

## **Bilan 2012-2017**

### **Chaire François-Karl-Viau en Oncogénomique pédiatrique**

**Daniel Sinnett, PhD**  
**Professeur Titulaire**  
**Département de pédiatrie,**  
**Université de Montréal.**  
**Chercheur Sénior**  
**Unité de recherche en immuno-hémato-oncologie Charles-Bruneau;**  
**CHU Sainte-Justine;**

**Juin 2017**

## 1. Qualité de la chaire

### ➤ Recherche innovatrice

Le cancer est la première cause de décès (par maladie) chez les enfants, affectant 1 enfant sur 315, soit près de 15 000 enfants en Amérique du nord. Au Québec, environ 290 enfants sont diagnostiqués du cancer chaque année, dont près de 50 % ont moins de 5 ans. C'est plus de 60% des enfants atteints de maladies en hématologie, oncologie et en immunologie du Québec qui sont traités au CHU Sainte-Justine. 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 (plus de 80%), il reste que la résistance aux traitements est la cause principale de décès par maladie chez les enfants. De plus, les effets secondaires tardifs et/ou chronique sur la santé des survivants démontrent la nécessité de développer de nouvelles thérapies et des approches personnalisées. Afin de réduire les effets secondaires de la leucémie et de son traitement, et d'identifier de nouvelles avenues thérapeutiques, il est nécessaire de comprendre en profondeur les déterminants génomiques de cette maladie et de sa résistance aux traitements.

Des avancées prodigieuses ont été accomplies au cours des 20 dernières années dans le domaine de la génomique, notamment le décryptage des génomes de nombreuses espèces et le développement de nouvelles technologies. 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 généralement monopolisées pour le milieu adulte. Or l'approche génomique des maladies pédiatriques se doit d'être spécifique et non calquée sur la génomique de l'adulte.

Dans le cadre du lancement de la chaire, en octobre 2002, nous avons proposé un programme de recherche en oncogénomique pédiatrique qui visait la compréhension des déterminants génétiques et génomiques de la leucémie de l'enfant.

Vous trouverez ci-dessous le **bilan 2012-2017**.

### ➤ **Implantation de programmes de recherche provinciaux, nationaux et internationaux**

Nous avons consolidé notre position en génomique de la leucémie et autres cancers pédiatriques.

#### Niveau Provincial :

- Établissement d'un réseau québécois de recherche sur le cancer de l'enfant et de l'adolescent (programme SIGNATURE)
  - Rôle : leader et directeur scientifique
- Établissement et réalisation d'un programme de thérapie ciblée personnalisée en oncologie pédiatrique (programme TRICEPS)
  - Rôle : leader & directeur scientifique
- Développement et réalisation du projet PETALE sur les séquelles à long terme chez les survivants
  - Rôle : team leader

#### Niveau National :

- Investigateur principal (team leader) de 2 équipes canadiennes de recherche pluridisciplinaire
  - Déterminants génomique de la leucémie de l'enfant (IRSC & Terry Fox Research Institute)
  - Séquelles à long terme chez les survivants de la leucémie de l'enfant (IRSC)
- Co-investigateurs de la subvention de la fondation canadienne de l'innovation RAPIDS sur la thérapie personnalisé en pédiatrie (maladies rares et cancers pédiatriques)
- Co-investigateurs dans le programme pancanadien PROFYLE de médecine de précision en oncologie (enfants, adolescents et jeunes adultes).

#### Niveau international :

- Participation à trois consortiums internationaux s'intéressant à l'étiologie génétique et au traitement de la leucémie de l'enfant.
  - Childhood Leukemia International Consortium (CLIC)
  - International Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Genetics Consortium
  - Core lab génomique pour le DFCI-2016 (essai clinique multicentrique internationale, leucémie lymphoblastique aigue)

#### ➤ **Visibilité et reconnaissance nationale et internationale -**

##### Provincial :

- Directeur, Réseau de médecine génétique appliquée du FRQ-S
- Co-responsable du volet stratégique « next generation genomics » du Réseau de médecine génétique appliquée du FRQ-S.
- Membre, Réseau Cancer du FRQ-S
- Membre, axe recherche de l'Oncopole Québec
- Membre, comité aviseur scientifique de Cartagene.

##### National :

- Membre, comité aviseur scientifique du Canadian Partnership against cancer (CPAC)
- Membre, comité exécutif, programme pan-Canadien PROFYLE

##### International :

- Membre fondateur et membre du comité de direction, Childhood Leukemia International Consortium (CLIC) qui comprend 17 équipes de recherche en Europe, en Amérique du Nord et du Sud et en Asie.
- Membre, International Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia Genetics Consortium (ICALLGC) qui regroupe 12 équipes de recherche en Europe, Asie, Moyen-Orient et en Amérique du Nord.
- Membre, consortium DFCI (9 Institutions in Canada and USA)- clinical trial on childhood ALL

#### ➤ **Engagement et sollicitation par d'autres universités**

- Sollicitation de 15-20 fois/année, par divers journaux scientifiques pour l'évaluation de manuscrits.

- Évaluation de demandes de subventions auprès de nombreux organismes subventionnaires canadiens (FCI, IRSC, CRSNG, FRQS) et internationaux (LLR/UK, MASTER/Pologne, NRF/Qatar, INCa/France).
  - Participation à plusieurs ateliers, congrès et symposium traitant particulièrement de la génétique du cancer et de l'oncologie pédiatrique.
  - Évaluation de programmes de recherche universitaire
    - Programme gradué, médecine Moléculaire, Université Laval, Québec
    - Institutional Research program review, New Castle, UK
- **Dissémination de la recherche** (sélections de publications sur la leucémie soulignant la contribution de la chaire)

