



## DOCUMENT D'INFORMATION

### Concours 2017 : Innovation de rupture en génomique Passage des projets de la phase 1 à la phase 2

Sept projets ont été choisis en vue d'un financement dans le cadre du Concours 2017 : Innovation de rupture en génomique; ces projets passeront de la phase 1 du Programme (idées d'éventuelles innovations de rupture) à la phase 2 (mise au point d'un prototype découlant de l'idée). Le budget total des projets s'élève à environ 19 millions de dollars : la part de Génome Canada s'élève à environ 6,2 millions de dollars et le reste provient de partenaires du cofinancement.

#### **RapidAIM : Une technologie permettant d'évaluer rapidement les effets des composés sur les microbiomes individuels**

**Directeurs de projet :** Daniel Figeys, Alain Stintzi, Université d'Ottawa

**Centre de génomique :** Ontario Genomics

**Financement total :** 2,9 millions de dollars

Les microbiomes humains – les colonies microbiennes qui vivent dans nos intestins – jouent un rôle clé dans l'apparition de la maladie, sa progression et les réponses thérapeutiques. Malgré la corrélation établie entre des changements généraux du microbiome et une maladie ou la réaction à des thérapies, nous n'avons pas de méthode d'évaluation rapide de l'influence des médicaments et des composés sur des microbiomes individuels. La création d'une plateforme de dépistage rapide constituerait un outil novateur et efficace d'examen de médicaments et de composés nouveaux et existants pour en connaître l'effet sur des microbiomes individuels. Cet outil permettrait de sélectionner des composés dans le développement de médicaments qui induiraient les changements souhaités dans le microbiome.

Daniel Figeys, Ph. D., et son équipe, à la première phase du concours, ont validé le principe de RapidAIM, un essai qui mesure les changements fonctionnels dans des microbiomes individuels après l'exposition à des médicaments ou à des composés. L'équipe développe actuellement des applications commerciales, entre autres un prototype à haut rendement entièrement automatisé de la plateforme RapidAIM, de même qu'une plateforme d'analyse bio-informatique, MetaLab. Le logiciel complémentaire créé pour RapidAIM, META<sup>MCI</sup>, évaluera rapidement les effets des médicaments/composés dans des microbiomes individuels. L'équipe

créera également une base de données des interactions médicaments-microbiomes des composés approuvés par la FDA et des composés nouveaux pour mettre à l'essai RapidAIM et META<sup>MCI</sup>, en collaboration avec leurs partenaires industriels Biotagenics et Filament BioSolutions.

La mise au point et la commercialisation de RapidAIM engendreront d'importantes retombées économiques. Le produit permettra de trouver de nouveaux médicaments/composés qui ciblent le microbiome, facilitera une mise au point clinique accélérée des médicaments candidats, préviendra les effets secondaires indésirables sur le microbiome des nouveaux produits thérapeutiques et permettra de mieux comprendre les répercussions sur le microbiome des produits thérapeutiques actuellement utilisés. On pourra aussi utiliser la technologie pour choisir le traitement le plus efficace selon les différentes réactions du microbiome des patients aux médicaments, ce qui améliorera la santé et réduira les coûts des soins de santé parce que les traitements serviront aux patients qui en tireront le meilleur profit.

**Technologie AbSyn pour l'identification de cibles cancéreuses synergiques**

**Directeurs de projet :** Jason Moffat, Charles Boone, Université de Toronto

**Centre de génomique :** Ontario Genomics

**Financement total :** 2,7 millions de dollars

Notre capacité à élucider les changements génétiques qui mènent au cancer a révolutionné le diagnostic des maladies; nos capacités de traitement n'ont pas suivi la même cadence et la plupart des patients reçoivent encore des traitements qui datent de décennies et qui ne ciblent pas les subtilités génétiques individuelles de la tumeur de chaque patient; ce sont aussi des traitements hautement toxiques. La mise au point de médicaments sur base d'anticorps, par exemple Herceptin concernant le cancer du sein et Humira concernant l'arthrite rhumatoïde, a modifié le monde des traitements et profondément influencé la survie des patients atteints de ces maladies. La réussite des anticorps est cependant limitée par notre incapacité à développer et à appliquer de nouveaux anticorps efficaces qui détruiront les cellules cibles, en particulier en raison de la complexité des maladies comme le cancer.

