

Recherches sur la biologie osseuse à l'Université de Western Ontario : synergie efficace entre des scientifiques en médecine et médecine dentaire*

S. Jeffrey Dixon, DDS, PhD; Graeme K. Hunter, PhD

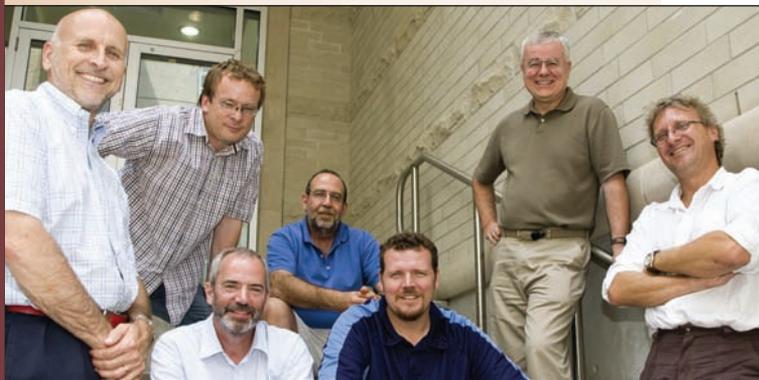
Depuis 20 ans, l'École de médecine dentaire de l'Université de Western Ontario encourage le développement de la recherche sur la santé buccodentaire. Des dentistes se sont associés à des collègues des domaines de la médecine et des sciences biomédicales fondamentales pour mettre sur pied le Groupe des IRSC sur le développement et le remodelage osseux (ill. 1), un groupe de recherche de calibre mondial sur la biologie osseuse, afin d'étudier les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent la formation, la destruction et l'ingénierie tissulaire des os, des dents, du cartilage et des tissus conjonctifs mous. Les connaissances acquises dans le cadre de ces travaux sont cruciales pour la compréhension de la pathogenèse, du diagnostic et du traitement des affections musculo-squelettiques et dentaires comme l'ostéoporose, l'arthrite et la parodontite. Dans cet article, nous passons brièvement en revue l'historique, la situation actuelle et les objectifs futurs du groupe de recherche, en mettant l'accent sur les avantages des équipes multidisciplinaires formées de scientifiques issus des domaines de la médecine et de la médecine dentaire.

Les débuts de la collaboration

En 1987, la Faculté de médecine dentaire qui était alors une faculté distincte a recruté le Dr Jeff Dixon, après avoir obtenu une subvention de développement de 10 ans du Conseil de recherches médicales du Canada. À l'époque, la douleur buccofaciale et les matériaux dentaires étaient les principaux axes de recherche de la Faculté. En collaboration avec le Dr Stephen Sims qui est entré au Département de physiologie la même année, le Dr Dixon a commencé ses travaux sur la biologie des ostéoclastes (ill. 2). Les Drs Sims et Dixon innovèrent en utilisant des techniques unicellulaires pour étudier les ostéoclastes qui interviennent dans l'éruption des dents et le mouvement orthodontique des dents dans les maxillaires, ainsi que dans la destruction des os dans les cas de parodontite et de tumeurs ostéolytiques du squelette¹.

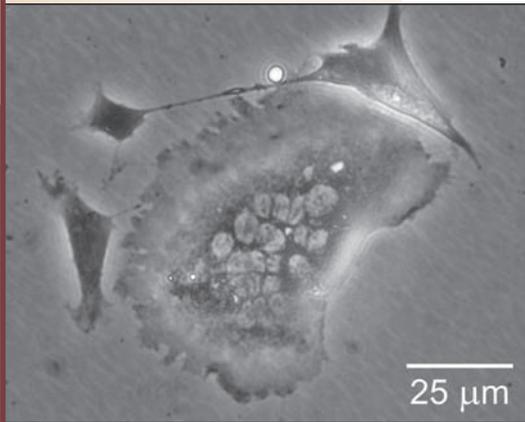
Quelques années plus tard, l'Université obtint des fonds pour la dotation de 2 postes de recherche à temps plein, et la Faculté recruta le Dr Harvey Goldberg de l'Université de Toronto et le Dr Graeme Hunter de l'Université de l'Alberta. Les Drs Goldberg et Hunter ont eux aussi rapidement établi une collaboration fructueuse qui a mené à une importante découverte, à savoir que la sialoprotéine osseuse – cette protéine présente dans les os, la dentine, le ciment et le cartilage calcifié – provoque la nucléation des cristaux d'hydroxyapatite². Ces chercheurs ont aussi découvert que l'ostéopontine inhibe la formation d'hydroxyapatite dans les tissus mous³.