**Publications 2012-2017** (\*employés ; étudiants & post-doctorants);

**Livres, brochures, rapports à des organismes gouvernementaux ou autres**

- 1) Geneviève Cardinal, Natalie Lecoq & **Daniel Sinnett**. Mémoire du centre de recherche du CHU Sainte-Justine présenté à la Commission de la santé et des services sociaux sur les modifications proposées par le projet de loi n° 30. Mai 2013
- 2) Mark Bernstein, Ronald Barr, Robin Harkness, Nada Jabado, David Malkin, Stephen Robbins, **Daniel Sinnett**, and Christine Williams. A special report from the Canadian Cancer Research Alliances's survey of government and voluntary sector: "Investment in Research on Childhood and Adolescent Cancers, 2005–2010. September 2013
- 3) Guylaine Rouleau, Gino Boily, Alexandre Montpetit, Bartha Maria Knoppers, **Daniel Sinnett**, Fabien Calvo, Gerald Batist, Guy Sauvageau, Jacques Simard, Lambert Busque, Thérèse Gagnon-Kugler, Yves Robert. Séquençage génétique des cancers : validité et utilité des profils moléculaires obtenus à l'aide des technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS. Note informative, INESSS, Aout 2015.
- 4) **Daniel Sinnett**, Jack Puymirat, Eric Shoubridge, Nicolas Dupré, Hélène Vézina, Simon Gravel, Jacques Simard, Tomi Pastinen, Guy Rouleau, François Rousseau, Anne-Marie Laberge, Bartha M. Knoppers, Yann Joly. Position Statement of the Network of Applied Medical Genetics (RMGA) on Genetic Discrimination (2016). The RMGA is in favor of protecting citizens against discrimination based on genetic information and considers that Bill S-201 constitutes an important first step in this direction.

**Chapitres de livres**

- 1) Sénécal K, Knoppers BM, Avar D, Fernandez CV, **Sinnett D**, Rahimzadeh V (2015) Frontline Ethical Issues in Childhood Cancer Genetics Research. In : The hereditary basis of Childhood Cancer, Springler (Ed. David Malkin)
- 2) Krajinovic M, Laberge S, Ceppi F, **Sinnett D**. Pharmacogénomique et pharmacogénétique. Dans: du Souich P, Desroches J, Pichette V, Beaulieu P (eds). Précis de pharmacologie: du fondamental à la clinique, 2e édition. Montréal, Canada. Presses de l'Université de Montréal, 2015; 77-100.

**Publications d'articles de revue**

- 1) Dulucq S, Laverdière C, **Sinnett D** and Krajinovic M (2014). Pharmacogenetic considerations for ALL therapies. Expert opinion on drug metabolism and toxicity 2014 May;10(5):699-719
- 2) Pépin, A.J, Cloutier-Bergeron, A, Malboeuf-Hurtubise, C, Krajinovic, M, Laverdière, C, Lippé, S, Marcoux, S, Achille, M, **Sinnett, D**, Sultan, S. (2016) Adverse psychological effects associated with cumulative doses of corticosteroids to treat childhood acute lymphoblastic leukemia: A preliminary review. Crit Rev Oncol Hematol. Nov;107:138-148. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.09.001. (PETALE-CIHR team leader).

- 3) Abulkhair A, Samarani S, Amre D, Duval M, Haddad E, **Sinnett D**, Leclerc J-M, Dirio C, Ahmad A (2017) A protective role of IL-37 in cancer: a new hope for cancer patients. *Journal of Leukocyte Biology* Feb;101(2):395-406. doi: 10.1189/jlb.5RU0816-341R.
- 4) De Luca A, Hankard R, Borys JM, **Sinnett D**, Marcil V, Levy E (2017) Nutriepigenomics and malnutrition. *Epigenomics*. Jun 2. Doi:10.2217/epi-2016-0168. (PETALE-CIHR team leader)
- 5) Santiago R, Vairy S, **Sinnett D**, Krajinovic M, Bittencourt H (2017) Novel therapy for childhood ALL. *Expert Opinion on Pharmacology*. Jun 13. doi: 10.1080/14656566.2017.1340938

### **Publications de recherche dans des revues dotées de Comités de pairs**

- 1) Ansari M, Sauty G, Labuda M, Gagné V, Rousseau J, Moghrabi A, Laverdière C, **Sinnett D**, Krajinovic M. (2012) Polymorphisms in multidrug resistance-associated protein gene 3 is associated with outcomes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics*; 12(5): 386-394.
- 2) Lalonde M-E, Ouimet M\*, Larivière M\*, Kritikou EA\* and **Sinnett D** (2012) Identification of functional DNA variants in the constitutive promoter region of MDM2. *Hum Genom*. Sept. 6:15. doi: 10.1186/1479-7364-6-15.
- 3) Ouimet M\*, Cassart P\*, Larivière M,\* Kritikou EA\*, Simard J, **Sinnett D** (2012) Functional analysis of promoter variants in KU70 and their role in cancer susceptibility. *Genes Chromosomes Cancer*. Nov;51(11):1007-13.
- 4) Hussin J, **Sinnett D**, Casals F, Idaghdour Y, Bruat V, Saillour V\*, Healy J, Grenier JC, de Malliard T, Busche S, Spinella JF, Larivière M\*, Gibson G, Andersson A, Holmfeldt L, Ma J, Wei L, Zhang J, Andelfinger G, Downing JR, Mullighan CG, Awadalla P (2013). Rare allelic forms of PRDM9 associated with childhood leukemogenesis. *Genome Res*. Mar; 23(3):419-30.
- 5) Bareke E, Spinella JF, Vidal R, Healy J, **Sinnett D**\*, Csuros M (2013) Joint genotype inference with germline and somatic mutations. *BMC Bioinformatics*. Avril;14(Suppl 5):S3 \* corresponding author.
- 6) Metayer C, Milne E, Clavel J, Infante-Rivard C, Petridou E, Taylor M, Schuz J, Spector LG, Dockerty JD, Magnani C, Pombo-de-Oliveira MS, **Sinnett D**, Murphy M, Roman E, Monge P, Ezzat S, Mueller BA, Scheurer ME, Armstrong BK, Birch J, Kaatsch P, Koifman S, Lightfoot T, Bhatti P, Bondy ML, Rudant J, O'Neill K, Miligi L, Dessypris N, Kang AY, Buffler PA. (2013). The Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Epidemiol*. Jun;37(3):336-47.
- 7) Marcoux S, Robaey P, Gahier A, Labuda M, Rousseau J, **Sinnett D**, Moghrabi A, Laverdière C, Krajinovic M. (2013) Role of NOS3 DNA variants in externalizing behavioral problems observed in childhood leukemia survivors. *J Pediatr Hematol Oncol*. May; 35(4):e157-62. (PETALE - CIHR team leader)
- 8) Busche S, Ge B, Vidal R, Spinella J-F, Saillour V\*, Richer C\*, Healy J\*, Chen S-H, Droit A, **Sinnett D**#, Pastinen T. (2013) Integration of high-resolution methylome and transcriptome analyses to dissect epigenomic changes in childhood ALL. *Cancer Research*, May 35(4) e157-162. #corresponding author.
- 9) Gagné V, Rousseau J, Labuda M, Sharif-Askari B, Brukner I, Laverdière C, Ceppi F, Sallan SE, Silverman LB, Neuberg D, Kutok JL, **Sinnett D**, Krajinovic M (2013) Bim polymorphisms: influence on function and response to treatment in children with childhood ALL. *Clin. Cancer Res*. Sep 15;19(18):5240-9.
- 10) Nordlund J, Bäcklin C, Wahlberg P, Busche S, Berglund EC, Eloranta M-L, Flaegstad T, Forestier E, Frost B-M, Harila-Saari A, Heyman M, Jónsson OG, Larsson R, Palle J, Rönnblom L, Schmiegelow K, **Sinnett D**, Söderhäll S, Pastinen T, Gustafsson MG, Lönnerholm G, Syvänen A-C (2013) DNA hypermethylation signatures for genetic subtypes of pediatric ALL at diagnosis and relapse. *Genome Biol*. Sep 24; 14(9):r105.
- 11) Casals F, Hodgkinson A, Idaghdour Y, Hussin J, Bruat V, de Maillard T, Grenier J-C, Gbeha E, Healy J\*, Saillour V\*, Fernandez I, **Sinnett D**, Haddad E, Le Deist F, Awadalla P (2013) Whole-exome sequencing reveals a rapid change in the frequency of rare functional variants in a founding population of humans. *PLoS Genet*. Sep; 9(9):e1003815.
- 12) Gravel A, **Sinnett D**, Flamand L (2013) Frequency of chromosomally-integrated human herpesvirus 6 in children with acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One* Dec 26;8(12):e84322

