

THE HENRY G. FRIESEN INTERNATIONAL
PRIZE IN HEALTH RESEARCH

PRIX INTERNATIONAL DE LA
RECHERCHE EN SANTÉ HENRY G. FRIESEN

THE HENRY G. FRIESEN INTERNATIONAL
PRIZE IN HEALTH RESEARCH | 2009

**OPTIMIZING
TREATMENT BY
REDEFINING
HUMAN DISEASE
THROUGH GENETICS**

JOHN BELL, MD
Regius Professor of Medicine,
Oxford University, and President
of the Academy of Medical
Sciences of the United Kingdom

**SCIENCE AND
ENTERPRISE AS A
SOCIAL GOOD:
THE ROLE OF
UNIVERSITIES**

SHIRLEY TILGHMAN, PHD
President of Princeton University

**BRIDGING THE GENDER
GAP IN SCIENCE AND
TECHNOLOGY**

SHIRLEY TILGHMAN, PHD
President of Princeton University

PRIX INTERNATIONAL DE LA RECHERCHE
EN SANTÉ HENRY G. FRIESEN | 2010

**OPTIMISER LES
TRAITEMENTS EN
REDÉFINISSANT LES
MALADIES HUMAINES
PAR LA GÉNÉTIQUE**

JOHN BELL, MD
Professeur Regius de Médecine,
L'Université d'Oxford, et Président
de l'Academy of Medical Sciences
du Royaume-Uni

**LA SCIENCE ET
L'ENTREPRISE À TITRE DE
BIEN COLLECTIF :
LE RÔLE DES
UNIVERSITÉS**

SHIRLEY TILGHMAN, PHD
Présidente, L'Université Princeton

**COMBLER LE FOSSÉ ENTRE
LES SEXES EN SCIENCES
ET EN TECHNOLOGIE**

SHIRLEY TILGHMAN, PHD
Présidente, L'Université Princeton

© 2011, John Bell, Shirley Tilghman, and the publisher:

Friends of Canadian Institutes of Health Research

Massey College, University of Toronto

4 Devonshire Place, Toronto, Ontario M5S 2E1

All rights reserved. No part of this book may be reprinted or reproduced or used in any form or have any electronic, mechanical, or other means, now known or hereafter invented, including photocopying and recording, or in any information storage or retrieval system, without permission in writing from the publishers.

Tous droits réservés. Aucune partie de ce livre ne peut être réimprimée, reproduite, ou utilisée sous quelque forme que ce soit, ou par quelque moyen que ce soit – électronique, mécanique, ou autre – connu ou inventé ultérieurement, y compris la photocopie et l'enregistrement, ou dans quelque système de mise en mémoire et de récupération de l'information que ce soit, sans la permission écrite des éditeurs.

Editor/ Révision: Anthony Luengo

Designer/Graphisme: Willem Hart

Printed in Canada by/Imprimé au Canada par: Coach House Printing

Library and Archives Canada Cataloguing in Publication

Bell, John, Dr

The Henry G. Friesen International Prize lectures 3/4/5 / John Bell,

Shirley M. Tilghman.

Includes bibliographical references.

Text in English and French.

ISBN 978-0-9809065-0-9

1. Medical genetics. 2. Science--Study and teaching (Higher). 3. Women in science. I. Tilghman, Shirley M II. Friends of Canadian Institutes of Health Research III. Title.

RB155.B45 2011 616'.042 C2011-905373-XE

Catalogage avant publication de Bibliothèque et Archives Canada

Bell, John, Dr

The Henry G. Friesen International Prize lectures 3/4/5 / John Bell,

Shirley M. Tilghman.

Comprend des réf. bibliogr.

Texte en anglais et en français.

ISBN 978-0-9809065-0-9

1. Génétique médicale. 2. Sciences--Étude et enseignement (Supérieur). 3. Femmes dans les sciences. I. Tilghman, Shirley M II. Amis des Instituts de recherche en santé du Canada III. Titre.

RB155.B45 2011 616'.042 C2011-905373-XF

Our Sponsors

The Henry G. Friesen International Prize in Health Research acknowledges the important contributions of all sponsors and contributors to the award and all related programs and activities. Without these continuing contributions, this international recognition of Dr. Henry Friesen's distinguished leadership and vision would not be possible. Through their support of the prize, the following organizations encourage economic opportunity, public dialogue, and development of better public policy.

British High Commission
Canadian Academy of Health Sciences
Canadian Foundation for Innovation
Canadian Stroke Network*
CBC Radio One
Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute
Council of Canadian Academies
Diabetes Research & Treatment Centre*
Fonds de la recherche en santé du Québec
Friends of CIHR*
The Gairdner Foundation
Galini Foundation*
Genome Canada*
Genome Quebec

Kingston General Hospital
Massey College, University of Toronto
McGill University*
Ministry of Research and Innovation, Government of Ontario*
Montreal Neurological Institute
Ottawa Health Research Institute*
Pfizer*
Queen's University
Rx&D Research Foundation
St. Boniface General Hospital Research Centre*
Sunnybrook Research Institute
University of Manitoba*
Office of the President
Faculty of Medicine
Centre for the Advancement of Medicine
University of Ottawa*
Office of the President
Faculty of Medicine
Institute of Mental Health Research
University of Ottawa Heart Institute

* multiyear commitment

Commanditaires

Le Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen reconnaît l'importance du soutien apporté par tous les commanditaires et contributeurs au prix et aux colloques et activités qui s'y rapportent. Sans ce soutien continu, la reconnaissance internationale de la vision et du leadership exceptionnel du Dr Henry Friesen ne serait pas possible. L'appui des organismes suivants stimule l'économie et favorise le dialogue et l'élaboration de meilleures politiques publiques.

