

LES RENDEZ-VOUS D'HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE, 1<sup>ÈRE</sup> ÉDITION

**LA GÉNÉTIQUE ET LE CANCER CHEZ L'ENFANT**

LE MERCREDI 27 NOVEMBRE 2013

CHU SAINTE-JUSTINE

AMPHITHÉÂTRE JUSTINE-LACOSTE-BEAUBIEN (AVEC TRANSMISSION PAR VISIO-CONFÉRENCE)

---



## PROGRAMME

LANCEMENT ET MOT DE BIENVENUE

- 12H00 ***Impact diagnostique et thérapeutique des avancées génomiques dans les gliomes de l'enfant***  
NADA JABADO, M.D, PHD, HÉMATO-ONCOLOGUE PÉDIATRE, HÔPITAL DE MONTRÉAL POUR ENFANTS, PROFESSEURE TITULAIRE, UNIVERSITÉ MCGILL, CHERCHEURE, INSTITUT DE RECHERCHE DU CENTRE UNIVERSITAIRE DE SANTÉ MCGILL  
(dans le cadre des conférences scientifiques du mercredi midi)
- 13H00 DÎNER
- 14H00 ***Pharmacogénétique de la leucémie lymphoblastique aiguë***  
MAJA KRAJINOVIC, MD, PHD  
CHERCHEURE, CENTRE DE RECHERCHE, CHU SAINTE-JUSTINE  
PROFESSEURE TITULAIRE, UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL
- 15H00 ***Le rôle de l'évaluation génétique chez les enfants avec cancers pédiatriques : impacts sur la prise en charge et la surveillance à long terme***  
ANNE-MARIE LABERGE, MD, PHD ET JEAN-FRANÇOIS SOUCY, MD,  
CLINIQUE D'ONCOGÉNÉTIQUE, CHU SAINTE-JUSTINE
- 16H00 ***La leucémie à l'ère de la génomique***  
DANIEL SINNETT, PHD  
PROFESSEUR, DÉPARTEMENT DE PÉDIATRIE, UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL  
TITULAIRE, CHAIRE DE RECHERCHE FRANÇOIS-KARL-VIAU  
EN ONCOGÉNOMIQUE PÉDIATRIQUE, DIRECTEUR EXÉCUTIF, CENTRE DE RECHERCHE DU CHU SAINTE-JUSTINE, CHEF DE L'AXE STRATÉGIQUE  
« MALADIES IMMUNITAIRES, VIRALES ET CANCERS »
- 17H00 MOT DE LA FIN



## PROGRAMME DÉTAILLÉ

Midi à 13h00

### **IMPACT DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DES AVANCÉES GÉNOMIQUES DANS LES GLIOMES DE L'ENFANT**

Conférencière : Nada Jabado. MD, PhD  
Professeure agrégée de pédiatrie, Chercheure, Institut de recherche  
du Centre universitaire de santé McGill, Hémato-oncologue  
pédiatre, Hôpital de Montréal pour enfants.

Environ 1 400 enfants de moins de 18 ans reçoivent un diagnostic de cancer chaque année au Canada et, de ce nombre, plus de 200 en mourront. Les tumeurs cérébrales représentent la principale cause de mortalité et de morbidité liée au cancer chez l'enfant. Nous nous intéressons particulièrement au glioblastome (GBM) chez l'enfant et le jeune adulte. Cette tumeur cérébrale primaire est le plus haut grade d'astrocytome et l'un des cancers les plus mortels avec à peine 10 % de taux de survie sur trois ans. Nos résultats obtenus dans les dernières années ont mis à jour la biologie particulière de la cancérogenèse des gliomes de haut degré de malignité (GHDM) pédiatriques. Les approches génomiques d'analyse de profils d'expression géniques, de duplication / délétion génétique, de méthylation de l'ADN et, surtout, de séquençage complet du génome ou de l'exome constituent des outils inestimables pour l'étude des GHDM, tous âges confondus. Nous avons, à travers le Consortium canadien de séquençage des maladies génétiques pédiatriques, identifié un nouveau mécanisme moléculaire impliqué dans l'apparition du GBM pédiatrique, les mutations somatiques pilotes récurrentes, menant à des substitutions d'acides aminés à des positions très importantes de la queue de la variante de l'histone H3 (H3.3, *H3F3A*) : les lysines (K) 27 (K27M) et 36 (G34R/V). Ces mutations représentent potentiellement le pendant pédiatrique de celles identifiées dans l'enzyme isocitrate déhydrogénase (IDH), récurrent dans le gliome chez le jeune

