

Thérapies géniques à base de CSH, prévisions concernant les avancées dans le domaine des cellules souches et passion pour la cuisine : entretien avec Murtaza S. Nagree, lauréat du prix Drew Lyall 2023

*Questions et réponses avec le lauréat du prix Drew Lyall
Murtaza S. Nagree, Réseau universitaire de santé*

Murtaza S. Nagree, Ph. D., est chercheur postdoctoral au laboratoire John Dick du Réseau universitaire de santé. Il a fait ses études de doctorat à l'Université de Toronto. Sa thèse visait à étudier de nouvelles méthodes géniques pour traiter les troubles du stockage lysosomal. Ses recherches ont donné naissance à de nouvelles plateformes de thérapies géniques et à des outils d'évaluation de l'efficacité des traitements.

Il a remporté le prix d'excellence Drew Lyall 2023 en tant qu'auteur principal du résumé le mieux classé du concours de résumés TMM2023, [A hematopoietic stem cell subset that retains memory of prior inflammatory stress accumulates in aging and clonal hematopoiesis](#) (Un sous-ensemble de cellules souches hématopoïétiques, qui conserve la mémoire des épisodes antérieurs d'inflammation, s'accumule dans l'hématopoïèse vieillissante et clonale).

Joanna Valsamis, directrice de la mobilisation des connaissances au RCS, a eu la chance de discuter avec M. Nagree, qui a lui a parlé de ses travaux et de son parcours professionnel et relaté quelques anecdotes personnelles.

Félicitations, M. Nagree pour votre prix Drew Lyall et merci d'avoir pris le temps de discuter avec nous! Pour commencer, parlez-nous un peu de votre domaine de recherche.

Dans le cadre de mes recherches doctorales, je cherchais principalement à améliorer les traitements à base de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Je voulais aussi compléter ce travail en tentant de comprendre le fonctionnement des CSH et j'ai pour cela rejoint le laboratoire de John Dick. Stephanie Xie, Andy Zeng et moi-même avons pu commencer à comprendre comment les CSH parviennent à résister à une vie entière d'agressions, telles que les infections et les épisodes d'inflammation.



Ayant la possibilité de transplanter du sang humain dans des souris, nous avons créé un modèle qui nous a permis d'observer que les CSH humaines réagissent directement aux signaux inflammatoires, ce qui entraîne subséquemment une transformation épigénétique et transcriptionnelle programmée d'une partie des cellules souches sanguines les plus primitives. Nous avons observé ce phénomène lorsque, grâce à une technique de pointe, les multi-omiques, est apparue une population distincte de cellules, que nous avons alors appelé les «étranges CSH».



Chose surprenante, cette nouvelle population possède des propriétés moléculaires qui ressemblent beaucoup à celles des cellules T à mémoire. Le programme génétique régissant ces CSH à mémoire inflammatoire (CSH-Mi) est plus enrichi chez les individus qui vieillissent, et plus encore lorsque le donneur présente une hématopoïèse clonale. Nous sommes maintenant en train de passer au crible les marqueurs de surface des cellules pour séparer prospectivement les CSH-Mi des CSH conventionnelles afin d'évaluer leurs propriétés biologiques et de confirmer une partie de ce que nous laissions soupçonner nos résultats *in silico*. Nous pourrions tirer parti d'un tel marqueur et de nos connaissances sur les CSH-Mi pour affiner les pratiques cliniques de greffe et ainsi améliorer les résultats des thérapies géniques *ex vivo* basées sur les CSH.

Concernant le travail en laboratoire ou tout autre aspect de la vie, quel serait le meilleur conseil que l'on vous ait jamais donné?

Ne jamais abandonner, continuer d'avancer, persévérer et autres variantes de ce principe. J'ai eu la chance de pouvoir compter sur un réseau de soutien extraordinaire, notamment mes parents, mes professeurs et mes mentors, mon épouse, mes beaux-parents et l'ensemble de ma communauté. Aujourd'hui, mes enfants m'inspirent la patience et m'incitent à continuer d'avancer même lorsque je ne vois pas la lumière, et j'espère transmettre les mêmes vertus aux élèves que j'ai la chance de côtoyer. Et puis il y a le conseil « N'oublie pas de manger! » – que m'a souvent répété ma chère épouse, sans laquelle je ne serais pas en très bonne santé.



Selon vous, quelle a été l'avancée la plus importante de la dernière décennie dans le domaine des sciences de la vie ou de la biomédecine?

Je dirais la manipulation du génome, en raison des efforts accrus qui ont récemment été dirigés vers elle après que nos prédécesseurs ont révélé ses possibilités et ses applications théoriques. Les progrès réalisés grâce à la conjonction de la concurrence industrielle et universitaire, des besoins en matière de soins de santé et des plaidoyers faits pour satisfaire à ces besoins, notamment les pressions exercées par les patients et leurs organisations, sont tout simplement stupéfiants. Je me souviens qu'au début de ma carrière scientifique, j'essayais de comprendre comment utiliser la recombinaison homologue pour résoudre certains problèmes médicaux. Aujourd'hui, des groupes réputés ont montré qu'il était possible de corriger des altérations génomiques dans un type de cellule particulier et rare à l'aide d'une particule injectable!