En 1992, l'Université pouvait désormais compter sur une masse critique de recherche. C'est alors que les Drs Dixon, Goldberg, Hunter et Sims créèrent le Groupe de biologie osseuse, qui est devenu réputé pour



III. 1 : Chercheurs principaux du Groupe des IRSC sur le développement et le remodelage osseux en 2008. De gauche à droite : Les Drs Stephen Sims, Andrew Leask, Graeme Hunter, Harvey Goldberg, Doug Hamilton, Jeff Dixon et Frank Beier.

*Cet article est dédié à la mémoire de la Dre Suzanne M. Bernier, décédée en 2007.



III. 2 : Ostéoclaste unique (grosse cellule) isolé de la moelle osseuse d'un rat nouveau-né et visualisé par microscopie à contraste de phase; cet ostéoclaste contient environ 20 noyaux et présente de larges lamellipodes qui servent au déplacement de la cellule. Les Drs Sims et Dixon cherchent à comprendre la régulation des ostéoclastes et à mettre au point de nouvelles méthodes pour inhiber la destruction des os dans les cas de parodontite et de polyarthrite rhumatoïde.

la rigueur et le caractère prioritaire de ses recherches. Grâce à des fonds supplémentaires, la Faculté de médecine dentaire a pu embaucher un spécialiste en biologie moléculaire, le Dr Michael Underhill de l'Université Duke, qui a mis en place un rigoureux programme de recherche sur les mécanismes génétiques qui sont à la base du développement du squelette. Les recherches sur l'appareil locomoteur ont connu un nouvel essor en 1997 avec l'arrivée de la Dre Suzanne Bernier au Département d'anatomie et de biologie cellulaire, grâce à une bourse de recherche octroyée par la Société d'arthrite à l'issue d'un concours. Avec sa formation postdoctorale à l'Institut national de recherche dentaire des États-Unis, la Dre Bernier a apporté au Groupe une expertise sur le cartilage et sa destruction dans les cas d'arthrite.

Le Groupe de biologie osseuse était devenu une collaboration multidisciplinaire efficace entre des chercheurs des Facultés de médecine dentaire (Drs Dixon, Goldberg, Hunter et Underhill) et de médecine (Drs Sims et Bernier). La fusion de ces facultés en 1998 est venue valider la démarche coopérative de la recherche et a grandement contribué au développement futur du Groupe.

Financement et installations

Plusieurs réalisations importantes ont marqué l'année 2001-2002. Il y a eu d'abord l'arrivée du Dr Frank Beier, qui est entré au Département de physiologie à titre de titulaire de la Chaire de re-

cherche du Canada en santé des muscles et du squelette. Spécialiste de la génomique fonctionnelle des tissus osseux, le Dr Beier avait suivi une formation postdoctorale à l'Université de Calgary.

Puis, les chercheurs ont obtenu une importante subvention des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), qui a permis la mise sur pied du Groupe des IRSC sur le développement et le remodelage osseux. Le Programme de groupes des IRSC finance des équipes de chercheurs canadiens qui mènent des recherches conjointes sur des problèmes de santé critiques et, dans le cas présent, le Programme soutient la formation en recherche et le financement des installations essentielles de l'École de médecine et de médecine dentaire de l'Université.

Il y a eu ensuite le parachèvement des 4 nouveaux laboratoires pour le Groupe des IRSC, situés dans la nouvelle annexe des Sciences dentaires, adjacents aux laboratoires de recherche existants sur la biologie buccale et les biomatériaux. La consolidation du Groupe à l'intérieur des laboratoires de biologie osseuse a contribué à améliorer la collaboration et a créé un milieu exceptionnel pour la formation des futurs scientifiques, tant du milieu universitaire que de l'industrie.