## RENDEZ-VOUS D'HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE 2013



adulte. Les mutations de *H3F3A* susmentionnées sont des substitutions pouvant directement (K27M) ou indirectement (G34R/V) affecter les mécanismes de modifications post-traductionnelles des histones, suggérant ainsi pour ces dernières une capacité importante de perturbation de l'épigénome.

Nous discuterons des données supportant la complémentarité de la caractérisation moléculaire et des techniques d'histologie plus classiques dans l'amélioration de l'évolution des GHDM. Nous décrirons aussi les mécanismes moléculaires identifiés dans les dernières années et discuterons des approches thérapeutiques potentielles pour les GHDM pédiatriques. Nous espérons pouvoir démontrer la nécessité du développement et de l'implantation d'approches basées sur l'âge et le génome des patients dans la prise en charge des GHDM.

Aperçu de carrière :

Dre Nada Jabado a obtenu son diplôme de médecine et une spécialisation en pédiatrie ainsi qu'un doctorat en immunologie de l'Université de Paris VI, en France. Elle a effectué une formation de recherche postdoctorale en biochimie à l'Université McGill, où elle est membre du corps professoral depuis 2003. Dre Jabado y occupe actuellement le poste de professeure agrégée au département de pédiatrie et est membre associée des départements de génétique humaine et de médecine expérimentale. À titre d'hématologue pédiatre à l'Hôpital de Montréal pour enfants du Centre universitaire de santé McGill, elle est médecin de premier recours auprès des enfants qui présentent des tumeurs cérébrales, principale cause de mortalité et de morbidité des cancers pédiatriques. Elle est co-responsable de l'axe de recherche Génétique médicale et Génomique à l'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill.



14h00 à 15h00

## PHARMACOGÉNÉTIQUE DE LA LEUCÉMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGÜE

Conférencière : Maja Krajinovic, MD, PhD  
Chercheure, Centre de recherche, CHU Sainte-Justine  
Professeure titulaire, Université de Montréal

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est le cancer le plus fréquent chez l'enfant dont le traitement, malgré une amélioration du taux de survie, est associé avec la résistance au traitement et avec les effets secondaires des médicaments. La pharmacogénétique a pour but d'établir le lien entre cette variabilité interindividuelle dans la réponse thérapeutique et les facteurs génétiques (polymorphismes) permettant de développer un traitement ajusté aux individus. La présentation donnera un survol de nos études pharmacogénétiques sur plusieurs agents de chimiothérapie utilisés lors du traitement de LLA portant sur les polymorphismes dans des gènes contrôlant les effets des médicaments.

Aperçu de carrière :

Dre Maja Krajinovic a obtenu son diplôme en médecine à l'Université de Belgrade. Elle est titulaire d'une maîtrise en génétique humaine et d'un doctorat en biologie moléculaire. Elle a suivi sa formation postdoctorale dans le domaine de génétique humaine et génétique du cancer (Centre de génie génétique et biotechnologie, Trieste, Italie et Centre de recherche, CHU Sainte-Justine). Elle est actuellement chercheure au Centre de recherche de CHU Sainte-Justine et professeure titulaire au département de pédiatrie et de pharmacologie à l'Université de Montréal. Maja Krajinovic s'intéresse particulièrement à la pharmacogénétique des maladies pédiatriques, surtout à la leucémie lymphoblastique aiguë et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, pour l'établissement d'un traitement personnalisé et ajusté à la génétique du patient.