Académie canadienne des sciences de la santé
Amis des IRSC*
British High Commission
CBC Radio One
Centre de recherche de l'Hôpital général Saint-Boniface*
Centre de recherche et de traitement pour le diabète*
CHEO Institut de Recherche
Conseil des académies canadiennes
Fondation canadienne pour l'innovation
La Fondation Gairdner
La Fondation pour la recherche en santé (FRS) des Compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (Rx&D)
Fonds de la recherche en santé du Québec

Galin Foundation*
Génome Canada*
Génome Québec
L'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa
L'Institut et Hôpital neurologiques de Montréal
L'Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa (IRHO)*
Kingston General Hospital
Massey College, Université de Toronto
Le Ministère de la Recherche et de l'Innovation, Gouvernement de l'Ontario*
Pfizer*
Réseau canadien contre les accidents cérébrovasculaires*
Sunnybrook Research Institute
Université du Manitoba*
Bureau du président
Faculté de médecine
Centre for the Advancement of Medicine
Université McGill*
Université d'Ottawa*
Bureau du président
Faculté de médecine
L'Institut de recherche en santé mentale (IRSM)
Université Queens

* engagement pluriannuel

Contents Table des matières

ix / <i>Foreword</i>	43 / <i>Avant-propos</i>
xii / <i>Biography:</i> Dr. Henry G. Friesen	47 / <i>Biographie :</i> D ^r Henry G. Friesen
1 / <i>Lecture 3</i> Optimizing Treatment by Redefining Human Disease Through Genetics	49 / <i>3e Conférence</i> Optimiser les traitements en redéfinissant les maladies hu- maines par la génétique
15 / <i>Biography:</i> Dr. John Bell	60 / <i>Biographie :</i> D ^r John Bell
17 / <i>Lecture 4</i> Science and Enterprise as a Social Good: the Role of Universities	65 / <i>4tr^e Conférence</i> La science et l'entreprise à titre de bien collectif: le rôle des universités
29 / <i>Biography:</i> Dr. Shirley Tilghman	78 / <i>Biographie:</i> D ^{re} Shirley Tilghman
31 / <i>Lecture 5</i> Bridging the Gender Gap in Science and Technology	79 / <i>5^e Conférence</i> Comblir le fossé entre les sexes en sciences et en technologie
42 / <i>Biography:</i> Dr. Shirley Tilghman	91 / <i>Biographie:</i> D ^{re} Shirley Tilghman

Foreword

The Henry G. Friesen International Prize in Health Research was established by the Friends of CIHR in 2005 in recognition of Dr. Friesen's remarkable contributions to health research and health policy development in Canada. Dr. Friesen is known for two major achievements. For a start, he discovered the hormone prolactin, necessary for normal reproduction. As well, he is responsible for creating Canada's largest health research agency, the Canadian Institutes of Health Research (CIHR).

The award is given annually to an accomplished speaker of international stature to lecture on a topic related to the advancement of health research and its evolving contributions to society. The overarching purpose of the Friesen Prize program is to raise the level of discourse in the broader community on the role of health-science research for our economic and social well-being. The prizewinners give public addresses and undertake institutional visits to major university centres across Canada. This is done in partnership with CBC Radio One, which broadcasts the talks on the program *Ideas* in order to engage a larger audience and ensure that the visionary insights of the Friesen Prize Laureates are made available to the public. The prizewinners are also invited to prepare a manuscript for publication.

Volume 1 of this series contains lectures by Dr. Joseph B. Martin on "Brain Disease: Health Research Policy for the Public Good" and Dr. John R. Evans on "The Infinite Horizon of Health Research: Is Canada Visible?". Here, in Volume 2 of this series, are lectures by Dr. John Bell, Regius Professor of Medicine at Oxford University, and Dr. Shirley M. Tilghman, President of Princeton University. These reflect the content of their presentations on the occasions of the award of the Friesen International Prize. Dr. Bell's lecture was delivered on September 22, 2009 in Ottawa and Dr. Tilghman's lectures were given, respectively, on September 29, 2010 at the University of Ottawa and at Queen's University on October 1, 2010. (These lectures can be viewed online at www.fcibr.ca.)

Dr. Bell discusses "Optimizing Treatment by Redefining Human Disease Through Genetics." An internationally renowned Canadian physician-scientist, Dr. Bell completed his undergraduate education at the University of Alberta and proceeded to Oxford University to study medicine as a Rhodes Scholar and stayed on. He is known for developing genetics and genomics programs in patient-related research across the United Kingdom and

worldwide. As founder of the Wellcome Trust Centre for Human Genetics at Oxford University, he has led large population studies to identify the combinations of genetic variants that impart susceptibility to common chronic diseases. Here he recounts the remarkable advances in methods now available to glean genetic information in the clinic to describe disease with greater precision. This will allow for targeted therapies appropriate for individuals and personalized care. He is credited with leading genetics out of its traditional concentration on rare single gene disorders into the arena of common diseases in which many genes play a part.

In the fourth lecture, Dr. Tilghman discusses “Science and Enterprise as a Social Good: The Role of Universities.” Dr. Tilghman is an internationally renowned scientist and scholar, having made groundbreaking discoveries in developmental genetics and cloning the first mammalian gene. She is an enthusiastic advocate for the career development of women and for all researchers in science in the academic world at large. She points out that, to remain competitive globally, we must renew our commitment to fundamental scientific research, technological innovation, and the education of a new generation of scientists and scientifically literate citizens. She points out the pivotal role of universities in promoting social benefits that flow from new knowledge.

The fifth lecture was delivered by Dr. Tilghman at Queen’s University, Kingston, Ontario, two days after her Friesen Prize Lecture in Ottawa. (Queen’s University is her alma mater, the place where she obtained her undergraduate degree in chemistry.) In this lecture, she addresses the issue of “Bridging the Gender Gap in Science and Technology.” She provides compelling arguments in favour of increasing the role of women in scientific pursuits, and looks at some of the obstacles that must be overcome. She also touches on the unique needs and interests of women in society.

Acknowledgments

I would like to acknowledge the collaborative participation of the Canadian Academy of Health Sciences, particularly in the person of Dr. Catharine Whiteside, its President, and Dean of Medicine, University of Toronto.

Bernie Lucht, Executive Producer, and Paul Kennedy, Host of CBC Radio One’s *Ideas*, are also acknowledged for their contributions in the dissemination of the Friesen Lectures on radio and the preparation and sale of the interviews in CD format.

Cristina S. Castellvi of FCIHR provided valuable editorial assistance in developing this book.

Aubie Angel, MD, FRCPC, FCAHS, President of Friends of CIHR,
Senior Fellow, Massey College, University of Toronto

For further details about the Friesen International Prize in Health Research, Friesen Prizewinners, Friends of CIHR, and the Friesen Prize program, please visit our web site at www.fcih.ca.