- 13) Sanchez R\*, St-Cyr J, Lalonde M-E, Healy J\*, Richer C\*, Gagné V, Laverdière C, Silverman LB, Sallan SE, Neuberg D, Kutok JL, Kritikou EA\*, Krajinovic M, **Sinnett D** (2014) Impact of promoter polymorphisms in key regulators of the intrinsic apoptosis pathway in childhood acute lymphoblastic leukemia outcome. *Haematologica*. Feb;99(2):314-21
- 14) Hassawai M, Shestakova EA, Fournier M, Lebert-Ghali C-E, Vaissou G, Frison H, **Sinnett D**, Vidal R, Thompson A, Bijl JJ (2014). Hoxa9 collaborates with E2A-PBX1 in mouse B cell leukemia in association with Flt3 activation and decrease of B cell gene expression. *Develop Dynam*. Jan; 243(1):145-58
- 15) Ceppi F, Langlois-Pelletier C, Gagné V, Rousseau J, Labuda M, Sinnett D, Laverdière C, Krajinovic M (2014) Polymorphisms of vincristine pathway and response to treatment in children with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics* 2014 Jun; 15(8):1105-16.
- 16) Rahimzadeh V, Avard D, Sénécal K, Knoppers BM, **Sinnett D** (2014). To disclose, or not to disclose? The context matters. *European Journal of Human Genetics* 2014 Jun 11. doi: 10.1038/ejhg.2014.108. (PETALE-CIHR team leader)
- 17) Dai YE, Tang L, Healy J\*, **Sinnett D** (2014). Contribution of Polymorphisms in IKZF1 Gene to Childhood Acute Leukemia: A Meta-Analysis of 33 Case-Control Studies. *PLoS One*. 2014 Nov 25; 9(11):e113748. doi: 10.1371
- 18) Sénécal K, Rahimzadeh V, Knoppers BM, Fernandez CV, Avard D, **Sinnett D**. (2015) Statement of Principles on the Return of Research Results and Incidental Findings in Pediatric Research: A Multi-site Consultative Process. *Genome*. Dec;58(12):541-8. doi: 10.1139/gen-2015-0092. (PETALE- CIHR team leader)
- 19) Tanfous, MH, Sharif-Askari B, Ceppi F, Laaribi, Gagné V, Rousseau J, Labuda M, Silverman LB, Sallan SE, Neuberg D, Kutok JL, **Sinnett D**, Laverdière C, Krajinovic M (2015). Polymorphisms of asparaginase and asparaginase-related complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Cancer Res*. 2015 Jan 15; 21(2):329-34. doi: 10.1158
- 20) Sun J, Zheng J, Tang L, Healy J\*, **Sinnett D**, Dai YE (2015) Association between CEBPE variant and childhood acute leukemia risk: evidence from a Meta-analysis of 22 studies. *PLoS One*. May 4; 10(5): e0125657. Doi : 10.1371
- 21) Spinella J-F, Cassart \*P, Garnier N, Rousseau P, Drullion C\*, Richer C\*, Ouimet M\*, Vidal V, Saillour V\*, Healy J\*, Autexier C, **Sinnett D** (2015). A novel somatic mutation in ACD induces telomere lengthening and apoptosis resistance in leukemia cells. *BMC Cancer*. Jul 23;15:539. doi: 10.1186/s12885-015-1549-6.
- 22) Krajinovic M, Elbared J, Drouin D\*, Bertout L\*, Rezgui A, Ansari M, Raboisson M-J, Lipshultz SE, Silverman LB, Sallan SE, Neuberg DS, Kutok JL, Laverdière C, **Sinnett D**, Andelfinger G. (2015). Polymorphisms of ABCC5 and NOS3 genes influence doxorubicin cardiotoxicity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *The Pharmacogenomics Journal* Sep 8. doi: 10.1038/tpj.2015.63 (PETALE-CIHR team leader)
- 23) Spinella J-F, Healy J\*, Saillour V\*, Richer C\*, Cassart P\*, Ouimet M\*, **Sinnett D** (2015) Whole-exome sequencing of a rare case of familial childhood ALL reveals putative predisposing mutations in Fanconi anemia genes *BMC Cancer* Jul 23;15:539. doi: 10.1186/s12885-015-1549-6.
- 24) Burns W, Péloquin K, Sultan S, Moghrabi A, Marcoux S, Krajinovic M, **Sinnett D**, Laverdière C, Robaey P. (2016). Dyadic predictors of mothers and fathers' material adjustment when caring for a child with cancer. *Psychooncology*. 2016 Jun 9. doi: 10.1002/pon.4189 (PETALE-CIHR team leader)
- 25) Spinella J-F, Cassart P\*, Richer C\*, Saillour V\*, Ouimet M\*, Langlois S\*, St-Onge P\*, Sontag T\*, Healy J\*, Minden M, **Sinnett D** (2016) The genomic characterization of pediatric T-cell ALL reveals novel recurrent driver mutations. *Oncotarget* 2016 Sep 1. doi: 10.18632/oncotarget.11796
- 26) Marcoux S, Drouin S\*, Laverdière C, Alos N, Andelfinger GU, Bertout L\*, Curnier D, Friedrich MG, Kritikou EA, Levy E, Lippé S, Marcil V, Raboisson M-J, Rauch F, Robaey P, Séguin C, Sultan S, Krajinovic M, **Sinnett D**. (2016). The PETALE Study: Late Adverse Effects and Biomarkers in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Pediatric Blood & Cancer* Dec 4. doi: 10.1002/pbc.26361 (PETALE-CIHR team leader)
- 27) Neveu B, Spinella J-F, Richer C\*, Lagacé K, Cassart P\*, Lajoie M, Jananji S, Drouin S\*, Healy J\*, Hickson GRX, **Sinnett D** (2016). CLIC5: a novel ETV6 target gene in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* Aug 18. pii: haematol.2016.149740.