MM. Jason Moffat et Charles Boone, Ph. D., du Donnelly Centre for Cellular and Biomolecular Research de l'Université de Toronto, ont inventé AbSyn, une technologie de rupture qui allie l'expertise dans la production des anticorps (Ab) et l'élucidation des réseaux génétiques pour produire des polythérapies ou des traitements synergiques (Syn) contre le cancer, grâce à un financement antérieur de Génome Canada. À la première phase du présent concours, les chercheurs ont confirmé le potentiel d'AbSyn de devenir un solide pipeline de découverte de médicaments. Maintenant, à la deuxième phase, les chercheurs ont pour objectif de promouvoir le perfectionnement d'AbSyn pour en faire une plateforme intéressante pour l'industrie pharmaceutique. Avec l'aide de Celgene, un chef de file mondial de l'industrie des biopharmaceutiques, les chercheurs entreprendront un dépistage à grande échelle visant à démontrer encore mieux le potentiel de la technologie AbSyn. Celle-ci sera, au bout du compte, intégrée à Bridge Genomics, une entreprise canadienne en démarrage, qui améliorera ainsi sa

mission de recherche d'interactions propres à la maladie qui peuvent devenir des cibles pour le développement de médicaments.

AbSyn offre au Canada une possibilité d'attirer des investissements en biotechnologie indispensables à la création d'un secteur biotechnologique dynamique en Ontario, d'attirer et de maintenir en poste des chercheurs talentueux et très qualifiés, ce qui engendrera d'importantes retombées économiques sur le double plan de la propriété intellectuelle et des revenus. Cette technologie mettra également en lumière l'influence grandissante du Canada dans le domaine de la médecine de précision.

**Au-delà du génome : Diagnostics de maladies rares et de cancer fondés sur le transcriptome**

**Directeurs de projet :** Adam Shlien, James Dowling, Hospital for Sick Children

**Centre de génomique :** Ontario Genomics

**Financement total :** 3 millions de dollars

Les maladies génétiques rares touchent plus de 500 000 enfants au Canada et causent souvent une invalidité grave et des décès prématurés, alors que le cancer est la cause principale de décès non accidentel dans l'enfance. Un diagnostic hâtif à l'échelle moléculaire est indispensable pour que chaque personne reçoive le bon traitement le plus rapidement possible. Les tests génétiques les plus perfectionnés peuvent toutefois diagnostiquer moins de la moitié de tous les enfants atteints de maladies rares et ne peuvent pas détecter des modifications génétiques importantes dans des tumeurs, ce qui est indispensable à un traitement fructueux.

Dans la première phase du concours, Adam Shlien et James Dowling, Ph. D., de l'Hospital for Sick Children, et les codirecteurs Michael Wilson et Michael Brudno, Ph. D., ont démontré que le séquençage de l'ARN (ARN-seq), une nouvelle technologie qui examine l'activité et la structure des gènes, peut trouver des variantes génétiques à la source de maladies (Dowling) et détecter des mutations et des fusions dans des gènes cancéreux (Shlien). Plus important encore, un grand nombre de ces mutations ne sont pas révélées par les tests génétiques actuels. Dans cette deuxième phase, les chercheurs allient leurs forces pour approfondir et optimiser les éléments technologiques du séquençage de l'ARN et déterminer de manière définitive comment il agit dans un test clinique. Le but est de créer une plateforme de diagnostic cliniquement viable et complète fondée sur le séquençage de l'ARN pour les maladies rares et le cancer. Cette plateforme sera entièrement automatisée, utilisera une robotique de pointe et des algorithmes et améliorera l'exactitude de chaque échantillon analysé.

Les travaux des chercheurs aboutiront au premier test diagnostique fondé sur le séquençage de l'ARN en milieu clinique au Canada. Lorsqu'il sera entièrement mis en œuvre, le test accroîtra de manière considérable le taux de réussite des tests génétiques chez les enfants atteints de maladies génétiques rares et de cancer de même que l'accès aux essais cliniques. Les chercheurs créeront également une bibliothèque numérique dynamique pour intégrer les données de séquençage de l'ARN à une gamme de renseignements sur la santé, créant ainsi un milieu propice à une véritable médecine de précision pour toute la population canadienne.

## **Cartographie interatomique des protéines pathogènes à l'aide de SIMPL, un essai d'interaction protéine-protéine basé sur l'intéine divisée**

**Directeur de projet :** Igor Stagljar, Université de Toronto

**Centre de génomique :** Ontario Genomics

**Financement total :** 2,2 millions de dollars

Toutes les cellules du corps humain contiennent des protéines et ces dernières sont essentielles au bon fonctionnement de chaque élément de notre corps. Les protéines n'agissent cependant pas seules, et comme un ensemble elles interagissent avec d'autres protéines, dans un processus appelé interactions protéine-protéine ou IPP. Lorsque ces interactions dérapent, il en résulte une maladie. En raison de la part de ces interactions dans les maladies, la compréhension de leur fonctionnement est indispensable à la recherche de cibles pour des interventions et à la mise au point des médicaments connexes.