About Henry G. Friesen

A renowned and visionary medical scientist, Dr. Henry Friesen is a Canadian endocrinologist, credited with the discovery of human prolactin and for redefining medical research in Canada. Now a Distinguished Professor Emeritus of the University of Manitoba, Dr. Friesen was Professor and Head of the Department of Physiology and Professor of Medicine. As President of the former Medical Research Council of Canada, he brought together scholars, scientists, practitioners, governments, industry, and patient groups, and inspired the creation of the Canadian Institutes of Health Research. His integrity and selfless idealism attracted the support of thousands of advocates and admirers, both nationally and internationally. He fostered and nurtured the creation of Friends of CIHR.

Dr. Friesen was President of the National Cancer Institute of Canada and President of the Canadian Society for Clinical Investigation. He is the Past Founding Chair of Genome Canada. A Fellow of the Royal Society of Canada, Dr. Friesen was named an Officer of the Order of Canada in 1987 and promoted to Companion in 2001. That same year he was inducted into the Canadian Medical Hall of Fame and also was awarded the Gairdner Foundation Wightman Award. In 2004, he was awarded the Order of Manitoba. He holds eight Honorary Doctorates from Canadian universities. In 2005, FCIHR bestowed upon him the Distinguished Service Award in recognition of his unique accomplishments in Canadian health research and his qualities as a dedicated servant of humankind.



Lecture 3

**OPTIMIZING
TREATMENT BY
REDEFINING
HUMAN DISEASE
THROUGH GENETICS**

JOHN BELL, MD

It is a great honour to have been asked to give this Friesen Prize lecture in Ottawa today. Although I have lived almost all my professional life outside of Canada, I have remained closely in touch with the exciting developments in biomedical research in this country. The evolution of funding bodies in Canada and the obvious commitment nationally to the highest quality health research has provided an excellent example for others to follow. Henry Friesen has been central to many of these initiatives, initially in his role as Head of the Medical Research Council and, more recently, in his multiple roles overseeing the development of the funding landscape in Canada.

I first met Henry at the international review of the Medical Research Council five years after he took on his position. That review body, which included Arnold Naimark, Joe Martin, Heather Munroe-Blum, and me, faced the challenging task of assessing an organisation that Henry had managed extraordinarily effectively, despite the lack of commitment of funds from government. Subsequently, it became clear that the engineering of a new body, the Canadian Institutes of Health Research, and the substantial commitment of government to funding health research in different ways would allow the best of Canadian science to flourish. Much of this had to do with Henry Friesen's commitment to persuading policy makers of the importance of this activity, both for economic growth and for the health of the Canadian population. Similarly, his involvement in the creation of Genome Canada allowed Canadian scientists to participate in the genomic revolution from which they had previously been excluded. Henry has been enormously generous with his time and energy and has facilitated the development of the science base both provincially and nationally across the country. He has an enormous international reputation, and it is an immense honour to have been selected for a prize awarded in his name.

Introduction

Over the past 25 years, therapeutic interventions have dramatically changed the face of clinical medicine. Remarkable advances in the methodology used to discover new drugs have provided the medical profession with an array of medicines with which to manage the major common diseases. These therapies have been largely responsible for the dramatic impact on several of the major common diseases over the past two decades. The dramatic fall

in mortality from cardiovascular disease has been the result of therapeutic control of a range of risk factors with antihypertensives, statins, and beta-blockers. These, combined with public health measures, including smoking cessation, have together resulted in a dramatic fall in vascular deaths over a relatively short time frame. Similarly, we have seen remarkable reductions in mortality due to common cancers, such as breast cancer. The reason for this mortality reduction is likely to be more complex, and results largely from a combination of improved screening, improved surgery and radiotherapy, the use of novel chemotherapy, and, most recently, the use of biologics in the therapy of this disease. Therapeutic medicine and public health together are responsible for a significant improvement in quality of life in an increasingly aging population.

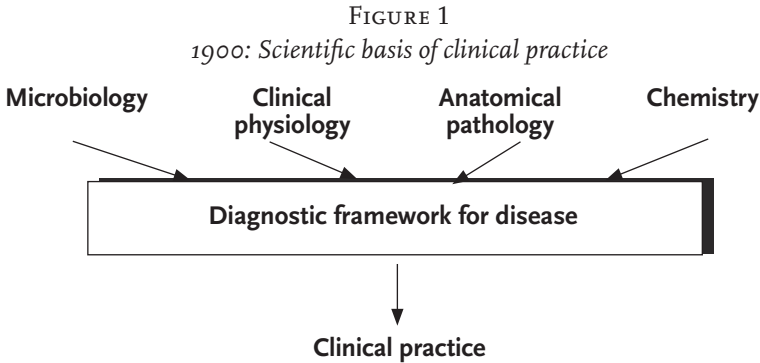
Despite these considerable achievements, underpinned by the development of a range of potent new therapeutic agents, there are, nevertheless, significant limits in our ability to improve human health by these means. One of the most important limitations has been that, although most drugs work extremely well in some individuals, overall in populations the efficacy is attributable to only 30-50% of the population. Adverse reactions and the availability of a large number of drugs that work only modestly well have led to the use of polypharmacy in most common diseases.

The inability of drugs to affect all patients with the major common diseases is paralleled by the obvious clinical heterogeneity that exists within most disease groups. The wide variation in the natural history of most of these diseases, variation in disease complications and endpoints, as well as obvious phenotypic differences in patients suffering from diseases such as diabetes, vascular disease, and cancer, have always suggested that heterogeneous conditions may have been lumped together by relatively simple diagnostic criteria. The challenge for modern medicine, therefore, will be to better understand why a disease is a disease in order to achieve clarity on specific mechanisms that define subgroups of diseases, and to use this knowledge to better deploy both therapeutic agents and other interventions. This will be the approach by which the next significant gains will be achieved in clinical practice.

