



DOCUMENT D'INFORMATION

Programme de partenariats pour les applications de la génomique Projets financés dans le cadre de la 9^e série

Le Programme de partenariats pour les applications de la génomique (PPAG) finance des projets de recherche-développement translationnelle sur des difficultés et des possibilités tangibles reconnues par l'industrie, les pouvoirs publics, les organismes sans but lucratif et d'autres « récepteurs » des connaissances et des technologies de la génomique. Les projets suivants ont été choisis en vue d'un financement dans le cadre de la 9^e série du PPAG et représentent un financement total de 21 millions de dollars (6,7 millions de dollars de Génome Canada et 14,3 millions de dollars de partenaires de cofinancement, dont les gouvernements provinciaux, le secteur privé et des organismes sans but lucratif).

COLOMBIE-BRITANNIQUE

Anticorps thérapeutiques pour la dystrophie musculaire de Duchenne

Directeurs de projet : Carl Hansen, AbCellera Biologics, Fabio Rossi et Michael Underhill, Université de la Colombie-Britannique

Centre de génomique : Genome British Columbia

Financement total : 6,5 millions de dollars

AbCellera, une société de biotechnologie de la Colombie-Britannique, travaillera avec les laboratoires du Dr Fabio Rossi et de Michael Underhill, Ph. D., de l'Université de la Colombie-Britannique, à la mise au point d'un nouvel anticorps thérapeutique pour traiter la fibrose associée à la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Les chercheurs utiliseront les capacités de premier plan d'AbCellera en la matière pour découvrir et développer des anticorps à usage thérapeutique contre trois nouvelles cibles de la fibrose. Ces travaux de recherche s'appuient sur de nouvelles connaissances scientifiques sur les cellules souches des groupes de MM. Rossi et Underhill, acquises à l'aide d'une combinaison d'outils génomiques novateurs et de modèles animaux uniques. Une demande de drogue nouvelle de recherche (DNR) pour un premier produit thérapeutique sera déposée à la fin du projet. Deux autres produits à base d'anticorps seront avancés jusqu'au point des études permettant la présentation d'une demande de DNR, pour que la recherche aboutisse à d'éventuelles thérapies pour les patients.

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est l'une des maladies congénitales les plus courantes dans le monde : elle touche un homme sur 3 500-6 000 (1 sur 3 500 au Canada). La DMD est causée par des mutations génétiques de la dystrophine qui provoquent une dégénérescence progressive des

muscles. Il n'existe actuellement aucun traitement efficace de cette maladie. La fibrose contribue considérablement à la progression de la DMD, soit l'accumulation de tissu conjonctif dans les tissus musculaires, ce qui entraîne la crispation et l'affaiblissement progressifs des muscles. Des traitements efficaces qui préviendraient la fibrose seraient très utiles aux patients atteints de la DMD, car ils ralentiraient la progression de la maladie et amélioreraient leur qualité de vie. En plus de la DMD, les thérapies antifibrotiques pourraient servir à traiter d'autres maladies qui s'accompagnent d'un lourd fardeau, entre autres les fibroses hépatiques, pulmonaires et cardiaques.

En plus des nouvelles thérapies créées pour répondre à un besoin médical non comblé, le projet favorisera la croissance économique du secteur canadien de la biotechnologie parce qu'il attirera des investissements importants et de nouveaux partenariats. Le marché accessible pour les nouvelles thérapies à base d'anticorps de la DMD est évalué à plus de 900 millions de dollars et l'application élargie aux fibroses crée une possibilité de marché combiné de plus de 40 milliards de dollars. Dans les cinq ans qui suivront l'achèvement de ces études, le projet contribuera à la création de plus d'une centaine de nouveaux emplois en haute technologie au Canada et attirera entre 50 et 100 millions de dollars en nouveaux investissements étrangers.

PRAIRIES

Amélioration au moyen du réarrangement génomique de la survie sur les semences et du rendement des inoculants dans les légumineuses

Directeurs de projet : Mike Whiting, Lallemand Plant Care, Christopher Yost, Université de Regina

Centre de génomique : Genome Prairie

Financement total : 427 k\$

Partenariat avec Mitacs

Les inoculants microbiens favorisent le rendement des cultures par biostimulation et biofertilisation. La difficulté réside toutefois dans la mise au point d'inoculants rhizobiens – des inoculants souvent utilisés pour améliorer les cultures de légumineuses – qui demeurent viables sur les semences pendant des périodes prolongées d'entreposage avant la plantation et qui ont un rendement optimal, une fois plantées, plusieurs mois plus tard. C'est ce qu'on appelle la survie sur les semences.