Enfin, le Groupe a présenté une demande de financement qui a été acceptée par la Fondation canadienne pour l'innovation (FCI), en vue de l'instauration d'un programme de recherche intégré sur l'appareil locomoteur. La FCI est une société indépendante créée par le gouvernement du Canada pour renforcer la capacité des universités, des collèges et des hôpitaux du Canada de mener des projets de recherche et de développement technologique de calibre mondial. Grâce à un financement de contrepartie du gouvernement de l'Ontario, de l'Université et de partenaires de l'industrie, cette subvention a permis d'obtenir 2,3 millions de dollars pour la mise en place d'équipements et d'installations de recherche à la fine pointe de la technologie.

Principales réalisations

Donc, au début des années 2000, le Groupe disposait de personnel, d'équipements et d'installations de calibre mondial, et ceci lui a permis de réaliser des progrès scientifiques rapides dans un certain nombre de domaines ayant des applications à la fois en médecine et en médecine dentaire, notamment le développement des os et des cartilages, la biominéralisation ainsi que la destruction des tissus en présence de maladies inflammatoires comme la parodontite.

En collaboration avec les Drs Svetlana Komarova et Alexey Pereverzev, boursiers de recherches postdoctorales, et de l'étudiant de premier cycle

Jonathan Shum, les Drs Dixon et Sims ont résolu le mystère du rôle de l'acidose dans la perte osseuse⁴. Ils ont pour ce faire examiné le rôle d'une protéine – désignée facteur nucléaire des lymphocytes T activés (NFAT) – dans la médiation des effets de l'acide sur les ostéoclastes et ils ont découvert que l'acidose active un récepteur couplé à une protéine G sur les ostéoclastes. La stimulation de ce récepteur entraîne une hausse du taux de calcium cytosolique, ce qui a pour effet d'activer le NFAT et de provoquer une perte osseuse. Ces découvertes ont aidé à élucider les fondements biologiques de plusieurs maladies osseuses, notamment la parodontite, la polyarthrite rhumatoïde et la propagation du cancer dans le sque-

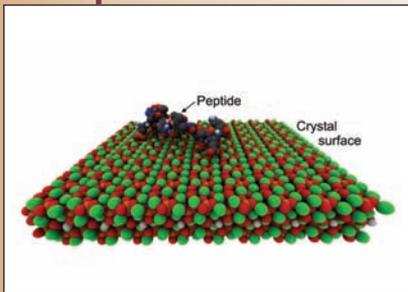
lette, et elles pourraient mener au développement de médicaments qui permettront de réduire la perte osseuse sans perturber le processus normal de remodelage osseux.

En collaboration avec le Dr Mikko Karttunen du Département de mathématiques appliquées et de l'étudiant de cycle supérieur Jason O'Young, les Drs Goldberg et Hunter ont été parmi les premiers à utiliser la dynamique moléculaire pour étudier le processus de biominéralisation. Utilisant des superordinateurs pour simuler les interactions entre les molécules, ces chercheurs ont fait la démonstration que l'ostéopontine qui inhibe la formation de cristaux utilise des groupements carboxylate et phosphate pour former des liaisons électrostatiques avec les ions calcium à la surface des cristaux et bloque ainsi la croissance des cristaux (ill. 3). Utilisée en association avec la microscopie à haute résolution, la dynamique moléculaire⁵ offre d'énormes possibilités pour nous aider à comprendre la biominéralisation physiologique et pathologique, y compris la formation du tartre dentaire et des calculs rénaux.

Le laboratoire du Dr Beier utilise des biopuces et des modèles de souris génétiquement modifiées pour examiner la fonction de gènes particuliers dans le développement du squelette et sa destruction par l'arthrose (ill. 4). En collaboration avec la Dre Bernier, le Dr Beier a découvert qu'il y a dysrégulation du facteur de croissance transformant α (TGF- α) cytokine dans les cas d'arthrose⁶ et a ainsi identifié une cible thérapeutique potentielle pour le traitement des affections articulaires dégénératives.