Osler and the scientific basis of clinical practice

One of the first attempts to introduce scientific rigour to the understanding of pathophysiology in the diagnosis and treatment of disease was developed at the beginning of the twentieth century. Sir William Osler, Regius Professor of Medicine at Oxford University, was among the first to consider how one could apply tools of science to understanding disease and to use that to develop diagnostic criteria. Osler took advantage of the tools that were made

available to him through the dramatic developments in microbiology and anatomical pathology in the late nineteenth century, and he applied these systematically to characterize and classify patients (Figure 1). His textbook, *The Principles and Practice of Medicine*, laid out, for the first time, a clear set of diagnostic criteria based on the available scientific information. These diagnostic frameworks underpinned the classification of disease and our approach to clinical practice for the whole of the twentieth century, and they overcame many of the pre-existing problems of disease diagnosis that were limited by the use of non-causal phenotypes, such as fever, for the classification of disease. What restricted Osler, however, was the limited set of scientific tools he had to explore underlying pathophysiology and create a taxonomy for disease that reflected this.



As the Oslerian approach to medicine was applied over the next century, enormous developments in science would provide the tools and understanding to create yet another major transformation in our understanding of disease, one which is beginning now, 100 years after Osler. We now clearly understand that all disease is the result of genetic variation that alters an individual's susceptibility to disease pathogenesis and the interaction of that genetically determined risk with environmental factors. The combination of environment and genetics results in specific activation or inhibition of biochemical pathways that leads ultimately to the cellular phenomena associated with disease. Typically, these events lead to the aberrations in biochemistry and the clinical signs and symptoms of disease around which diagnostic criteria have been developed. It is also clear that multiple different pathways can lead to the same clinical phenotype. As well, disease itself can create measurable abnormalities that have no direct relationship to the pathways responsible for the disease causation, but rather are epiphenomena of the underpinning disease pathology.

We now recognize many examples of common diseases that include a range of different pathophysiological processes in different individuals, resulting in different natural history and, ultimately, different therapy. One particularly good example is diabetes, which has been diagnosed since Osler's day as an excess of sugar in the blood and urine. In the 1970s, with the early recognition of HLA (*human leucocyte antigen*) types and an emerging understanding of the genetics of the HLA system, it became clear that children developing diabetes were almost invariably found to have particular HLA alleles associated with the disease. This brought about the discovery that juvenile (Type 1) diabetes results from immunologically mediated damage to the beta cells of the pancreas. This is distinct from the disease in adults, among whom there is further heterogeneity.

Some adults develop the disease when they are young, and it persists with relatively few complications. This form of the disease, referred to as maturity onset diabetes of the young (MODY), is clinically differentiated from the more common forms of Type 2 diabetes. It is also widely recognized that while most diabetes is associated with overweight/obesity and a sedentary lifestyle, this is not always the case as there are also young, thin adult diabetics. We now have a very clear picture of what this means in pathophysiological terms. MODY diabetics have defects in regulatory proteins such as glucokinase or transcription factors such as HNF. The vast majority of late onset disease, however, appears to be the result of a multiplicity of relatively small genetic determinants of disease, mostly associated with pancreatic beta cell proliferation and function. This identifies the beta cell as the central organ responsible for disease pathogenesis, putting to rest the fixation on peripheral insulin resistance as the dominant cause of disease. Diabetes also reveals a wide range in heterogeneity to drug therapy, with some forms of the disease being susceptible to treatment with sulphonylurea drugs, while others are clearly more resistant to this therapy. In total, therefore, there are a wide number of different subsets of Type 2 diabetes, each of which has its distinct characteristics explaining the well-recognized clinical and therapeutic heterogeneity that has always existed in this population.

The underpinning principles of taxonomy have historically led to diagnostic categories that subsume multiple different pathophysiologies. We now have the capability of better understanding this heterogeneity and applying it in clinical practice.

The key to disease stratification: Human Genetics

Although there are many factors that might ultimately determine individual responses to therapy or the risk of adverse effects, there are none as reliable

or predictable as those associated with variation in the human genome. We already know that there are very significant genetic determinants associated with many subtypes of disease, and it is likely that these subtypes will also respond differentially to different therapeutic interventions. Indeed, the genetic signatures that define individual disease entities, if we knew what they were, could powerfully predict response and adverse responses to a large number of therapies, and also change the nature of clinical practice by allowing us to more accurately define diseases based on their underlying pathophysiology.

With the success of mapping genes associated with single gene disorders in the 1980s, it became clear that the next major challenge would be to understand the genetic determinants that contribute to subtypes of common disease. It was widely acknowledged that mapping these genetic determinants would be challenging, particularly because at least half the risk of these diseases and their subtypes was likely to emerge from environmental determinants, and because genetics was likely to involve multiple genes of small effect, each contributing and potentially interacting with each other.

With the development of polymorphic markers that reflect individual variation around the genome, the search began for common disease genes using linkage analysis in the late 1980s. Although these linkage studies provided some insights into the complexity of these diseases, the polymorphic markers were insufficiently frequent to provide useful data on disease susceptibility genes, except in a few cases. The creation of a dense map of single nucleotide polymorphisms ten years later created a map that, for the first time, was capable of permitting a shift to genome-wide association strategies rather than linkage. This relied on the development of extensive haplotypic information describing which genetic variants were found commonly adjacent to each other, allowing the limitation to 500,000 of the number of SNPs (single nucleotide polymorphisms) necessary to thoroughly map the genome by association.

Early attempts to use genome-wide association produced mixed results, although there were some striking examples of genetic associations in common disease that were wholly unpredicted. For example, in age-related macular degeneration, the most common cause of blindness in later life, the association with complement factor H was identified using a genome-wide association study (GWAS). The identification of such occasional associations was rapidly followed by a flood of new associations when large-scale studies were undertaken using thousands of patients and controls. These generated very robust associations, ones that were strongly significant and reproducible. The Wellcome Trust Case Control Consortium, for example, rapidly generated more than 30 such associations out of a set of studies and, within two

years, there were more than 300 such associations available.

These data were striking in that they have begun to reveal, for the first time, much of the pathophysiology that underlies common disease. Although each association has been associated with relatively small odds ratios (less than 1.3), they have revealed remarkable insights into disease pathophysiology. One feature of this data has been that many of these genetic variants mapped to common pathways, identifying these pathways as being extremely important in disease. The mapping of four different genetic variants to the IL23 pathway in inflammatory bowel disease clearly indicates that this pathway is important in disease pathogenesis. A further example is diabetes, where the major genetic associations have clearly delineated a role for the beta cell and determinants of beta cell proliferation in disease susceptibility. In inflammatory bowel disease, the major genetic determinants seem to revolve around innate immunity and immune response to pathogens or microbes in the gastrointestinal tract. Although in most cases the sum of our genetic understanding of common diseases only now accounts for a small percentage of the known heritability in these diseases, it is clear that this gap is likely to be closed quickly.