15h00 à 16h00

**LE RÔLE DE L'ÉVALUATION GÉNÉTIQUE  
CHEZ LES ENFANTS AVEC CANCERS PÉDIATRIQUES :  
IMPACTS SUR LA PRISE EN CHARGE  
ET LA SURVEILLANCE À LONG TERME**

Conférenciers :

- Anne-Marie Laberge, MD, MPH, PhD, FRCPC Génétique médicale
  - Jean-François Soucy, MD, FRCPC Génétique médicale, CCMG génétique moléculaire
- Dr Anne-Marie Laberge et Dr Jean-François Soucy ont commencé à offrir un service de consultation en oncogénétique pédiatrique au CHU Sainte-Justine en 2011.

Nous présenterons le rôle du médecin généticien et de l'évaluation génétique dans les cas de cancers pédiatriques. En particulier, nous présenterons les conditions héréditaires les plus fréquentes entraînant une prédispositions génétique au développement de tumeurs chez les enfants. Nous discuterons des éléments suggérant une telle condition chez un patient donné et des indications de procéder à un test génétique. Finalement, nous discuterons des impacts potentiels d'un diagnostic d'une forme génétique de prédisposition au cancer sur la prise en charge et le suivi à long terme des enfants et de leurs familles.

Aperçu de carrière :

Dre Laberge a complété une résidence en génétique médicale au CHU Sainte-Justine en 2003. Elle a ensuite complété une maîtrise en santé publique (MPH), puis un PhD interdisciplinaire en santé publique appliquée à la génétique à University of Washington en 2008. Elle est de retour au CHU Sainte-Justine depuis 2008 où elle pratique comme médecin généticien. Elle est boursière du FRQS et son programme de recherche est financé par les IRSC et porte sur l'utilisation des tests et autres service génétiques dans la pratique clinique et leur impact sur la prise en charge des patients. Elle s'intéresse particulièrement aux programmes de dépistage de maladies génétiques.

Dr Jean-François Soucy est professeur adjoint de clinique au Département de Pédiatrie de l'Université de Montréal et médecin-généticien au CHU Sainte-Justine depuis 2010. Il co-dirige la section de génétique du Laboratoire de diagnostic moléculaire et est le médecin responsable de la clinique d'oncogénétique pour le Service de génétique médicale, avec Dre Anne-Marie Laberge.



16h00 à 17h00

## LA LEUCÉMIE À L'ÈRE DE LA GÉNOMIQUE

Conférencier : Daniel Sinnett PhD, professeur, Département de pédiatrie,  
Université de Montréal  
Titulaire de la chaire de recherche François-Karl-Viau  
en oncogénomique pédiatrique  
Directeur exécutif, Centre de recherche, CHU Sainte-Justine

### Pertinence de la génomique de la santé de l'enfant

Ces quinze dernières années, des avancées prodigieuses ont été accomplies dans le domaine de la génomique, notamment le décryptage des génomes de nombreuses espèces et le développement de nouvelles technologies. Les progrès spectaculaires de la recherche en génomique ouvrent la voie à une médecine adaptée en fonction du profil génétique du patient afin d'apporter une réponse thérapeutique ciblée à ses problèmes de santé. Nous voulons préparer la médecine de demain qui sera une médecine individualisée. Les nouvelles technologies génomiques modifient notre façon d'analyser les maladies, allant d'un gène et d'un patient jusqu'à l'analyse des génomes entiers réalisée à l'échelle de la population. Ces technologies transforment notre façon de faire de la recherche en génétique et en génomique et risquent d'avoir une incidence phénoménale sur l'amélioration de notre compréhension des déterminants de la santé des enfants.

La prochaine étape est l'intégration des connaissances et leurs conséquences sur les maladies et la thérapie, un domaine appelé la génomique médicale. Les maladies de l'enfant (et de l'adolescent) qui touchent un faible pourcentage de la population ont souvent été ignorées dans le cadre des grandes initiatives génomiques souvent monopolisées par le milieu adulte.

Or, un enfant ne peut être considéré comme un « petit adulte ». Toute tentative de traiter les maladies pédiatriques avec une thérapie destinée aux adultes est loin d'être simple et risque de provoquer des effets secondaires dangereux et inattendus.