Changements et croissance

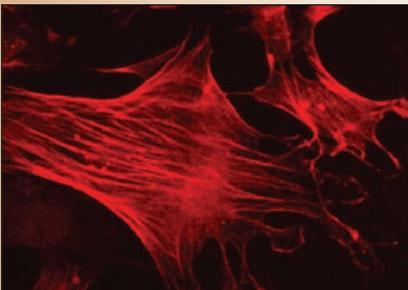
En 2004, le Dr Underhill a accepté un poste à l'Université de la Colombie-Britannique, mais il a continué de faire partie du Groupe des IRSC sur le développement et le remodelage osseux. À l'Université de Western Ontario, il a été remplacé par le Dr Andrew Leask du University College London au Royaume-Uni. Le programme de recherche du Dr Leask porte sur les fibroses – un des plus grands groupes de maladies pour lesquelles il n'existe pas de traitement efficace. La sclérodémie généralisée peut être fatale, en



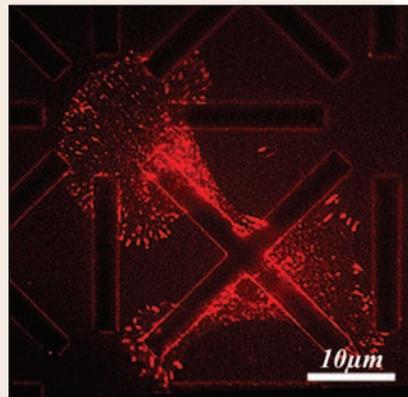
Ill. 3 : Les Drs Goldberg et Hunter étudient l'interaction entre l'ostéopontine et l'hydroxyapatite (composante minérale des dents et des os). Les simulations de la dynamique moléculaire de ce genre fournissent des précisions sur le rôle de cette protéine dans la régulation de la croissance des cristaux.



Ill. 4 : La coloration de ce crâne d'une souris nouveau-née montre les os en rouge et le cartilage en bleu. Le Dr Beier et ses collègues examinent le développement des structures cranio-faciales sur des modèles de souris génétiquement modifiées.



Ill. 5 : Image microscopique de fibroblastes isolés d'une lésion chez un patient atteint de sclérodémie généralisée. Le marquage fluorescent (rouge) révèle l'abondance d'alpha-actine des muscles lisses dans ces cellules – désignées myofibroblastes. Le Dr Leask travaille à la mise au point de nouveaux traitements pour prévenir et traiter la fibrose qui accompagne la sclérodémie généralisée et autres affections connexes.



Ill. 6 : Un ostéoblaste de rat a été mis en culture sur une surface de titane à motif et a été coloré avec un marqueur fluorescent rouge qui révèle les protéines de signalisation activées à l'intérieur de la cellule. Les travaux du Dr Hamilton cherchent à déterminer comment la topographie de la surface régule la cicatrisation des tissus autour des biomatériaux implantés.

provoquant une fibrose du cœur, des reins, des poumons ou des intestins. Cette maladie peut aussi causer une limitation de l'ouverture de la bouche, un reflux gastro-œsophagien et une xérostomie pouvant mener à de graves pathologies buccales⁷. Les fibroblastes des tissus atteints par la sclérodémie généralisée produisent une quantité excessive de protéines de la matrice extracellulaire⁸. Le Dr Leask a fait la démonstration que les fibroblastes de ces lésions expriment la protéine hautement contractile alpha-actine des muscles lisses, d'où leur nom de myofibroblastes (ill. 5). Sous l'effet de l'alpha-actine des muscles lisses, les fibroblastes provoquent une contraction excessive de la matrice extracellulaire qui contribue à la lésion fibreuse. Les recherches du Dr Leask portent à croire que des médicaments qui agiraient sur le facteur de croissance transformant- β et sur les voies de signalisation de l'endothéline pourraient être utiles pour lutter contre cette maladie dévastatrice⁹.

Avant son arrivée à l'Université de Western Ontario, le Dr Leask a travaillé dans le secteur de la biotechnologie où il a acquis une expertise qui aide les autres membres du Groupe à transférer les résultats de leurs recherches fondamentales en des applications pour l'industrie et le secteur clinique.

À sa grande tristesse, le Groupe a perdu un de ses membres fondateurs en 2007, avec le décès de la Dre Bernier qui a succombé à un cancer du sein métastatique. Son décès privera le milieu canadien de la recherche sur l'appareil locomoteur d'un de ses chercheurs les plus prometteurs et d'un mentor qui fut une grande source d'inspiration.