The SNPs that have been selected and used for mapping to date represent common variants in the genome. There also exist a large number of rare SNPs and, indeed, it is likely that there are significant numbers of “private” mutations that exist only in a single family or pedigree. Application of new next-generation sequencing technology is rapidly allowing us to characterize genetic variation at a sequence level. It is clear that rare SNPs and private mutations are both likely to contribute to susceptibility, as is the presence of copy number variation, either duplications or deletions of portions of the genome. Not surprisingly, genes identified by the use of common SNPs are obviously strong candidates to contain rare SNPs or private mutations that can also alter their function in ways that lead to disease susceptibility. As we increasingly develop a picture of an individual’s genetic determinants that will lead to common disease, we are also likely to clarify the types and subtypes of disease most likely to respond to individual therapies. The revolution in human genetics has now begun to deliver in common disease, and this will have a profound impact on the way we practise medicine. It is likely to move us from the taxonomic framework that defines Oslerian medicine to a new taxonomy based largely on pathophysiology associated with a much clearer picture of both natural history and useful therapeutic interventions.

From gene to phenotype

One of the great challenges genetics presents is to convert this wealth of

information about genetic variants associated with disease into an understanding of their functional impact on cellular processes. In autoimmunity, for example, where 200 variants have now been identified, it is possible to characterize in normal individuals the effects of having disease susceptibility variants on immunological processes. Identifying patients who are homozygous for different genetic variants allows them to be compared in their normal immune responses, and this can define important but often subtle differences in their immune status. When a multiplicity of these variants is added together, these individuals become more or less liable to the development of autoimmunity.

There is a wealth of new opportunities to pursue in this arena. In the autoimmune diseases, for example, work on the IL2 receptor and IL7 receptor, both of which have been identified as being relevant to autoimmunity, has provided suggestions about how they might be involved in disease processes. This picture is likely to rapidly evolve to a point where we can identify a host of relatively modest changes in the setting of immune responsiveness that ultimately leads to the predilection to disease in the presence of particular environmental stimuli. The bridge from genotype to phenotype is the next major step in this process.

Applying genetic information in the clinic

One of the major limitations of modern clinical practice remains the relatively low levels of efficacy seen with most therapeutic agents. There are several potential reasons for this, but the most important is probably the heterogeneity in disease populations, and some of that heterogeneity clearly lies at a genetic level. One of the most important outputs, therefore, of the genetic revolution in medicine will be to use genetic information more effectively to predict who is likely to respond to a drug, and also to identify those who may be at risk of adverse effects. Successfully applied, this will create a new paradigm of getting the right drug in the right patient, thereby greatly raising efficacy levels and also avoiding needless exposure of unresponsive patients to a drug's adverse effects.

There are very substantial benefits to be derived from developing a more personalized approach to therapeutic interventions. Genetics and genomics provide very powerful tools for characterizing subpopulations and identifying responder and non-responder populations to novel therapies. There is obviously a host of other potential approaches to this problem. Biomarkers, particularly protein and small molecule biomarkers, have been suggested, although this field has not delivered useful information yet in the way that was originally suggested. This is in part because protein biomarkers may

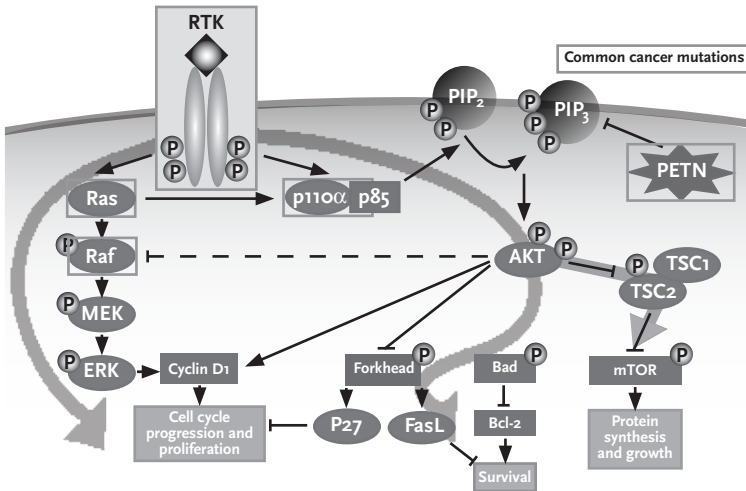
or may not represent events that are directly associated with disease pathophysiology, but may arise as an epiphenomenon associated with the disease process and hence are innately less robust as predictive markers than are DNA variants. Imaging also provides a powerful tool for predicting response, not least because it can be applied *in vivo* to identify early responders (for example, to antiangiogenic therapy), and may prove to have an important place in the development of more personalized therapies. Many of the recent successes in this field, however, have come from the application of DNA-based predictive tests or have been derived using a genetic approach. These tools now give us a very clear view of how medicine is likely to evolve over the next decade.

Cancer is the area where most therapeutic stratification has occurred. The use of antibodies directed at *Her2* (Herceptin) has proved to be enormously successful, but only when applied to patients expressing the *Her2* protein. Similarly, the use of Gleevec as a specific kinase inhibitor specific for Bcr-abl has been demonstrated to be useful in individuals with chromosomal abnormalities at the Bcr-abl site that define chronic myeloid leukaemia. Both these medicines have high levels of therapeutic efficacy and would have proved not to be useful had they been used without the initial genetic stratification. Progress has been rapid in identifying somatic DNA variants in tumours that affect therapies directed at signalling molecules leading from receptor tyrosine kinases to a host of cellular functions that could drive cancer cells. Trials of drugs to receptor tyrosine kinases such as the EGFR receptor or those directed at signalling molecules within the cell such as Ras, Raf, or PI3K have all demonstrated remarkable efficacy in small numbers of patients but, on the whole, with relatively disappointing results when used as monotherapy.

