



Actualités du Réseau

Ingénierie de la résilience : une conversation avec Brandon Murareanu, doctorat et lauréat du prix Drew Lyall 2025



Entrevue avec le lauréat du prix Drew Lyall
Brandon Murareanu, doctorant,
Université de Toronto

Brandon Murareanu mène ses recherches de doctorat au laboratoire de Stephanie Protze, à l'Université de Toronto. Il a obtenu son baccalauréat en génétique moléculaire et microbiologie à l'Université de Toronto en 2021, où il a étudié au laboratoire d'Aaron Reinke les interactions hôte-pathogène et l'évolution des pathogènes.

Motivé par un intérêt général pour le développement de nouvelles stratégies et Hplateformes de bio-ingénierie pour les thérapies

cellulaires et géniques, Brandon a intégré en 2022 le laboratoire Protze pour travailler sur un projet de résistance à l'ischémie. Son engagement et ses travaux novateurs lui ont déjà valu une marque de reconnaissance : il a été nommé lauréat du prix d'excellence Drew Lyall 2025 en tant qu'auteur principal du résumé le mieux classé au concours des Réunions TMM2025, pour sa recherche intitulée *Breaking through ENGRAFTment barriers with cell therapy functional genomics (Résoudre, grâce à la génomique fonctionnelle, le problème de la prise de la greffe dans les thérapies cellulaires)*.

Joanna Valsamis, directrice de la mobilisation des connaissances au RCS, a récemment rencontré Brandon pour en savoir plus sur ses recherches, ses sources d'inspiration et sa vie en dehors du laboratoire.



Félicitations pour votre prix d'excellence Drew Lyall 2025! Pour commencer, pouvez-vous nous parler un peu de votre domaine de recherche et de ce qui vous passionne le plus dans votre travail?

Mon travail vise à exploiter la génomique fonctionnelle pour surmonter les obstacles que nous rencontrons avec les thérapies cellulaires. L'un des plus urgents est le problème de la prise des greffons. Ce qu'il faut savoir c'est que plus de 90 % des cellules greffées meurent rapidement et ne parviennent pas à prendre en raison de ce qu'on appelle le stress lié à la greffe. Cela limite considérablement l'utilisation des thérapies cellulaires cardiaques. Pour vous fournir un exemple, des milliards de nouveaux cardiomyocytes sont nécessaires pour régénérer un cœur humain après un infarctus du myocarde. Si l'on considère l'objectif visé, à savoir fournir de nouvelles cellules humaines à un patient humain, il n'est peut-être pas surprenant que nous continuions à nous heurter à de tels obstacles, compte tenu du peu que nous savons sur les cellules humaines. Nous avons séquencé d'innombrables génomes et transcriptomes humains, mais nous ne savons toujours pas ce que font approximativement un tiers de nos gènes. La plupart des recherches se concentrent également sur seulement environ 10 % des gènes. Dans cette optique, en utilisant le cœur comme matière à découverte, nous avons entrepris de cribler systématiquement tous les gènes codants des protéines humaines afin de déterminer leur rôle dans le problème de la prise des cellules greffées. Nous procédons de plusieurs manières, à la fois au moyen de cribles CRISPR in vivo ciblés et de la méta-analyse des transcriptomes des greffons cellulaires. L'aspect passionnant, c'est d'obtenir des résultats prometteurs auxquels personne n'aurait songé en consultant simplement la littérature scientifique. Le défi consiste toutefois à trouver l'aiguille dans la botte de foin, ou la solution clé qui résoudra réellement le problème. Mais il nous reste encore du travail à faire avant que nos découvertes se traduisent en améliorations mesurables.

Au laboratoire ou ailleurs, quel est le meilleur conseil que vous ayez jamais reçu et comment a-t-il influencé votre parcours?

Il y en a eu certainement plusieurs, mais je pense que celui qui m'a le plus marqué est « rien n'est permanent », un conseil qui m'a récemment été donné par un de mes amis. Il est très facile de se laisser happer par notre propre vie. Je pense que nous aimons pour la plupart penser à nos plus grandes réalisations pour nous sentir bien, ou nous attarder à nos propres souffrances pour justifier nos états d'âme. Et bien que ces aspects soient importants dans la vie d'un être humain, je pense que le plus important est de continuer à avancer. Il y a des limites à ce que nous pouvons apprendre en réfléchissant au passé ou au présent, qu'ils soient bons ou mauvais. À un certain moment, nous devons nous mettre dans des situations inconnues et inconfortables pour vraiment progresser en tant que scientifiques et en tant qu'êtres humains. Savoir que rien de ce que nous faisons n'est permanent m'aide à le faire.