En 2007, le Groupe a recruté le Dr Doug Hamilton, spécialiste de l'ingénierie tissulaire et des biomatériaux, qui a fait des études postdoctorales

avec le Dr Donald Brunette à la Faculté de médecine dentaire de l'Université de la Colombie-Britannique. Les études novatrices du Dr Hamilton examinent les mécanismes par lesquels la topographie de la surface des biomatériaux influence le comportement des cellules hôtes¹⁰ (ill. 6). Ces travaux sont très utiles pour mieux comprendre les réactions des tissus aux implants dentaires et mèneront à la mise au point de traitements de surface qui accéléreront la guérison et amélioreront les résultats cliniques.

Un des futurs objectifs du Groupe est d'améliorer l'application des résultats de ses recherches fondamentales, en collaboration avec des sociétés des secteurs des appareils médicaux et dentaires, des biotechnologies et des produits pharmaceutiques. Le Département de physiologie et de pharmacologie de l'Université a récemment embauché la Dre Cheryle Séguin de l'Hôpital pour enfants malades de Toronto, dont l'expertise dans l'ingénierie des tissus musculo-squelettiques et la biologie des cellules souches¹¹ sera très utile pour l'«ingénierie» de tissus osseux et dentaires. Ces développements technologiques nécessiteront l'utilisation des compétences du Groupe en biologie fondamentale, ainsi que les compétences complémentaires sur les biomatériaux que possèdent d'autres chercheurs en dentisterie, notamment les Drs Amin Rizkalla et Hiran Perinpanayagam (voir les articles dans le présent numéro du *JADC* qui décrivent leurs études en cours).

Situation actuelle

En ce moment, le Groupe est composé de 63 personnes, soit 8 chercheurs principaux, 2 professeurs invités, 6 boursiers de recherches postdoctorales, 20 étudiants de cycle supérieur, 15 stagiaires de recherche de premier cycle et 12 membres du personnel (ill. 7).

Les chercheurs principaux supervisent les projets de recherche qui sont menés par les étudiants de cycle supérieur d'un certain nombre de programmes sur le campus : anatomie et biologie cellulaire, mathématiques appliquées, biochimie, génie biomédical, biologie du développement, orthodontie, physique et physiologie. Le Groupe forme également des étudiants inscrits à des programmes de maîtrise et doctorat et de cliniciens-chercheurs en dentisterie,



III. 7 : Le Groupe des IRSC sur le développement et le remodelage osseux est composé de chercheurs principaux, de professeurs invités, de boursiers de recherches postdoctorales, d'étudiants diplômés, de stagiaires de recherche de premier cycle et de membres du personnel.

en vue de les préparer à de futures carrières universitaires en médecine et médecine dentaire.

Le programme de recherche du Groupe est doté d'un budget annuel total de 2,5 millions de dollars qui provient d'un certain nombre de sources externes, dont les IRSC, la Société de l'arthrite, le Réseau canadien de l'arthrite, le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et les Centres d'excellence de l'Ontario. Les membres du Groupe collaborent également avec plusieurs partenaires des industries des produits pharmaceutiques, de la biotechnologie et des appareils et instruments médicaux et dentaires. La recherche interdisciplinaire intégrée permet au Groupe de réaliser des découvertes majeures et de faire avancer les connaissances d'une manière tout simplement irréalisable pour un chercheur seul. Le Groupe des IRSC sur le développement et le remodelage osseux a transformé l'École de médecine dentaire Schulich de l'Université de Western Ontario en un chef de file dans la recherche sur l'appareil locomoteur et la dentisterie (voir www.cihrskeletal.ca).

Leçons apprises

Quels conseils pourrions-nous donner aux autres écoles de médecine dentaire qui luttent pour établir ou maintenir des groupes de recherche dans un milieu où la concurrence pour l'obtention du financement est très vive? Deux facteurs principaux sont à l'origine du succès des recherches sur les tissus minéralisés menées à l'Université de Western Ontario. Le premier vient de la collaboration qui s'est établie avec les départements de médecine et des sciences biomédicales fondamentales, afin de créer un centre d'excellence dans un domaine d'intérêt commun. Une telle stratégie permet à des facultés de médecine dentaire relativement petites de constituer une masse critique de chercheurs issus de disciplines diverses pour travailler dans un domaine particulier de recherche; elle favorise en outre un partage efficace des ressources et des infrastructures et permet d'exploiter les liens de plus en plus nombreux qui sont faits entre la santé buccodentaire et les maladies systémiques.

