse Model of Pelizaeus-Merzbacher Disease*, par Eve Bender, *Neurology Today***

Commentaire sollicité :

https://journals.lww.com/neurotodayonline/Fulltext/2020/08200/Antisense_Oligonucleotides_Restore_Function_in.9.aspx

- **(Juillet 2020) D^{re} Bernard – Lauréate du prix Maude-Abbott 2020**

-Nouvelles et événements de l'Université McGill 2020/08/07 :

<https://www.mcgill.ca/channels/channels/news/dr-genevieve-bernard-awarded-2020-maude-abbott-prize-323525>

-Le Bulleletel – 30/07/2020 :

<https://publications.mcgill.ca/medenews/2020/07/30/2020-maude-abbott-haile-t-debas-and-rosemary-wedderburn-brown-prize-winners-announced/>

- **(Avril 2020) Entrevue de la Fondation de l'Hôpital de Montréal pour enfants sur la COVID-19**

<https://fondationduchildren.com/fr/heros/la-vie-au-temps-de-la-covid-19-conversation-avec-la-dre-bernard>

- **(Avril 2020) Collège royal des médecins et chirurgiens : Journée de la femme**

<https://www.facebook.com/TheRoyalCollege/posts/2915062961879010>

<https://www.facebook.com/TheRoyalCollege/posts/2915076065211033>





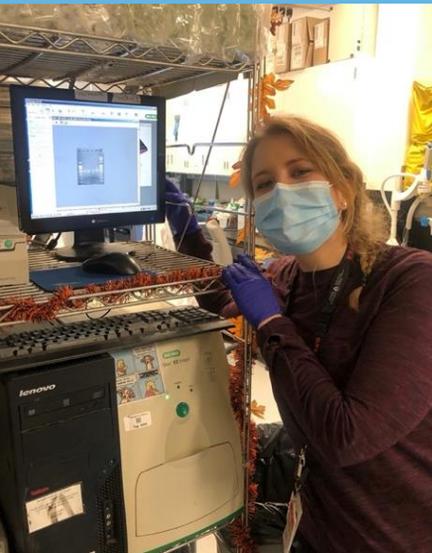
Alex et Stefanie dégustent un suçon Brain Pops pour les leucodystrophies de ULF!



Alex Chapleau célèbre Pâques au laboratoire.



Le laboratoire affiche son esprit de l'Halloween! Le labo a gagné le 2^e prix au concours de décoration de fenêtres pour l'Halloween!



Stefanie Perrier affiche fièrement un gel réussi.



Julia Macintosh prépare ses expériences sous la hotte de culture de tissus.



Thomas, un des patients de la D^{re} Bernard

**À tous les donateurs, partisans et collaborateurs
de la D^{re} Bernard :
MERCI !**

**Pour plus de renseignements, veuillez contacter
Josée Della Rocca, Directrice – Partenariats
514-219-8949 / jdell@fhme.com**