En repensant à la dernière décennie, quelle serait selon vous la percée la plus importante qui ait été réalisée dans le domaine des sciences de la vie ou de la biomédecine?

Je dirais que c'est la révolution du séquençage, mais cela remonte à un peu plus d'une décennie. Néanmoins, le séquençage de nouvelle génération est la principale raison pour laquelle nous sommes en mesure d'étudier la plupart des aspects de la biologie qui nous intéressent aujourd'hui. Comme avancée plus récente, je dirais que ce serait la révolution de l'ingénierie des protéines, pour laquelle le prix Nobel de chimie a été décerné en 2024. Alors que le séquençage de nouvelle génération nous donne une capacité quasi illimitée d'examiner les cellules et leur ensemble de gènes naturels, l'ingénierie des protéines nous offre la capacité quasi illimitée de créer une biologie entièrement nouvelle. Les meilleures solutions aux problèmes biomédicaux de longue date ne se trouvent peut-être pas dans le génome humain, ni dans aucun autre génome naturel, mais plutôt dans le domaine inexploré des gènes et des protéines de synthèse. Je suis peut-être un peu trop enthousiaste à ce sujet, mais je suis vraiment impatient de voir jusqu'où l'ingénierie des protéines pourra nous mener dans les décennies à venir.

Chaque scientifique a des modèles. Si vous deviez choisir une personne, laquelle serait votre plus grande source d'inspiration scientifique, et pourquoi?

D'un point de vue historique, ce serait Ignaz Semmelweis. Cependant, je ne pense pas que « source d'inspiration » soit tout à fait le mot juste dans ce cas, puisque son histoire relève davantage de la tragédie. Semmelweis a fourni les premières preuves de la théorie des germes pathogènes en démontrant que le lavage obligatoire des mains réduisait considérablement l'incidence de la fièvre puerpérale dans les cliniques obstétriques. Beaucoup ont rejeté ses preuves et se sont moqués de lui, ce qui l'aurait semble-t-il poussé vers une dépression nerveuse et l'aurait conduit à être institutionnalisé. Je repense souvent à cette histoire, surtout lorsque j'ai l'impression de ne pas être pris au sérieux – un sentiment certainement partagé par les étudiants, les postdoctorants et les chercheurs principaux. La vie de Semmelweis me rappelle que la quête du savoir est difficile. Même les scientifiques les plus curieux sont des êtres humains susceptibles de souffrir, et ils méritent toujours notre compassion. La critique est une partie nécessaire de la science, qu'elle soit méritée ou non. Des années après la mort de Semmelweis, il a été réhabilité. Les données finiront toujours par s'imposer et parler d'elles-mêmes, même si cela prend souvent plus de temps que prévu. Je fais de mon mieux pour rester fidèle à l'esprit scientifique de Semmelweis, tout en tenant d'éviter son sort, tant pour mon propre bien que pour celui des gens qui m'entourent.

Les erreurs peuvent souvent être de puissants instruments d'apprentissage. Quelle erreur, personnelle ou professionnelle, a finalement eu un résultat positif pour vous?

Une de mes erreurs a été de me lancer dans le monde des cribles CRISPR in vivo sans avoir de solides bases dans le domaine, c'est-à-dire d'essayer de courir avant de savoir marcher. Il y a une raison pour laquelle les cribles in vitro sont plus courants : c'est parce que les défis naturels de la génomique fonctionnelle sont amplifiés in vivo, en partie à cause du problème des greffes que nous essayons de résoudre. Ce n'est pas très agréable d'observer les données tirées de ses expériences et de constater qu'elles ne sont pas aussi nettes que prévu. Mais je ne pense pas que quiconque puisse se qualifier d'expert si ses expériences ont parfaitement fonctionné dès le premier essai. Comme nous avons dû affiner presque tous les aspects de notre filière de recherche, depuis la différenciation des cardiomyocytes jusqu'à l'édition CRISPR et à l'identification des résultats positifs, nous avons appris beaucoup plus que si tout avait fonctionné comme prévu ou si nous avions abandonné. Il aurait donc été plus facile de commencer par une question in vitro, mais il a sans doute été préférable pour notre compréhension de passer directement à l'in vivo. Grâce à cette expérience, nous avons appris comment améliorer la méthode, comment identifier les résultats positifs avec plus de certitude et comment pallier les lacunes de nos données de criblage à l'aide d'une méthode totalement différente. Tout cela constitue à mes yeux des aboutissements favorables.