As responder and non-responder populations have been better characterized, however, it is clear that one can dramatically change the response rate in populations treated by stratifying them genetically. The EGFR receptor antagonist Gefitinib failed in clinical trials, but subsequently it was demonstrated that mutations in this gene in certain tumours could powerfully predict tumour response, although the number of individuals with these mutations is small (<10%). Nevertheless, the therapeutic effects of these drugs in those with mutations is extremely impressive and accounts for the early enthusiasm for this drug by clinicians. Similarly, it has been recognized that receptor tyrosine kinase (RTK) antagonists fail to produce any significant therapeutic effect in individuals who have *Kras* mutations that constitutively activate this kinase. These mutations are common and bypass any effect that could be derived from blocking RTK. As well, guidance now suggests that avoiding treatment in tumours with these activating mutations

and considering other variants in the signalling cascades can raise response rates from RTK inhibitors from 10% to 70%. Similarly, b-raf is a signalling molecule where mutations are frequently found in malignant melanomas. The development of drugs that only inhibit this kinase in the presence of this mutation has demonstrated remarkable efficacy in early stage trials. It is clear that the fingerprint in an individual tumour of signalling molecule mutations would be crucially important for knowing which combination to use in any individual patient and, indeed, tracking mutations in recurring tumours may also prove to be important in developing appropriate therapy (Figure 2).

FIGURE 2:
Cell signalling pathways with common cancer mutations defining response to therapy



To date, the most extensive use of DNA-based information has been for the application of antiviral medications. HIV is an obvious example where resistance mutations are now keenly tracked in the clinic to identify the most appropriate therapy for these patients. Hepatitis also represents an excellent example of how our better understanding of the disease and host populations has greatly shaped our ability to develop new therapies. When viral hepatitis was not fully characterized at the level of the viruses involved or their individual variants, it would have been near impossible to develop an appropriate therapy. It was also impossible to adequately predict natural history as individuals with disease either had a very benign course or they went on to develop very aggressive disease.

The description of three major viral hepatitis subtypes – hepatitis A, B, and C – gave some insight as to why there was heterogeneity in natural history and, indeed, also response to therapy. Hepatitis A proved to be an entirely self-limiting and benign disease, while hepatitis B had a wide range of outcomes, from full clearance of the virus to chronic progressive hepatitis and hepatocellular cancer. Hepatitis C also has a range of outcomes, with some patients responding well to the pegylated interferons, while others are relatively resistant. This responsiveness is defined in part by the different genetic strains of virus which have differential responses to interferon, but this ability to clear virus is also directly related to DNA variants in the host genome, particularly at IL28 or interferon γ , which operates through the same signalling pathway as interferon in cells.

Some of the clearest evidence of disease heterogeneity outside cancer has come from evidence that powerful new biologic therapy, in particular antibodies to cytokines and cytokine receptors, is only efficacious in certain patient subpopulations. For example, in patients with rheumatoid arthritis, TNF antibodies have produced remarkable clinical responses.

The antibodies to TNF, however, are efficacious in only 60-70% of patients. This creates a problem in deciding which patients should receive the therapy. This can be determined only on a trial-and-error basis, and ultimately reduces the efficacy of these drugs at a population level because of the significant number of non-responders. Similar issues relate to the other biologic therapies, including those specific for CTLA4, the IL6 receptor, and the CD20 marker.

In inflammatory respiratory disease, the entire field has been disabled by an inability to better specify the subtypes of disease. In the case of chronic obstructive airways disease, this has prevented any systematic approach to developing new therapies. In the case of asthma, for example, it has led to a dearth of effective therapies, with the identification of inhaled steroids, which remain the only major anti-inflammatory available for that disease. Recently, a system defining major subtypes of asthma – based on the presence of inflammatory markers, eosinophils, TH₂ cells, and high IgE – may allow for such stratification to provide an improved efficacy for new anti-inflammatory drugs.

It is clear, therefore, that in cancer, viral illnesses, and inflammatory disease we are already advancing rapidly on a new set of approaches for stratifying patients with disease and identifying appropriate patients to treat with any new medication. This is likely to produce the next uplift in therapeutic medicine. Efficacy levels in many cases should reach 70%, dramatically improving the impact of drug therapy.

Controlling adverse reactions to drugs

A further benefit of a more improved disease classification will be an improved capability of identifying those who are likely to suffer adverse effects from particular medications. This remains a serious health care problem, particularly with the widespread use of medicines. Although adverse effects are often rare, they can be prevented in some cases by the identification of susceptibility determinants that are necessary. Virtually all medications are likely to have unintended effects in patients, given the widespread use of these medicines in populations. It is difficult to imagine a population without the genetic variation that would lead to some kind of adverse effect with a drug that had a parallel effect on any given pathway.

A good example of a determinant of susceptibility is the identification of the genetic variant for the transporter protein in muscle that largely determines an individual's risk of the myopathy which occurs rarely with all forms of statin therapy. Similarly, the influence of HLA alleles on severe adverse effects to the anti-HIV medication Abacavir and the anti-epileptic medication Carbamazepine are good examples of how genotypic information can be highly predictive and can avoid even rare but very serious side effects occurring in subsets of the population.

Application of genetics in the clinic

An important question is how long it will be before genetic and genomic information is used more widely to characterize disease, define responder populations to drugs, and identify those at risk of adverse effects. The tools and techniques for applying genetics and genomics in clinical populations are readily available. Considerable progress has been made in recent years in translating our existing knowledge into clinically useful tests. This process has been greatly accelerated by the ability of diagnostic tools such as comparative genome hybridisation arrays (CGH arrays), which can identify very small cytogenetic abnormalities such as insertions and deletions around the genome. Already these are replacing conventional cytogenetics and can be used successfully to detect abnormalities associated with developmental and learning disorders, as well as speech- and language-associated genetic variation.

The most dramatic tool for clinical purposes, however, is DNA sequencing, and there have been rapid advances in technology here in recent years. The capability of next-generation sequencing methodologies to sequence large bits of the human genome extremely rapidly has provided an opportunity to consider how many common diseases could be characterized at a genetic level. Tools are already available using this methodology for the characterization

of genes associated with rare Mendelian cancer loci; with the multiplicity of genes that are associated with sudden cardiac death syndromes (hypertrophic cardiomyopathy, common dilated cardiomyopathy, and long QT syndrome); with retinal disorders (incorporating a total of DNA variants at 100 different loci); and with common brain malformations.