- 28) Wahlberg P, Lundmark A, Nordlund J, Busche S, Raine A, Tandré K, Rnnblom L, Sinnett D, Forestier E, Pastinen T, Linnerholm G, Syvanen A-C (2016). DNA methylome analysis of pediatric acute lymphoblastic leukemia cells reveals stochastic de novo DNA methylation in CpG islands. *Epigenomics* aug 23 doi:10.2217/eoi-2016-0052
- 29) Teppo S, Laukkanen S, Liuksiala T, Nordlund J, Oittinen M, Teittinen KJ, Gronroos T, St-Onge P\*, **Sinnett D**, Syvanen AC, Nykter M, Viiri K, Heinaniemi M, Lohi O (2016). Genome-wide repression of eRNA and target gene loci by the ETV6-RUNX1 fusion in acute leukemia. *Genome Res.* 2016 Sep 12. pii: gr.193649.115.
- 30) Ouimet M\*, Drouin S\*, Lajoie M, Caron M\*, St-Onge P\*, Gioia R\*, Richer C\*, **Sinnett D** (2016) A childhood acute lymphoblastic leukemia-specific lncRNA implicated in prednisolone resistance, cell proliferation, and migration. *Oncotarget.* 2016 Dec 14. doi: 10.18632.
- 31) Malouf C, Lagacé K, Drullion C\*, Langlois S\*, Larose J\*, Kritikou EA\*, Sirard C\*, **Sinnett D** (2016). Novel transcriptional targets of ETV6, a transcription factor frequently altered in childhood pre-B acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Science & Research: open access* 3(1):1-11.
- 32) Spinella JF, Mehanna P, Vidal R, Saillour V\*, Cassart P\*, Richer C\*, Ouimet M\*, Healy J\*, **Sinnett D** (2016) SNooPer : a machine learning-based method for somatic variant identification from low-pass next-generation sequencing. *BMC Genomics* Nov 14;17(1):912.
- 33) Esquivel-Sada, Hagan J, Sénécal K, Avard D, Knoppers BM, **Sinnett D** (2016) Perspectives de parents concernant les découvertes fortuites en recherche pédiatrique : la voix manquante au débat? Parental Perspective on Incidental Findings in Pediatric Research : The missing voice in the Debate. *Droit, santé et société* 4: 2 Serie E, 15
- 34) Khater F, Lajoie M, Langlois S\*, Healy J\*, Cellot C, Richer C\*, Beaulieu P\*, St-Onge P\*, Saillour V\*, Minden M, Krajcinovic M, Bittencourt H, **Sinnett D** (2017). KMT2E-ASNS: A novel relapse-specific fusion gene in high-risk early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *BLOOD* Mar 23; 129(12): 1729-1732. Doi: 10.1182/blood-2016-10-744219
- 35) Morel S, Leahy J, Fournier M, Lamarche B, Garofalo C, Poulain F, Delvin E, Laverdiere C, Krajcinovic M, Drouin S\*, **Sinnett D**, Marcil V, Levy E (2017). Lipid and lipoprotein abnormalities in ALL survivors. *J Lipid Res* May; 58(5) : 982-993. Doi: 10.1194/jlr.M072207 (PETALE-CIHR team leader)
- 36) Lajoie M, Drouin S\*, Caron M\*, St-Onge P\*, Ouimet M\*, Gioia R\*, Lafond M-H, Vidal R, Richer C\*, Oualkacha K, Droit A, **Sinnett D** (2017). Specific expression of novel long non-coding RNAs in hyperdiploid childhood ALL *PlosOne* Mar 27; 12(3): e0174124. Doi: 10.1371
- 37) Boulet-Craig A, Robaey P, Lacourse K, Jerbi K, Oswald V, Krajcinovic M, Laverdière C, **Sinnett D**, Jolicoeur P, Lippé S (2017). Visual short term memory related brain activity predicts mathematical abilities. *Neuropsychology* Apr 6. DOI: 10.1037/neu0000349 (PETALE-CIHR team leader)
- 38) Glisovic SJ, Pastore YD, Gagne V, Plesa M, Laverdiere C, Leclerc JM, **Sinnett D**, Krajcinovic M (2017) Impact of genetic polymorphisms determining leukocyte/neutrophil count on chemotherapy toxicity. *Pharmacogenomics J.* May 23. Doi: 10.1038/tpj.2017.16
- 39) Abaji R, Gagné V, Xu CJ, Spinella J-F, Ceppi F, Laverdière C, Leclerc J-M, Sallan SE, Silverman LB, Neuberg D, Kutok JL, **Sinnett D**, Krajcinovic M (2017) Whole-exome sequencing identified genetic risk factors for asparaginase-related complications in childhood ALL patients *Oncotarget* May 17. Doi: 10.18632/oncotarget.17959
- 40) Gioia R\*, Drouin S\*, Ouimet M\*, Caron M\*, St-Onge P\*, Lajoie M, Richer C\*, **Sinnett D** (2017). LncRNAs downregulated in childhood ALL modulate cell migration and DNA damage response. *Oncotarget* (in revision)
- 41) Boulet-Craig A, Krajcinovic M, Laverdiere C, Robaey P, **Sinnett D**, Sultan S, Lippe S (2017) Développement neurocognitif et cérébral des survivants à long terme de la leucémie lymphoblastique aigüe. (submitted) (PETALE-CIHR team leader)
- 42) Lapointe MO, Curnier D, Périé D, Marcil V, Levy E, Drouin S\*, Alos N, Krajcinovic M, Laverdiere C, **Sinnett D**, Raboisson MJ, Andelfinger A (2017) Obesity and insulin resistance determine ejection fraction in survivors of childhood lymphoblastic leukemia. (Submitted) (PETALE-CIHR team leader)