La science des cellules souches progresse rapidement. À titre spéculatif, où selon vous en sera ce domaine dans les 5, 10 ou même 20 prochaines années?

C'est peut-être audacieux de ma part, mais je pense que les bases de données à l'échelle des biobanques constitueront bientôt le cœur des découvertes scientifiques, tant pour le domaine des cellules souches que pour la plupart des branches des sciences de la vie. En continuant de recueillir et d'archiver davantage de données de séquençage, le pouvoir de découverte de ces archives pourrait à terme éclipser celui de n'importe quelle expérience de laboratoire. Cela ne signifie pas que je minimise l'importance des laboratoires, en particulier pour ce qui est de la validation ciblée, mais je pense simplement qu'il y a énormément à découvrir en examinant la montagne de données de séquençage qui existe et qui va croître de manière exponentielle dans le futur. Les informations stockées dans ces ensembles de données à fort contenu ne sont presque jamais exploitées à leur plein potentiel, et je pense que la prochaine génération de chercheurs commence à s'en rendre compte. Je crois que de nombreuses questions ouvertes ou des controverses apparentes pourraient être résolues par une analyse comparative de ces données. À titre d'exemple, des centaines de transcriptomes ont été recensés dans la littérature pour plusieurs modèles de maladies basés sur des cellules souches, et si nous voulions comprendre quel modèle est le « meilleur » pour une maladie donnée, la comparaison de tous ces transcriptomes à une norme pourrait potentiellement répondre à cette question. Toute base de données présentera également une variabilité naturelle en fonction de la lignée cellulaire, de l'échantillon du patient et du moment de prélèvement, et cette variabilité pourrait être exploitée pour comprendre les mécanismes de la maladie et identifier

de nouvelles cibles thérapeutiques. Le plus intéressant, c'est que nous n'avons même pas besoin de nous lever de notre bureau pour y arriver : l'expérience a déjà été réalisée pour nous par la population, et répétée des centaines de fois, ce qui est plus probant que tout ce que la plupart des laboratoires ou instituts pourraient produire seuls.

En dehors du laboratoire, qu'est-ce qui vous aide à vous ressourcer? Qu'il s'agisse d'un passe-temps, d'un livre, d'une émission ou d'autre chose, qu'appréciez-vous particulièrement ces derniers temps?

J'ai toujours aimé l'écriture créative, car elle me permet de canaliser mon flux incessant de pensées. Il n'y a rien de plus satisfaisant que de trouver la manière la plus convaincante d'exprimer une idée, ce qui est finalement l'essence même de la création d'un bon récit. J'apprécie particulièrement le genre de la high fantasy : créer des histoires et des rebondissements autour de personnages fictifs vivant dans des mondes magiques m'apporte une grande sérénité, même si aucune de mes œuvres fantastiques n'a encore vu le jour. Les livres, les séries télévisées, les films ou les jeux vidéo de ce genre comblent également cette envie, ce qui explique probablement pourquoi je me replonge chaque année dans la série du Seigneur des anneaux. Ce que je préfère dans les univers fantastiques, ce sont les mondes physiques eux-mêmes qui y sont dépeints, qui coïncident avec ma passion pour la géographie et les cartes. Le jour où j'ai découvert Google Earth reste l'un des plus beaux jours de ma vie. Sinon, je suis également cuisinier à temps partiel et goûteur à temps plein. J'aime cuisiner de bons petits plats, mais j'avoue que je suis avant tout un grand mangeur. L'un des meilleurs aspects de la vie à Toronto est la nourriture qu'on peut y trouver. Grâce à ma famille et à mes amis, j'ai la chance d'avoir pu savourer une grande partie de la cuisine multiculturelle qu'offre Toronto, même si, malheureusement, je ne pourrai jamais tout essayer. En ce moment, je cours les sandwiches. Il y a une épicerie fine sur Elm Street dont je suis accro, et en plus, elle est située très près du laboratoire où je travaille.