À la phase 1 du présent concours, Igor Stagljar, Ph. D., de l'Université de Toronto et son équipe ont mis au point une nouvelle méthode d'étude des interactions IPP, appelée SIMPL, acronyme qui veut dire essai d'interaction protéine-protéine basé sur l'intéine divisée, dont le rendement surpasse celui des méthodes actuelles d'étude des IPP. Le chercheur et son équipe proposent maintenant d'approfondir la technologie SIMPL pour en faire un essai novateur en recherche biomédicale en la combinant à la spectrométrie de masse pour en accroître les capacités et faciliter une plateforme plus puissante et plus commode. L'équipe utilisera également SIMPL pour établir une cartographie générale des IPP en cause dans une maladie, en particulier le développement du cancer. Finalement, l'équipe utilisera la technologie SIMPL comme plateforme de sélection des médicaments afin d'identifier les produits chimiques qui peuvent cibler les IPP impliquées dans le développement du cancer.

SIMPL sera une technologie de transformation pour l'étude de la génomique fonctionnelle. Elle remplacera les méthodes actuelles d'étude des IPP, accélérera notre compréhension de la physiologie cellulaire et du développement des maladies, et permettra de connaître de nouvelles thérapies pour certaines maladies. SIMPL sera commercialisé par l'entremise d'une entreprise canadienne nouvellement créée, ProteinNetwork Tx, ce qui assurera des retombées à la fois économiques et sanitaires au Canada.

## **Création d'une plateforme numérique microfluidique pour l'identification et le ciblage de cellules individuelles d'une population cellulaire hétérogène pour les lysines en volume ultra faible**

**Directeurs de projet :** Aaron Wheeler, Université de Toronto; Elena Kolomietz et David Chitayat, Sinai Health Systems

**Centre de génomique :** Ontario Genomics

**Financement total :** 3 millions de dollars

Actuellement, le diagnostic prénatal par amniocentèse ou par choriocentèse est coûteux, se fait seulement par des spécialistes dans un petit nombre de centres et comporte un risque de fausse couche. L'amniocentèse se fait plus tard au cours de la grossesse et, souvent, les

résultats ne sont pas connus avant 17 semaines de gestation. Pour réduire le coût, ces tests diagnostiques prénatals ne sont habituellement offerts qu'après les résultats d'un test de dépistage prénatal précoce ou une échographie du fœtus qui montre un risque accru d'anomalie chromosomique. Une méthode sûre, non invasive et moins coûteuse, qui peut être mise en œuvre par divers professionnels de la santé, permettrait d'effectuer des tests auprès de toutes les femmes enceintes pour détecter les anomalies chromosomiques fœtales au lieu de se limiter aux seules femmes qui présentent un risque accru, de même que des tests de troubles génétiques uniques de grossesses à risque. Ce nouveau test atténuerait l'anxiété des parents tout en réduisant considérablement les coûts en soins de santé.

Des experts de l'Hôpital Mount Sinai ont mis au point une méthode de collecte de cellules fœtales de manière non invasive, à l'aide d'une technique semblable au test PAP. Dans la première phase de ce projet, David Chitayat et Elena Kolomietz, Ph. D., de l'Hôpital Mount Sinai ont collaboré avec Aaron Wheeler et son équipe de l'Université de Toronto pour trouver un moyen d'isoler et d'analyser ces cellules à l'aide de l'analyse microfluidique et génomique. L'équipe a créé une plateforme microfluidique numérique en validation de principe qui sera maintenant approfondie en vue de test bêta et de validation pour en connaître l'efficacité, l'exactitude, la précision, la sensibilité et la spécificité dans un laboratoire clinique, ce qui se terminera par un essai clinique auprès de 550 patientes.

Cette nouvelle technique pourrait transformer le diagnostic prénatal et fournir un test diagnostique sûr, non invasif et peu coûteux qui peut être effectué dès les six premières semaines de la grossesse. Comme il n'existe aucun test semblable, il sera concurrentiel sur le marché mondial qui se chiffre en plusieurs millions de dollars et fera épargner au système de santé des centaines de millions de dollars. La technique sera commercialisée par l'entremise d'une entreprise en démarrage qui attirera des investissements et créera des possibilités d'emploi dans le secteur naissant de la haute technologie et de la biotechnologie au Canada.