- 43) Aissiou M, Cheriet F, Curnier D, Hafyane T, Laverdiere C, Andelfinger G, Krajinovic M, **Sinnott D**, Perie D (2017). Early detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity using myocardial T1 (pre- and post-gadolinium) and T2 relaxation times. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* (submitted) (PETALE-CIHR team leader)
- 44) Aissiou M, Cheriet F, Curnier D, Friedrich MG, Hafyane T, Krajinovic M, Laverdiere C, **Sinnott D**, Andelfinger G, Perie D (2017) Myocardial displacement patterns using cardiovascular cine-MRI in doxorubicin-treated acute lymphoblastic leukemia survivors. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* (submitted) (PETALE-CIHR team leader)
- 45) Aissiou M, Cheriet F, Curnier D, Laverdiere C, Krajinovic M, **Sinnott D**, Andelfinger G, Perie D (2017) Myocardial 2D strain and stress indices for the detection of cardiotoxicity in acute lymphoblastic leukemia survivors. *Medical Image Analysis* (submitted) (PETALE-CIHR team leader)
- 46) England J, Morel S, Samoilenko M, Franco A, Laverdiere C, Krajinovic M, **Sinnott D**, Lefebvre G, Levy E, Marcil V (2017) Gut microbiota-related acute phase proteins and cardiometabolic complications in survivors of childhood ALL (submitted) (PETALE-CIHR team leader)
- 47) England J, Drouin S\*, Beaulieu P\*, St-Onge P\*, Krajinovic M, Laverdiere C, Marcil V, Levy E, **Sinnott D** (2017). Genomic determinants of long-term cardiometabolic complication in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. (Submitted) (PETALE-CIHR team leader)
- 48) Pepin AJ, Lippé S, Krajinovic M, Laverdiere C, Michon B, **Sinnott D**, Sultan S (2017) What makes us report high distress on the DT? An investigation of associations in adolescents and adults who have been treated for childhood cancer. (submitted) (PETALE-CIHR team leader)
- 49) Chaput C, Beaulieu-Gagnon S, Belanger V, Drouin S\*, Lafrance L, Olivier C, Robitaille M, Laverdière C, **Sinnott D**, Marquis M, Marcil V (2017) Design of a research- and practice-based nutrition education and cooking workshop curriculum in pediatric oncology (submitted) (PETALE-CIHR team Leader)
- 50) Spinella JF, Richer C\*, Cassart P\*, Ouimet M\*, Healy J\*, **Sinnott D** (2017) Mutational dynamics of early and late relapsed childhood B-cell ALL: rapid clonal expansion and long-term dormancy (submitted)
- 51) Caron M\*, St-Onge P\*, Drouin S\*, Richer C\*, Busche S, Pastinen T, **Sinnott D** (2017). Subtype-specific very long intergenic non-coding RNAs in childhood acute lymphoblastic leukemia (submitted)
- 52) Mehanna P, Gagné V, Lajoie M, Spinella JF, **Sinnott D**, Brukner I, Krajinovic M (2017). Characterization of the microDNome and its modulation by cancer treatments (submitted)
- 53) Levy E, Samoilenko M\*, Morel S, England J, Amre D, Drouin S\*, Laverdiere C, Krajinovic M, **Sinnott D**, Lefebvre G, Marcil V (2017) Cardiometabolic risk factors in long-term survivors of childhood ALL – results from the PETALE cohort (submitted) (PETALE CIHR team leader)
- 54) Plesa M, Gagné V, Glisovic SJ, Younan M, Sharif-Askari B, Laverdière C, Alos N, Leclerc J-M, Sallan SE, Neuberg D, Kutok JL, Silverman LB, **Sinnott D**, Krajinovic M. (2017) Influence of BCL2L11 polymorphism on osteonecrosis during treatment of childhood ALL (submitted)
- 55) Fournier M, Bonneil E, Garofalo C, Grimard G, Laverdiere C, Krajinovic M, Drouin S\*, **Sinnott D**, Marcil V, Levy E (2017). Altered proteome of high-density lipoproteins from pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors (submitted) (PETALE CIHR team leader)
- 56) Caubet Fernandez M, Drouin S\*, Samoilenko M, Morel S, Krajinovic M, Laverdiere C, **Sinnott D**, Levy E, Marcil V, Lefebvre G (2017). A Bayesian multivariate latent t-regression model for assessing the association between corticosteroid and cranial radiation exposures and cardiometabolic complications in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a PETALE study (submitted) (PETALE CIHR team leader)
- 57) Levy E, Samoilenko M, Morel S, England J, Amre D, Bertout L\*, Drouin S\*, Laverdiere C, Krajinovic M, **Sinnott D**, Lefebvre G, Marcil V (2017) Cardiometabolic risk factors in childhood, adolescent and young survivors of ALL survivors – the PETALE cohort. (submitted) (PETALE CIHR team leader)
- 58) Montpas N, Sangare MN, Beland K, Fontaine F, Dicaire R, Sontag T\*, **Sinnott D**, Laverdiere C, Trottier H, Haddad E, Heveker N (2017). CXCR4 and ACKR3 expression predict childhood B acute lymphoblastic leukemia derived xenograft mouse survival (submitted)