De nombreux scientifiques vous inspirent sans doute. Il peut s'agir d'une personne que vous connaissez personnellement ou d'une personnalité scientifique célèbre de l'histoire. Si vous deviez choisir un ou une scientifique, quel nom vous viendrait en tête et pourquoi?

Ma réponse à cette question a toujours été le Dr Jonas Salk, l'inventeur du vaccin contre la polio. Bien que je puisse certainement comprendre (et peut-être sympathiser avec) le ressentiment engendré chez certains par son point de vue sur le brevetage de la biotechnologie, ses travaux ont sauvé d'innombrables vies, en particulier dans les pays pauvres. J'admire le dévouement avec lequel il a consacré sa vie à ses patients et à ses travaux scientifiques. Je pourrais nommer quelques autres personnes aux idéologies similaires, parmi lesquelles certaines ont des liens très étroits avec le domaine des cellules souches. Je pense aussi à John Dick – je ne prends pas à la légère le privilège que j'ai de travailler dans son laboratoire.





Quelle a été votre plus grande erreur (personnelle ou professionnelle) qui s'est par la suite révélée positive?

Deux histoires me viennent à l'esprit, l'une qui remonte à mes études de doctorat et l'autre qui est plus récente. J'avais décidé de sauter certaines étapes/tests lors de la création d'un modèle de souris, ce qui m'avait fait paniquer à l'époque, lorsque j'ai constaté que j'avais perdu le phénotype présent dans la souche d'origine. Mais avec un peu de patience et une certaine dose d'obstination, j'ai finalement compris que le phénotype initial s'était tout simplement transformé en un autre. J'avais accidentellement créé un modèle murin d'une autre maladie extrêmement rare et j'ai dû passer quelques années de plus ensuite à générer mes contrôles originaux pour démontrer pourquoi cela s'était produit.

Plus récemment, un manque de diligence bioinformatique et l'empressement à commencer à travailler en laboratoire humide nous ont conduit à examiner une protéine de surface cellulaire que nous pensions être le candidat le plus prometteur pour le marquage des CSH-Mi. Il s'avère que cette protéine joue probablement un tout autre rôle dans la détection et peut-être la modulation de la réponse des CSH à l'inflammation pendant l'activation mitogénique. Nous aurions manqué l'occasion d'examiner plus à fond cette protéine si nous avions été plus prudents!

Il y a toujours une innovation ou une autre à l'horizon. Si vous vous laissez aller à la spéculation, vers où nous amèneraient les cellules souches dans les 5, 10 et 20 prochaines années?

Dans 5 ans : la possibilité d'éditer in vivo les compartiments des cellules souches pour corriger les tissus qui peuvent se régénérer et/ou celle de manipuler de manière transitoire ces cellules pour les stimuler à contribuer à la réparation des tissus, lorsque faisable. Au moins un produit de ce genre est actuellement au stade de l'essai clinique.

Dans 10 ans : des organes greffables disponibles sur le marché ou fabriqués sur mesure! J'espère qu'il y en aura au moins un, mais j'imaginai il y a dix ans que nous en serions déjà là aujourd'hui...

Dans 20 ans : une coopération sans précédent entre les secteurs universitaire et biotechnologique, suivie de l'atteinte de l'immortalité en santé (ou un stade aussi proche que possible de ce but), par choix, bien sûr :).

Mais plus sérieusement, la tendance qui peut être observée par quelqu'un de l'extérieur est que de nombreuses nouvelles technologies sont appliquées à des problèmes plus uniques, afin d'éviter une concurrence directe des intérêts. C'est le secteur des biotechnologies qui en profitera le plus, pour des raisons peut-être évidentes. À terme, notre secteur devra prendre du recul, demander à nos gouvernements d'investir en nous, exiger que les technologies soient comparées, trouver le moyen de travailler tous ensemble, choisir les meilleures technologies et concentrer nos efforts sur ces dernières. Mais il s'agit là d'un vœu pieux (et peut-être naïf).



Parlez-nous d'une chose que vous faites en dehors du laboratoire, pendant vos temps libres. Y a-t-il quelque chose que vous regardez ou lisez et que vous pourriez nous recommander, ou un autre passe-temps qui vous occupe?

J'adore cuisiner. J'aime souvent juxtaposer des saveurs très variées et je passe généralement beaucoup de temps à perfectionner certains mets en suivant mes goûts. Actuellement, j'expérimente beaucoup avec la technique du sous-vide, qui permet d'obtenir des saveurs et des textures amusantes!

Ce que je vais vous suggérer pourrait paraître un peu inhabituel, mais j'adore l'ouvrage de fanfiction Harry Potter et les méthodes de la rationalité. Il possède sa propre communauté d'adeptes et propose une description contextuelle des principes scientifiques les plus fondamentaux, dont beaucoup ne sont tout simplement jamais enseignés.