The most important area for this methodology, however, will be cancer, and it looks increasingly likely that whole genome sequence data will be available in the relatively near future to characterize different variations present in the somatic tissue of a cancer. This is likely to provide both important natural history information and crucially important data about how best to treat these emergencies either with single agents or with drugs in combination. Genomic profiling of tumours is therefore more likely to transform the way we approach the development of new cancer medicine and its application in the clinic, as demonstrated by both Gleevec, the drug for chronic myeloid leukaemia based on a single genetic abnormality, and Herceptin, which is used to treat only 20% of women with breast cancer.

Conclusion

The process of reclassification of disease based on a better understanding of underpinning disease mechanisms and the mechanisms and processes active in subpopulations of patients is likely to dramatically transform medicine. Just as Osler used the technologies that were available to him to better characterize the clinical phenotypes of disease and to underpin his disease classification system, we are moving rapidly to a new level of understanding of disease mechanisms using genetic and molecular tools. This approach has already transformed our understanding of a range of simple Mendelian disorders, and it is now beginning to impact on common complex traits in a more systematic way. Based on the mechanisms associated with disease pathogenesis, genetics and genomics are now allowing us to describe disease with a level of precision far beyond that available to Osler in his day. Similarly, these tools are providing a remarkable opportunity for stratifying patient populations before they are treated to ensure that, when they receive a new medicine, they have a high chance of responding. We have an opportunity over the next 20 years to develop a new mechanistically based taxonomy system for disease that will help us predict natural history with much more accuracy, and to develop and apply novel therapeutics in a much more effective way. Medicine is ready for another major transformation which is likely to benefit many of those who currently suffer from the major chronic diseases. This will provide an entirely new paradigm for clinical practice, one that will serve us well for another hundred years.

Biography

Dr. John Bell, an internationally renowned Canadian physician-scientist, completed his undergraduate education at the University of Alberta, and proceeded to Oxford University to study medicine as a Rhodes Scholar. He has been at Oxford ever since.

Dr. Bell is known for developing genetics and genomics programs in patient-related research across the United Kingdom and worldwide. As founder of the Wellcome Trust Centre for Human Genetics at Oxford University, he has led large population studies to identify the combinations of genetic variants that impart susceptibility to common chronic diseases.

His organizational prowess and scientific vision led to his appointment as Chair of the Office of Strategic Coordination of Health Research (OSCHR) by the British Government to help focus research investments and facilitate translation of health research into economic and social benefits. Dr. Bell has helped Canada in many ways, as Chair of the first CIHR International Review Committee and in various capacities on Boards and Committees of Genome Canada, the Alberta Heritage Foundation, the Gairdner Foundation, and the Government of Ontario.

Lecture 4

**SCIENCE AND ENTERPRISE
AS A SOCIAL GOOD: THE ROLE
OF UNIVERSITIES**

SHIRLEY TILGHMAN, PHD

It is a great honour to receive the Henry G. Friesen International Prize in Health Research and to deliver this, the fourth annual public lecture. I would like to thank the Friends of Canadian Institutes of Health Research and the Canadian Academy of Health Sciences for conferring this award on me and for inviting me to speak to you today. I would also like to salute the remarkable contributions of my fellow Winnipegger Henry G. Friesen, whose discovery of the hormone prolactin, together with his research into its role in infertility, was a major achievement. As many of you know, Dr. Friesen has also fostered health-related research throughout this country as President of the Medical Research Council of Canada and Founding Chair of Genome Canada. Last, but certainly not least, Dr. Friesen is an accomplished educator who has mentored scores of graduate students and post-doctoral fellows, most recently at the University of Manitoba, where he was himself a student and is now a distinguished Professor Emeritus. It is wonderful to receive an award that has been named in his honour.

Today, I have chosen to reflect on the critical role that North American research universities play in our society, not only as purveyors of diplomas and keys to individual advancement, although that is surely our most important mission, but also as forces for social good in creating economic prosperity. This is the story of an investment in the future of our people and indeed of all peoples that has paid extraordinary dividends over time, but it is also the story of an enterprise that may well falter if we do not sustain our commitment to it. My story will be built around American examples, since, after spending 40 years in the United States, this is the world that I know best, but I think you will find Canadian analogues to many of the challenges that American scientists – and transplants like myself – confront.

Colleges and universities provide many social goods – from socio-economic mobility to fostering open discourse – but what I want to focus on this afternoon is the contribution that research universities make to our two nations' scientific enterprise as they channel public and private dollars into critical fields of inquiry and link this work with the education of graduate students and post-doctoral fellows – the scientists of tomorrow. In the ideal world, the new knowledge that emerges from this unique interplay of resources and talents is placed at the service of national and global goals, and applied and adapted by the marketplace, yielding benefits to human health and well-being and

new industries that diversify and strengthen our closely linked economies. Indeed, if one considers the twentieth-century advances that have left the world a better place, they grew primarily out of scientific research, much of it conducted in research universities like my own and Dr. Munroe-Blum's.

The evidence for this sweeping statement is all around us: in the dramatic increase in life expectancy and corresponding decline in infant mortality; in the virtual eradication of a disease like smallpox through systematic world-wide vaccination; in the generation of household conveniences that have freed us from punishing manual labour; in the provision of safe drinking water and sanitation; in the availability of world travel and its potential to foster greater understanding among people of different cultures; and in the development of the Internet, a powerful tool that provides global and instantaneous access to everything from the world's great literature to vacuous tweets. A strong case can be made that at least half the growth in the gross domestic product of the United States in the past 50 years has been due to advances in the sciences and engineering. Entirely new industries such as biotechnology, telecommunications, and e-commerce – some of the most powerful drivers in today's economy – grew out of research that was by and large nurtured in university laboratories, often by students and faculty pursuing knowledge for its own sake, with no commercial application in mind.

This remarkable scientific progress did not occur by chance. In the United States, it arose out of a social contract between the federal government on the one hand and research universities on the other. Although it is hard to imagine today, prior to the Second World War the government of the United States did very little investing in fundamental scientific research. In those days, institutions like the Rockefeller Foundation were the most important supporters of research in universities, with state and federal governments providing relatively modest funds. The war changed everything as the federal government turned to academic scientists, particularly in physics, to develop the weapons that would ultimately end the war. National research laboratories were created at Oak Ridge and Los Alamos, and others that already existed were greatly expanded. The impact of academic scientists on the outcome of the war was probably startling at the time, but it helps to explain what happened next.