- 59) Delvin E, Alos N, Rauch F, Marcil V, Motel S, Lecours M-A, Laverdiere C, **Sinnett D**, Krajinovic M, Dubois J, Drouin S\*, Samoilenko, Nyalendo C, Lefebvre G, Cavalier E, Levy E (2017) Vitamin D nutritional status and bone turnover markers in survivors of childhood ALL (submitted) (PETALE CIHR team leader)
- 60) Burns W, Peloquin K, Rondeau E, Drouin S\*, Bertout L\*, Lacoste-Julien A, Krajinovic M, Laverdiere C, **Sinnett D**, Sultan S (2017). Cancer-related effects on relationships and long-term psychosocial status and relationship adjustment in couples whose child was treated for leukemia: a PETALE study (submitted) (PETALE CIHR team leader)

➤ **Programme de formation et recrutement**

Plusieurs étudiants au niveau gradué et post-gradué, ainsi que des assistants/associés de recherche ont fait des stages de recherche ou ont reçu une formation formelle en biologie/génétique moléculaire et médicale, biochimie du cancer, génétique des populations et épidémiologie génétique ainsi qu'en bioinformatique (voir CV). La qualité des étudiants gradués est illustrée par leur productivité et l'obtention de nombreuses bourses. Notre programme de formation expose les étudiants à une formation transdisciplinaire à travers des activités communes telles des clubs de lectures, réunions scientifiques et séminaires de recherches, en plus d'être impliqués dans diverses activités de vulgarisation auprès du public. Je suis membre du programme de bioinformatique de l'Université de Montréal, ce qui facilite la formation transdisciplinaire via la co-direction. J'ai également été impliqué dans le développement de l'option génétique et génomique humaine du département de biochimie de l'université de Montréal.

➤ **Activités grands publics/vulgarisations**

Participation régulière à des rencontres avec divers groupes, organismes subventionnaires et fondations: sensibilisation à la recherche en oncologie pédiatrique; information sur le milieu de la recherche en pédiatrie.

- Écoles (U of Ottawa, SEUR, Brébeuf, Collège Rosemont)
- Fondations (CHUSJ, LEUCAN, Charles-Bruneau, Nez pour vivre, LLSC, Cole)
- Professionnels de la santé
- Grand public

➤ **Intégration au niveau de la planification stratégique universitaire, facultaire et départementale.**

L'Université de Montréal encourage le regroupement des chercheurs sur des bases thématiques et la constitution de masses critiques de compétences multidisciplinaires, en vue d'une meilleure intégration du savoir et d'un accès à des ressources et des moyens qui dépassent largement les capacités individuelles. Dans son plan stratégique 2013-2016, la Faculté de médecine avait identifié, entre autres, la génétique-génomique et l'immuno-oncologie comme étant des secteurs stratégiques prioritaires de développement de la recherche biomédicale. Dès la création du centre de cancérologie Charles-Bruneau (CCCB), ses équipes ont développé une approche originale et novatrice d'intégration de la recherche fondamentale, de la recherche translationnelle, de la recherche clinique, des soins, de l'enseignement, et de l'amélioration des pratiques et de la qualité de vie des patients. L'environnement du CCCB a permis de développer une culture d'interdisciplinarité, d'intégration et de recherche orientée sur le patient.

De son côté, le CHU Sainte-Justine a finalisé l'élaboration de plan d'affaires pour les domaines dans lesquels il se dotait d'une expertise extraordinaire, avec un potentiel important et des équipes multidisciplinaires afin d'atteindre l'excellence et la reconnaissance internationale.

Cinq pôles d'excellence ont été priorisés et constituaient la base du plan stratégique 2012-2017. Le pôle maladies immunes et cancer a été ciblé comme secteurs prioritaires pour le développement en soins, recherche et enseignement au cours des 5 prochaines années. Le plan stratégique du pôle d'excellence résultant de cette réflexion est regroupé autour de trois thèmes : génétique/génomique du cancer, immunothérapie, et qualité de vie.

Finalement, la mission de recherche de la Faculté de médecine est indissociable de ses missions d'enseignement, d'amélioration des soins et de la promotion de la santé. À cet égard, le CHU Sainte-Justine constitue un environnement favorable pour la recherche dite translationnelle (i.e. bench to bedside) et au transfert de connaissances.

### **PROGRAMME PROPOSÉ POUR LE RENOUVELLEMENT (2017-2022) Les déterminants génomiques de la leucémie de l'enfant.**

#### **Les défis**

Malgré ce succès thérapeutique, le cancer est toujours la principale cause de décès par maladie chez les enfants moins de 14 ans, affectant 1 enfant sur 315, soit près de 15 000 enfants en Amérique du Nord. Plus d'un jeune adulte sur 400 est un survivant d'un cancer pédiatrique. Plus de deux tiers de ceux-ci doivent faire face à des problèmes de santé chroniques et/ou tardifs, parfois sans aucun signe clinique pendant des décennies après leur traitement.

La chaire a deux objectifs majeurs : (i) guérir les 20 % d'enfants dont le cancer résiste au traitement et; (ii) améliorer la qualité de vie pour atteindre pour tous une vraie guérison, sans séquelles ni complications.

Pour ce faire, de nouvelles stratégies sont nécessaires pour diminuer les effets indésirables des cancers pédiatriques et de leurs traitements chez les enfants, non seulement au cours de leur maladie, mais également, une fois guéris, tout au long de leur vie adulte. La mission de la chaire est de venir en aide à ces enfants et à améliorer chaque étape de la prise en charge d'un patient, c'est-à-dire le diagnostic, le traitement et le suivi à court et long termes.