Lallemand Plant Care est un chef de file mondial de la mise au point et de la commercialisation des technologies basées sur les microbes et utilisées dans les domaines de la santé humaine, de la nutrition animale, de la vinification, du brassage et de l'agriculture. Cette société s'associe à M. Christopher Yost, Ph. D., de l'Université de Regina pour créer des souches supérieures d'inoculants rhizobiens dont les producteurs agricoles ne disposent pas en ce moment. Les souches amélioreront la tolérance à la dessiccation et la survie subséquente sur les semences. Pour ce faire, le chercheur et son équipe utiliseront une technique appelée réarrangement génomique qui, en présence de pressions de sélection pertinentes, accélérera les changements évolutifs normaux.

Une amélioration aussi révolutionnaire serait tout à fait commercialisable au Canada et partout ailleurs dans le monde, soit intégrée à des gammes de produits existantes, soit en tant que tout nouveau produit. L'inoculant pourrait être vendu aux États-Unis dans l'année qui suivrait la fin du projet, alors qu'il faudra compter une année de plus au Canada pour répondre aux exigences d'enregistrement de l'Agence canadienne d'inspection des aliments. Les avantages économiques découlant d'un meilleur rendement des cultures de soya peuvent se matérialiser dans les trois ans après la fin du projet. Les

agriculteurs auront de meilleurs profits, tout en diminuant l'utilisation d'engrais azoté de synthèse, ce qui contribuera à rendre leurs activités agricoles plus durables sur le double plan environnemental et économique.

ONTARIO

Résistance à large spectre aux maladies des légumes de serre

Directeurs de projet : Michael Pautler, Vineland Research and Innovation Centre, David Guttman, Université de Toronto

Centre de génomique : Ontario Genomics

Financement total : 2 millions de dollars

L'industrie canadienne des légumes de serre génère plus d'un milliard de dollars en ventes au détail et en exportations. Ses trois principales cultures sont les tomates, les poivrons et les concombres, réalisées principalement en Ontario, en Colombie-Britannique et au Québec. Dans un contexte extrêmement concurrentiel, les maladies des plantes constituent un énorme fardeau pour les producteurs, car elles engendrent jusqu'à 20 % de pertes dans les cultures. Les technologies génomiques qui permettraient d'atténuer ces pertes sont en forte demande.

MM. David Guttman, Darrell Desveaux et Adam Mott, Ph. D., de l'Université de Toronto ont découvert une famille de gènes qui n'avait pas déjà été caractérisée et qui confère aux plantes une résistance à large spectre aux maladies causées par des bactéries et des champignons. De plus, il est extrêmement difficile pour les agents pathogènes de surmonter la résistance liée à ces gènes. M. Guttman et son équipe collaborent maintenant avec le Vineland Research and Innovation Centre et sa plateforme de génétique inverse (mise au point grâce à un financement antérieur de Génome Canada) pour poursuivre le développement de ces gènes très résistants qui protègent contre de multiples agents pathogènes, réduisent les pertes et augmentent le rendement. Il en résultera de nouvelles variétés de légumes qui donneront aux producteurs canadiens un avantage sur leurs concurrents.

Dans les cinq ans qui suivront la fin du projet, Vineland portera cette technologie génique de son application jusqu'à la commercialisation de nouvelles variétés végétales qui résisteront mieux aux maladies. L'industrie canadienne de la culture en serre commencera alors à accumuler des profits annuels d'environ 26 millions de dollars dans le même laps de temps. La compétitivité accrue des producteurs canadiens mènera à une croissance soutenue, à l'expansion des activités et à la création de nouveaux emplois. D'autres avantages se matérialiseront lorsque Vineland réinvestira dans de nouvelles recherches ses recettes découlant de l'octroi de licences pour les nouvelles variétés de légumes, ce qui stimulera l'innovation dans tout le secteur horticole.

Surveillance pré-émergence des virus d'influenza à déclaration obligatoire, à l'interface humain-animal

Directeurs de projet : Mohammed Qadir, Fusion Genomics, Samira Mubareka, Université de Toronto

Centre de génomique : Ontario Genomics

Financement total : 791 k\$

Il est difficile de dire quand un virus risque de se transformer en une épidémie, mais il est important de le savoir pour la gestion des risques, la santé publique et la biosécurité. La plupart des entreprises qui

travaillent dans ce domaine se concentrent cependant sur le diagnostic plutôt que sur la surveillance pré-émergence. Le présent projet vise à combler cette lacune.