Le deuxième facteur vient du solide appui obtenu des dirigeants, tant aux niveaux des départements, des facultés que de l'université toute entière. De fait, le Groupe des IRSC sur le développement et le remodelage osseux n'aurait pu voir le jour sans le soutien des doyens Ralph Brooke, Robert McMurtry et Carol Herbert et des directeurs Stanley Kogon et Harinder Sandhu, qui partageaient notre vision quant à l'importance d'établir une collaboration entre des chercheurs de différentes disciplines et de mettre en commun les compétences et les ressources

de l'Université pour étudier des problèmes complexes, impossibles à résoudre par des chercheurs travaillant seuls. ♦

LES AUTEURS



Le **Dr Dixon** est professeur de physiologie, de pharmacologie et de biologie buccale, directeur du Groupe des IRSC sur le développement et le remodelage osseux, et directeur adjoint de la recherche en dentisterie à l'École de médecine et de médecine dentaire Schulich, Université de Western Ontario, London (Ontario). Courriel : jeff.dixon@schulich.uwo.ca



Le **Dr Hunter** est professeur de biologie buccale et de biochimie et membre du Groupe des IRSC sur le développement et le remodelage osseux à l'École de médecine et de médecine dentaire Schulich, Université de Western Ontario, London (Ontario).

Remerciements: Les auteurs aimeraient remercier Erika Hegedues, gestionnaire des opérations du Groupe des IRSC sur le développement et le remodelage osseux, pour son assistance, ainsi que Jason O'Young, Ryan Gillespie et Nattapon Panupinthu pour leur aide dans la préparation des illustrations.

Références

1. Wiebe SH, Hafezi M, Sandhu HS, Sims SM, Dixon SJ. Osteoclast activation in inflammatory periodontal diseases. *Oral Dis* 1996; 2(2):167-80.
2. Hunter GK, Goldberg HA. Nucleation of hydroxyapatite by bone sialoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(18):8562-5.
3. Hunter GK, Kyle CL, Goldberg HA. Modulation of crystal formation by bone phosphoproteins: structural specificity of the osteopontin-mediated inhibition of hydroxyapatite formation. *Biochem J* 1994; 300(Pt 3):723-8.
4. Komarova SV, Pereverzev A, Shum JW, Sims SM, Dixon SJ. Convergent signaling by acidosis and receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) on the calcium/calciueurin/NFAT pathway in osteoclasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(7):2643-8.
5. Grohe B, O'Young J, Ionescu DA, Lajoie G, Rogers KA, Karttunen M, and others. Control of calcium oxalate crystal growth by face-specific adsorption of an osteopontin phosphopeptide. *J Am Chem Soc* 2007; 129(48):14946-51.
6. Appleton CT, Usmani SE, Bernier SM, Aigner T, Beier F. Transforming growth factor alpha suppression of articular chondrocyte phenotype and Sox9 expression in a rat model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(11):3693-705.
7. Albilal JB, Lam DK, Blanas N, Clokie CM, Sándor GK. Small mouths... big problems? A review of scleroderma and its oral health implications. *J Can Dent Assoc* 2007; 73(9):831-6.
8. Chen Y, Shi-Wen X, van Beek J, Kennedy L, McLeod M, Renzoni EA, and others. Matrix contraction by dermal fibroblasts requires transforming growth factor-beta/activin-linked kinase 5, heparan sulfate-containing proteoglycans, and MEK/ERK: insights into pathological scarring in chronic fibrotic disease. *Am J Pathol* 2005; 167(6):1699-711.
9. Leask A. Targeting the TGFbeta, endothelin-1 and CCN2 axis to combat fibrosis in scleroderma. *Cell Signal* 2008; 20(8):1409-14.
10. Hamilton DW, Brunette DM. The effect of substratum topography on osteoblast adhesion mediated signal transduction and phosphorylation. *Biomaterials* 2007; 28(10):1806-19.
11. Séguin CA, Draper JS, Nagy A, Rossant J. Establishment of endoderm progenitors by SOX transcription factor expression in human embryonic stem cells. *Cell Stem Cell* 2008; 3(2):182-95.