### Les déterminants génomiques de la leucémie

La leucémie lymphoblastique aiguë est la forme la plus fréquente de cancer chez les enfants (25% de tous les cancers pédiatriques). Malgré un taux de guérison élevé, il reste que la résistance aux traitements est la cause principale des décès.

De plus, les effets secondaires tardifs et/ou chroniques sur la santé des survivants démontrent la nécessité de développer de nouvelles thérapies et des approches personnalisées. Afin de réduire le fardeau de cette maladie non seulement sur les enfants et leurs familles mais aussi sur le système de santé, il est nécessaire de comprendre en profondeur les déterminants génomiques de cette maladie et de sa résistance aux traitements. Notre programme de recherche vise à identifier les bases moléculaires de la leucémie de l'enfant, à définir le potentiel de résistance aux traitements à court et long termes selon les profils génétiques, à définir les effets secondaires des traitements et à élaborer des interventions thérapeutiques personnalisées, ciblées.

L'application de la génomique dans l'identification des facteurs de risque de la leucémie, dans l'élaboration d'outils de dépistage diagnostique servant à identifier les jeunes à risque et dans le développement de traitements efficaces représente une occasion à saisir. Une telle recherche en oncogénomique représente une opportunité unique d'amélioration de la santé des enfants, car elle nous permettra de potentialiser, d'optimiser nos travaux et d'accélérer le transfert des connaissances du laboratoire au chevet du patient<sup>1</sup>.

L'intégration des données génomiques et cliniques permettra d'atteindre les objectifs suivants. 1) Identifier la base moléculaire de la leucémie; 2) définir la base d'une susceptibilité à des toxicités thérapeutiques à mi- et long terme de façon à diminuer la morbidité des traitements à long terme; 3) élaborer de nouvelles interventions thérapeutiques.

Grâce à des traitements personnalisés, donc mieux adaptés à chacun des cas, en fonction de sa spécificité moléculaire, les traitements seront plus efficaces, les chances de guérison meilleures, les incidences d'effets secondaires moindres et nous pouvons espérer réduire l'impact sur les coûts de la santé à plus long terme!

---

<sup>1</sup> L'effacement du fossé entre recherche fondamentale et clinique est à la base de la "recherche translationnelle", qui se développe rapidement grâce aux progrès récents en matière de biologie moléculaire et de la génomique. Cette approche consiste à regrouper et faire coopérer des spécialistes de toutes les étapes du processus - de l'éprouvette au lit d'hôpital - en veillant à ce que l'information circule dans les deux sens : du fondamental vers l'appliqué et de l'appliqué au fondamental, pour créer une véritable synergie.



### Aperçu de carrière :

Après avoir terminé en 1991 ses études doctorales au Département de biochimie de l'Université de Montréal, Dr Sinnett a effectué un stage postdoctoral à l'Université Harvard (Département de génétique du Children's Hospital). À son retour à Montréal en 1994, il fut rapidement recruté au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine où il s'est aussitôt mis à l'œuvre au Service d'hématologie-oncologie afin de créer un groupe de recherche en génétique de la leucémie de l'enfant. Au sein de cette équipe qui compte actuellement quelque 25 personnes, Dr Sinnett a développé divers projets portant sur les déterminants génétiques de la leucémie de l'enfant, mettant à profit l'expertise de scientifiques exerçant dans diverses disciplines.

Il est devenu en 2002 le premier titulaire de la Chaire de recherche François-Karl Viau en oncogénomique pédiatrique, la seule chaire de ce type en Amérique du Nord et est directeur exécutif au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Chef de l'axe stratégique « maladies immunitaires, virales et cancers ». L'ensemble des activités de Dr Sinnett est à l'origine d'infrastructures uniques, de biobanques et de bases de données visant la leucémie de l'enfant. Cet environnement soutient un programme de recherche très compétitif dans le domaine de l'oncogénétique où Dr Sinnett s'est imposé comme un leader international.

À l'Université de Montréal, il cumule plusieurs charges professorales : outre le Département de pédiatrie, il est professeur affilié en biochimie ainsi qu'aux programmes de biologie moléculaire et de bioinformatique.