Les méthodes actuelles de surveillance, en particulier avant qu'un virus ne représente un danger, ne sont ni opportunes ni efficaces et il faut un meilleur outil. Le séquençage génétique de la prochaine génération fournit des données génomiques utiles pour connaître l'origine, la diversité et le potentiel de transmission de virus observés dans des animaux, par exemple l'influenza aviaire ou porcine, en particulier la probabilité qu'ils se transmettent aux humains. Il existe toutefois des obstacles à l'adoption de ce séquençage dans la surveillance courante, entre autres l'enrichissement des agents pathogènes, la quantité d'échantillons et les ressources génomatiques.

Fusion Genomics Corp. collabore avec D^{re} Samira Mubareka de l'Université de Toronto au perfectionnement de sa technologie génomique, ONETest^{MD} EnviroScreen, qui comprend déjà des tests de dépistage de l'influenza aviaire et de l'influenza porcine. Il résultera de cette collaboration une technologie ultrasensible, hautement informative et échelonnable pour la surveillance des maladies infectieuses qui mettra à profit la puissance du séquençage de la prochaine génération. Sa capacité de surveillance chez les animaux avant l'émergence d'un virus de l'influenza entraînera un changement de paradigme dans la dynamique de transmission, les prévisions d'éclosions, la conception et la production de vaccins.

Le marché principal de cette innovation sera les organismes et les instituts gouvernementaux responsables de la surveillance des agents pathogènes. Fusion travaillera en concertation avec ces organismes à la validation de la technologie et en fera les premiers utilisateurs. L'utilisation de la technologie sera élargie à l'échelle nationale et internationale. Elle permettra d'émettre des avertissements hâtifs des éclosions et de mettre en œuvre rapidement des mesures d'atténuation des dommages. Elle réduira également les pertes chez les producteurs de volaille et de porcs et favorisera la croissance d'une société de biotechnologie canadienne en démarrage.

Utilisation de la plateforme génomique d'Adapsyn pour l'identification, l'isolement et la caractérisation des immunomodulateurs du microbiome humain

Directeurs de projet : Andrew Haigh, Adapsyn Bioscience Inc., Michael Surette et Nathan Magarvey, Université McMaster

Centre de génomique : Ontario Genomics

Financement total : 6 millions de dollars

Partenariat avec Mitacs

Adapsyn Bioscience possède une plateforme exclusive au moyen de laquelle la société applique des algorithmes brevetés, une intelligence artificielle exclusive et l'apprentissage machine à des données génomiques et métabolomiques de microbes pour identifier et caractériser de nouveaux produits naturels qui peuvent ensuite être développés en nouveaux produits thérapeutiques. La société collabore avec l'Université McMaster, M. Michael Surette, Ph. D. et son équipe pour explorer systématiquement le microbiome humain, la collection de microbes qui colonisent le corps, à la recherche de composés qui peuvent servir à traiter des maladies humaines.

Le microbiome contient environ 100 fois autant de gènes que le génome humain, comme on l'a démontré pour produire des antibiotiques, des vitamines, des acides gras, des neurotransmetteurs tels que la sérotonine, l'histamine et l'acétylcholine, et des immunomodulateurs. Ainsi, le microbiome peut influencer le système nerveux, inhiber la croissance d'agents pathogènes et moduler la réaction

immunitaire aux agents pathogènes envahissants. Il a été montré que la dysrégulation du microbiome jouait un rôle dans la maladie intestinale inflammatoire, le cancer et des troubles neurologiques et qu'elle peut influencer les réactions individuelles aux immunothérapies.

M. Surette et Adapsyn Bioscience se concentrent sur les microbes responsables des effets immunologiques du microbiome. Leurs travaux mèneront à la médecine personnalisée, basée sur la composition du microbiome et à de nouveaux traitements des maladies inflammatoires et du cancer. Adapsyn a obtenu du financement pour s'assurer du développement futur des résultats du présent projet. Ce dernier fera aussi naître de nouvelles possibilités de partenariat, ce qui garantira que les avantages de la commercialisation demeurent au Canada.

QUÉBEC

Utilisation de la génomique pour gérer et protéger les populations de caribous

Directeurs de projet : Réjean Rioux, Protection de la faune du Québec, Claude Robert et Steeve Côté, Université Laval

Centre de génomique : Génome Québec

Financement total : 3 millions de dollars

La génomique est souvent utilisée pour étudier l'ADN d'organismes modèles et du bétail, mais elle peut également servir à protéger la faune en raison de son potentiel en matière de surveillance de la diversité génétique, de la détermination des populations à risque et de la gestion de ces populations.