Le défi des années à venir sera de traduire les données de la recherche fondamentale en vraie guérison sans séquelles. Dans ce but, la recherche doit s'orienter vers le patient. Cette recherche dite translationnelle, est basée sur la coopération de tous les chercheurs, de laboratoire comme de recherche clinique et de recherche psychosociale, et de tous les soignants. Ce type de recherche est nécessaire pour exploiter avantageusement les données de recherche et pour mettre en œuvre les technologies de pointe pouvant compenser les lacunes des stratégies diagnostiques et thérapeutiques actuellement disponibles.

#### **La génomique pour mieux comprendre la leucémie de l'enfant.**

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est la forme de cancer la plus fréquente chez les enfants, représentant environ 25 % de toutes les tumeurs pédiatriques. La LAL est la forme de leucémie la plus curable, puisque le traitement actuel permet de guérir plus de 80 % des cas. Le prix à payer pour cette « réussite thérapeutique » est énorme. Comme ces patients reçoivent de haute dose d'agents hautement toxiques au cours d'une période vulnérable de leur existence, ils constituent une des populations à très haut risque vues par les professionnels de la santé. Plus des 2/3 des survivants expérimentent au moins un des problèmes de santé chroniques et/ou à long-terme (problèmes de croissance, difficultés d'apprentissage, stérilité, risque élevé de cancer secondaire), souvent cliniquement apparent plusieurs décennies après le traitement. Pour réduire l'impact de la leucémie chez l'enfant, ainsi que le fardeau sur notre système de santé, et ceci pour

les générations à venir, nous avons besoin de nouvelles stratégies pour améliorer notre compréhension de la leucémogenèse de l'enfant.

### **Notre vision**

Grâce à la recherche clinique, le taux de guérison des cancers de l'enfant est passé de 15 % en 1960 à 80 % en 2010. Cela correspond à plus de 200 enfants sauvés par an au Québec. Cependant, le taux de guérison est variable selon le sous-groupe de patients. À titre d'exemple, les taux de survie de la leucémie du nourrisson (enfant < 1 an) et pour plusieurs tumeurs solides métastatiques, ne dépassent guère les 20%! De plus, les ressources diagnostiques actuelles sont sous-optimales pour la prise en charge des patients, et interfèrent actuellement avec la qualité des soins dispensés par un centre tertiaire.

Nous faisons également face à un défi de taille : La progression des taux de guérisons est devenue très faible, avec des gains de 5% à peine par décennie, contre 25 % par décennie dans les années 1960-1980. Il y a donc peu de progrès à attendre de la chimiothérapie conventionnelle. En plus, cette chimiothérapie conventionnelle non-ciblée est responsable de séquelles chez les survivants : plus de deux tiers des survivants devront faire face à des problèmes de santé chroniques et/ou tardifs, parfois sans aucun signe clinique pendant des décennies après leur traitement.

Les progrès spectaculaires de la recherche médicale ouvrent la voie à une médecine adaptée en fonction du profil individuel du patient afin d'apporter une réponse thérapeutique ciblée à ses problèmes de santé. Nous voulons préparer la médecine de demain, la médecine de précision. Les nouvelles technologies modifient notre façon d'analyser les maladies et transforment notre façon de faire de la recherche, allant d'un gène et d'un patient jusqu'à l'analyse des génomes entiers réalisée à l'échelle de la population. Ces technologies auront une incidence phénoménale sur l'amélioration de notre compréhension des déterminants de la santé des enfants.

Grâce à la médecine de précision i.e. mieux adaptée 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!

### **Principal but**

Pour relever ce défi de taille nous proposons un programme de recherche en oncogénomique pédiatrique où nous allons privilégier les aspects innovation, génération et gestion des connaissances et formation.

### **Objectifs spécifiques**

Pour atteindre ce but, nous proposons de générer plusieurs couches d'information pour chaque patient:

- 1) Identifier des gènes de susceptibilité et leurs variations fonctionnelles (polymorphismes) qui contribuent à la variabilité interindividuelle en ce qui concerne le risque de développer la leucémie et des séquelles à long terme (suite du programme PETALE) chez les survivants.
- 2) Évaluer l'association qui existe entre les variantes nouvelles, les phénotypes cliniques et moléculaires chez les patients ou les populations humaines.

- 3) Adapter ou élaborer des modèles et des outils informatiques (bio-informatique) pour analyser les ensembles de données complexes.
- 4) Développer/adapter des outils Bioinformatiques avec l'emphase sur les bases de données intégrées ;
- 5) développer des modèles/outils (bio-mathématique) pour l'analyse de données complexes (Bio-statistique).
- 4) Poursuivre le programme de recherche translationnelle sur la thérapie ciblée personnalisée (Programme TRICEPS/PROFYLE)
- 5) Valider l'impact fonctionnel des nouvelles mutations.

### **Programme de recherche.**

Le programme de recherche proposé vise l'acquisition et l'intégration de données génomiques pour améliorer notre compréhension des mécanismes responsables de la leucémie de l'enfant. Ceci requiert la combinaison d'approches génétiques, biologiques, cliniques, épidémiologiques, statistiques et informatiques permettant ainsi l'intégration des données qui mènera à de nouvelles connaissances et à de nouveaux paradigmes. Plusieurs composantes de ce programme de recherche sont présentement financées par des organismes subventionnaires et fondations (voir CV). Les ressources financières associées à la chaire seront utilisées pour financer les jeunes étudiants-chercheurs ayant une expertise en bioinformatique et pour initier des projets pilotes afin de valider des concepts novateurs.

Dans le cadre de ce programme, notre attention portera sur les deux thèmes suivants.