### **Analyses numériques « omiques » des exosomes uniques**

**Responsable du projet :** David Juncker (Université McGill)

**Centre de génomique :** Génome Québec

**Financement total :** 2 millions de dollars

Les exosomes sont de minuscules gouttelettes (environ 100 nanomètres) sécrétées par les cellules; ils sont formés d'une fine membrane lipidique (un peu comme une bulle de savon) entourant un contenu liquide riche en protéines et en acide nucléique. On s'accorde à reconnaître que les exosomes jouent un rôle déterminant dans de nombreuses maladies, notamment le cancer. En effet, les exosomes sont de très petits « colis » qui voyagent entre les cellules et qui contiennent des renseignements sur la cellule d'origine – une empreinte digitale de la cellule et de la maladie. Ils seraient en mesure de reprogrammer la cellule réceptrice et de la transformer en cellule cancéreuse, permettant ainsi la dissémination du cancer. Les exosomes sont présents en grand nombre dans le sang. Il devrait donc être possible d'intercepter ces « colis », d'en décoder le contenu et de déterminer la cellule d'origine et la cellule réceptrice ciblée. Ces renseignements pourraient être utilisés pour accélérer le

diagnostic de la maladie et prévoir sa progression, dans le but d'orienter le traitement et d'empêcher la maladie de progresser. Toutefois, les technologies de pointe employées pour l'analyse des exosomes ne sont pas suffisamment sensibles. De ce fait, des milliers, voire des millions d'exosomes doivent être regroupés et broyés avant d'être analysés. Ainsi, les renseignements sur les exosomes individuels sont perdus et il est impossible de faire la distinction entre le signal des cellules malades et celui des cellules saines.

David Juncker, de l'Université McGill, a mis au point une technologie révolutionnaire appelée Digital Omics of Single Exosomes (DOSE) permettant d'analyser des millions d'exosomes en même temps. Grâce au financement de la première phase du concours *Innovation de rupture en génomique* de Génome Canada, la faisabilité de la technologie DOSE a été validée, ce qui permettra maintenant de mettre au point une technologie de plateforme pour l'analyse à haut débit des exosomes uniques. Avec ses partenaires, le chercheur utilisera la technologie DOSE pour étudier les métastases hépatiques des cancers colorectaux, une forme de cancer répandue touchant plus de 13 000 Canadiens par an et dont le taux de mortalité est supérieur à 70 %. L'équipe vise à identifier l'« empreinte digitale » exosomique de ces métastases, laquelle pourrait ensuite être utilisée afin de mieux comprendre ce cancer, de développer des tests diagnostiques sanguins et d'orienter les interventions thérapeutiques.

On prévoit que l'élaboration de la technologie DOSE ouvrira la voie à la commercialisation par l'intermédiaire d'une entreprise dérivée qui fournira des instruments, des réactifs et des services. La technologie DOSE pourrait transformer la recherche sur le cancer, les essais cliniques et la prise en charge globale du cancer, tout cela grâce à un simple prélèvement sanguin non invasif et peu coûteux. L'élaboration de la plateforme créera des emplois au Canada, attirera des investissements et aidera le pays à mieux se positionner sur le marché du diagnostic du cancer estimé à 40 milliards de dollars.

**Pipeline de découvertes sur le « code postal » de l'ARN : de nouveaux outils pour le ciblage thérapeutique à l'échelle intracellulaire**

**Responsables du projet :** Éric Lécuyer (Institut de recherches cliniques de Montréal [IRCM]), Mathieu Blanchette, Jérôme Waldspühl (Université McGill)

**Centre de génomique :** Génome Québec

**Financement total :** 3,2 millions de dollars

Le corps humain est composé de trillions de cellules qui jouent chacune un rôle dans le bon fonctionnement de l'organisme. Pour jouer leur rôle, les cellules doivent organiser leurs composants internes de façon très précise. Lorsque cette organisation est défectueuse, nous devenons vulnérables à différentes maladies, comme des troubles neuromusculaires ou le cancer.

La cellule dirige ses composants au bon endroit en se servant d'un système d'adressage complexe qui ressemble au système de codes postaux assurant l'acheminement de notre courrier vers la bonne destination. Les travaux d'Éric Lécuyer et de son équipe ont pour but

d'améliorer notre compréhension du fonctionnement de ce système en mettant l'accent sur l'ARN. Au cours de la première phase du concours *Innovation de rupture en génomique de Génome Canada*, l'équipe a conçu des méthodes d'identification des « codes postaux » qui sont présents dans différents types de molécules d'ARN, ce qui aide au transport de l'ARN vers des endroits précis de la cellule. L'équipe prévoit maintenant utiliser ces codes postaux pour diriger des médicaments vers des destinations précises à l'intérieur des cellules. Le projet permettra d'obtenir un prototype exclusif de plateforme de découverte de codes postaux, une collection de codes postaux d'ARN brevetables qui permettra un meilleur ciblage des médicaments à base d'acide nucléique, des vaccins à base d'ARN et des systèmes d'édition de l'ARN, comme le système CRISPR.

En améliorant la distribution des molécules thérapeutiques à l'échelle intracellulaire, ce projet accélérera la mise au point de médicaments destinés au traitement de maladies aujourd'hui incurables, telles que la dystrophie myotonique de type 1. La valeur commerciale des technologies sera exploitée grâce à la création, en partenariat avec AmorChem, d'une entreprise dérivée établie à Montréal.