La conservation du caribou est une préoccupation particulière au Québec, puisque certaines populations y déclinent rapidement. Par exemple, le troupeau de la rivière George, qui regroupait plus de 800 000 bêtes au début des années 1990, n'en comptait plus que 8 900 en 2016, un déclin de près de 99 %! Le ministère des Forêts, de la Faune et des Parcs du Québec (MFFP) a élaboré plusieurs plans d'action pour protéger les populations de caribous et veut maintenant y intégrer la génomique. Le recours à des paramètres descriptifs pangénomiques permettra de prendre de meilleures décisions en matière de gestion des troupeaux et d'améliorer l'efficacité des mesures de protection. Pour ce faire, le ministère travaillera avec une équipe de recherche, dirigée par les professeurs Claude Robert et Steeve Côté de l'Université Laval, pour mettre au point un outil génomique des plus nécessaires.

L'outil consistera en une biopuce de marqueurs SNP (pour *single nucleotide polymorphism*, ou polymorphisme mononucléotidique) qui permettra d'identifier des troupeaux particuliers à l'aide d'un simple échantillon de tissu, couplée à un portail Web hébergeant un registre des génotypes du caribou et un pipeline d'analyse de données qui faciliteront la gestion du caribou au Québec. Cet outil aidera les agents de protection de la faune et les biologistes du MFFP à remplir leur mandat de protéger et de gérer les populations de caribous menacées et l'habitat de cette espèce d'une manière conforme aux principes du développement durable et fondée sur les plus récentes connaissances. Le caribou est une espèce emblématique, non seulement au Québec, mais aussi partout au Canada. Sa pérennité est essentielle pour la stabilité des écosystèmes et pour la sécurité alimentaire et la stabilité économique des communautés nordiques.

Traitement des mutations non-sens par un nouvel aminoglycoside inducteur de translecture

Directeurs de projet : Pedro Huertas, M.D. Eloxx Pharmaceuticals, Paul Goodyer, M.D., Centre universitaire de santé McGill

Centre génomique : Génome Québec

Financement total : 2 millions de dollars

La cystinose néphropathique est une maladie rare qui touche les nourrissons ayant hérité de deux mutations du gène *CTNS*, lesquelles entraînent une accumulation de cystine dans tous les tissus. À la naissance, les bébés semblent normaux, mais leur croissance ralentit dès l'âge de 4 à 6 mois et d'importants éléments nutritifs sont éliminés dans leur urine. S'ils ne sont pas traités, ces enfants doivent être soumis à la dialyse et, à 10 ans, ils auront besoin d'une greffe. D'autres organes se détériorent pendant l'adolescence. Plus tard, lorsqu'ils sont devenus de jeunes adultes, la maladie touche leurs muscles, leur cerveau et leur cœur, et la survie au-delà de 30 ans est rare. L'unique traitement actuellement offert, la cystéamine, peut retarder (mais non prévenir) l'insuffisance rénale.

Au Québec, la cystinose est plus fréquente qu'ailleurs parce qu'une mutation « non-sens » particulière du gène *CTNS* (W138X) a été introduite dans la population francophone par un immigrant irlandais. Les mutations non-sens ordonnent à la cellule de cesser la production de la protéine codée par le gène *CTNS* avant que sa synthèse ne soit terminée. Certains antibiotiques (aminoglycosides) peuvent berner la cellule et l'amener à ignorer une mutation non-sens, mais ils sont généralement trop toxiques pour qu'on les utilise comme traitement à long terme. Au cours des dernières années, l'entreprise Eloxx Pharmaceuticals a mis au point un nouvel aminoglycoside (ELX-02) beaucoup moins toxique. Des études réalisées à l'Université McGill ont montré que le ELX-02 permet aux cellules des patients d'ignorer la mutation W138X et ont établi que celui-ci n'a pas d'effet toxique sur les cellules, chez les animaux et chez des humains ayant participé volontairement à la recherche. En restaurant la production de la protéine normalement codée par le gène *CTNS*, le traitement prolongé par le ELX-02 pourrait se révéler curatif.

Eloxx Pharmaceuticals s'est associée au laboratoire du Dr Paul Goodyer pour procéder à un dépistage des mutations non-sens du gène *CTNS* en Amérique du Nord avant d'entamer un essai clinique de phase II. Si l'essai est concluant, le ELX-02 pourrait générer une économie des coûts liés à la cystinose pouvant atteindre les 5,2 millions de dollars et ouvrir la voie au traitement d'autres maladies génétiques découlant de mutations non-sens.