#### **1) Identification de biomarqueurs – détection précoce de séquelles à long terme chez les survivants d'un cancer pédiatrique**

Les nouvelles technologies à haut débit, en particulier dans les domaines de la génomique et la protéomique, ont rendu plus facile d'interroger des centaines voire des milliers de biomarqueurs potentiels à la fois, sans connaissance préalable de la biologie sous-jacente ou de la physiopathologie du système étudié. En conséquence, il y a eu un flot de nouvelles données et un intérêt renouvelé dans la découverte de nouveaux biomarqueurs pour utilisation dans le développement de médicaments et les soins aux patients. Nous poursuivrons l'analyse de notre cohorte PETALE afin d'identifier les variations génétiques associées aux séquelles à long terme afin d'élaborer des plans d'interventions personnalisées. La recherche 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. L'application de la génomique dans l'identification des facteurs de risque de la leucémie, dans l'élaboration d'outils de dépistage diagnostique (biomarqueurs) servant à identifier les jeunes à risque et dans le développement de traitements efficaces représente une occasion à saisir.

L'intégration des données générées par le séquençage de nouvelle génération permettra d'atteindre les objectifs suivants :

- définir la base d'une susceptibilité à des toxicités thérapeutiques à long terme de façon à diminuer la morbidité des traitements à long terme;
- élaborer et valider des biomarqueurs
- élaborer de nouvelles interventions thérapeutiques ou des méthodes de préventions.

## **2) Caractérisation génomique des enfants atteints de cancer au Québec – du gène à la thérapie.**

Au Canada, 1500 nouveaux cas de cancers pédiatriques sont diagnostiqués chaque année. Le progrès des connaissances et les avancements dans les traitements permettent de guérir environ 80% des cas. Devant l'absence d'alternatives thérapeutiques, le taux de succès stagne depuis 20 ans, ce qui se traduit par 300 décès annuellement (~20 000 années de vie perdues/année).

La recherche 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. Nous proposons une stratégie de séquençage complet du génome et du transcriptome afin d'identifier les variations génétiques associées aux cancers pédiatriques, d'identifier les bases moléculaires de la maladie, de définir le potentiel de résistance aux traitements à court et long termes selon les profils génétiques, de définir les effets secondaires des traitements et d'élaborer des interventions thérapeutiques personnalisées ciblées.

### (i) Amélioration du diagnostic et de la stratification des patients

La génomique joue un rôle grandissant dans l'identification des facteurs de risque du cancer pédiatrique, dans l'élaboration d'outils de dépistage diagnostique (biomarqueurs) et le suivi des patients (détection de la maladie résiduelle). De plus, l'étude de patients avec maladies graves du sang permettrait de mieux connaître les anomalies génétiques prédisposant au cancer, et développer un programme d'intervention visant à prévenir le développement de cancer dans cette population. Ces découvertes sont en constante évolution, imposant l'adoption d'outils diagnostiques plus versatiles, permettant un ajustement rapide face aux nouveaux facteurs pronostiques, et face à un arsenal thérapeutique sans cesse grandissant. Or, pour le moment, il faut chercher des centres de référence, souvent à l'extérieur du pays, ce qui engendre des coûts onéreux, et introduit des délais regrettables de traitement, souvent au détriment de la chance de guérison.

L'intégration des données générées par cette approche génomique permettra d'atteindre les objectifs suivants :

- Identifier les bases moléculaires de la maladie ;
- Développer une meilleure stratification des patients

### (ii) Thérapie ciblée personnalisée (TRICEPS/PROFYLE)

Nous voulons être en mesure de proposer aux 20% des enfants qui ne répondent pas aux traitements conventionnels (moins de 30 % de chance de survie) une alternative thérapeutique. Dans cette optique, nous avons élaboré le projet TRICEPS qui vise à établir une thérapie ciblée personnalisée chez les enfants pour lesquels le traitement standard ne fonctionne pas (cancer réfractaire) ou qui présentent une rechute. Cette thérapie est dite « ciblée » car elle cherche à bloquer (ou contourner) spécifiquement l'action des gènes qui entraîne la progression du cancer. Elle est appelée « personnalisée » car les médicaments utilisés sont différents chez chaque patient, puisque les gènes anormaux peuvent être différents d'un cancer à l'autre et d'une personne à l'autre pour un même type de cancer. Cette nouvelle stratégie est envisageable grâce au développement du séquençage de nouvelle génération qui offre la possibilité de rechercher

directement des mutations dans un grand nombre de gènes (séquençage ciblé), dans les séquences codantes de virtuellement tous les gènes (séquençage de l'exome) ou dans tout le génome. En accélérant l'analyse de ces patients, il sera possible de proposer, dans un délai raisonnable, une thérapie ciblée personnalisée, en fonction du profil spécifique du patient. L'analyse du génome est également importante afin de mieux connaître le comportement de médicaments chez chaque individu. En effet, certaines variations génétiques permettent de mieux prédire le comportement d'un médicament chez un individu, et les risques d'effets secondaires, voire le risque de séquelles associées. La médecine personnalisée permet ainsi un meilleur choix dans l'utilisation des thérapies.

Les données générées permettront d'atteindre les objectifs suivants :

- Mieux adaptés à chaque patient, 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.

### **Retombées prévues**

- Application de nouvelles connaissances en génomique médicale à la santé publique, aux politiques de santé à la promotion de la santé et à la prévention des leucémies.
- Identification de facteurs de risque
  - Détermination de risque calculable
  - Planification des soins de la santé et interventions thérapeutiques
- Compréhension accrue des facteurs génomiques associés à la leucémie de l'enfant.
- Formation de main-d'œuvre spécialisée
- Référence pour la génération, l'accès et la dissémination des connaissances en génomique de la leucémie.

### **Conclusion**

La chaire continuera non seulement de jouer un rôle important dans nos travaux sur les déterminants génétiques de la leucémie de l'enfants, mais aussi pour la formation de personnes qualifiées en oncogénomique pédiatrique, ainsi qu'à la divulgation des connaissances sur la scène internationale.

Les retombées de la médecine personnalisée sont très concrètes. En effet, les premiers bénéficiaires de notre programme de recherche sont les enfants atteints de leucémie et leurs parents. Ce programme offre une chance exceptionnelle pour les professionnels de la santé de proposer aux patients les traitements les plus novateurs et surtout, des approches thérapeutiques adaptées à chacun des cas, à chacun des patients. En étant un centre oncologique suprarégional, le CHU Sainte-Justine diffusera également les nouvelles connaissances, traduira les découvertes en outils thérapeutiques à l'ensemble du réseau de santé, à l'échelle locale et internationale.