When President Harry Truman turned to Vannevar Bush, Director of the Office of Scientific Research and Development, to advise him on postwar science policy, Dr. Bush changed history by writing a highly influential report entitled *Science – the Endless Frontier*. In it, he laid out the principles by which the federal government would link its future investments in fundamental research with education, particularly the education of graduate students. By

investing in the young, the system acquired a vitality, an energy, and a capacity to change continually that would make it the envy of the world.

A very similar set of decisions was being taken in Canada after the Second World War, and the conclusion was the same – linking research with graduate education would provide a lasting benefit to the scientific and technological infrastructure of the country. Although the National Research Council had been in existence since 1916, it was largely an advisory body to the government, and oversaw a number of federal laboratories without ties to universities. It was during the scientific and technological boom of the 1950s and 1960s that the council formed its own social contract with universities in earnest, and thereby made a lasting investment in scientific discovery and thus the future.

The confidence that society placed in scientific progress as the path to prosperity was reflected for decades in everything from surveys that identified a life in science as among the most respected careers one could pursue to the yearly generous allocation of tax dollars to basic and applied research. In return for this broad support, society rightfully expected, and indeed received, the discovery of new knowledge that would lead to better lives for everyone, yielding what some have called the golden age of science. I wish I could stand here and simply say, “Well done! Carry on!” but, in fact, there are storm clouds on the horizon.

This is the message of Norm Augustine, a prescient American, former head of the Lockheed Martin Corporation, and Chair of the National Academies’ Committee on Prospering in the Global Economy of the 21st Century. In his committee’s seminal report, *Rising above the Gathering Storm: Energizing and Employing America for a Brighter Economic Future*, he issued a wake-up call to anyone who believes that our prowess in the sciences and engineering is an immutable fact of life. Indeed, for him and many other thoughtful observers of the United States’ scientific and technological trajectory – and here I quote from his report’s conclusion – “without a renewed effort to bolster the foundations of our competitiveness, it is possible that we could lose our privileged position over the coming decades.”

As physical impediments to the rapid transfer of products, services, and ideas have disappeared, and as countries such as China and India have dramatically increased their intellectual and industrial capital in science, it has become imperative that we in North America renew our commitment to fundamental research and technological innovation. This is a challenge that resonates on both sides of the 49th parallel, as symbolized by Ottawa’s 2007 Science and Technology Strategy, designed to “maximize the freedom of scientists to investigate and of entrepreneurs to innovate,” and initiatives such

as the Canada Foundation for Innovation, established in 1997 to strengthen Canada's research infrastructure. In the words of the federal government's strategic plan *Mobilizing Science and Technology to Canada's Advantage*, "S & T capacity is more widely distributed around the world today, with countries such as China and India moving increasingly into this segment of the value chain based on their cost advantages and considerable number of highly qualified personnel. To succeed in an ever-more competitive global arena, Canada must have researchers, research facilities, research equipment, talent, and firms that are nothing short of excellent by world standards."

But to paraphrase William Shakespeare's Cassius, the fault, dear friends, is not with other countries but with ourselves. The growth in scientific investments elsewhere is something we should celebrate in this global world we live in, for the advances that will come will benefit us all. On the other hand, the worst thing we could do for both global progress and our own economic future is to cede the playing field to other countries. Notwithstanding our historic achievements, Canadian and American science faces a threefold challenge that must be addressed if our nations are to flourish in the science- and technology-driven world of the twenty-first century.

The first of these challenges concerns the way in which science itself is taught in our schools, colleges, and universities, though, happily, Canadians do not face the crisis in K-12 education that bedevils the United States. Arguably, the most important recommendation in the Augustine report is its call for a transformation in the teaching of science and mathematics in American public schools and a new commitment to attracting the "best and brightest" to the sciences and engineering in college and beyond. Why? As Augustine bluntly told congressional leaders last year, "America is widely acknowledged as having one of the worst K-12 education systems in the world, yet spends more on it per student than all but two other nations." Indeed, the most recent results from the Program for International Student Assessment placed American 15-year-olds in 23rd and 32nd place respectively among their peers from 57 international jurisdictions, well behind Canada and other countries such as Australia, Korea, and Germany. When more than half of American twelfth graders are unable to correctly draw a rough sketch of the sun and the four inner planets in relation to each other, it does not take a rocket scientist to know that "Houston, we have a problem."

Nor should it come as any great surprise that this anemic showing is having repercussions further along the educational pipeline. Students who have limped through science and mathematics with many a weary groan have little incentive to major in these subjects when they enter college, and many will even shy away from courses geared to the non-scientist. At precisely the

time when our lives are being transformed by exponential strides in science and technology, the annual survey of the American freshman conducted by the Higher Education Research Institute suggests that, with the notable exception of the life sciences, fewer young men and women are embracing the sciences and engineering today than in the past. In its report on 40-year trends, the institute documents the changing intentions of freshmen between 1966 and 2006, and the data are dispiriting. In 1966, 8.6% of respondents foresaw themselves as engineers. Forty years later, 6.3% did. In 1966, 4.1% of respondents predicted that they would pursue careers as research scientists. Forty years later, this percentage had fallen to a paltry 1.8%. North of the border, better public schools have not ensured that young Canadians are flocking to the sciences and engineering. Data from the 33-country Organisation for Economic Co-operation and Development places Canada 20th in natural science and engineering degrees as a proportion of the total and 17th in the number of people engaged in science- and technology-related occupations as a proportion of total employment.

This cascade of statistics suggests that the sciences and engineering, which inspired my generation – the post-Sputnik generation – to reach for the stars, are losing their attraction for many young people. And this is a shame, not only because it weakens a major driver of progress and a significant source of our influence abroad, but it comes at a time when there have never been so many fascinating questions to explore and so many marvellous things to build – whether we are probing the circuitry of the human brain or the origins of the universe itself. What, then, can we do to prevail on a new generation to embrace these opportunities? While much can and should be done to inspire children at the elementary and secondary level, we in higher education cannot afford to wring our hands, decry the sorry state of science education in our public schools, and wait for matters to improve. Let me briefly describe three important strategies to improve on science education that we are pursuing at Princeton.

The first is to understand what motivates students to become scientists. In my own case, it began with a childhood fascination with math and a love of puzzles, but I truly started down the path to a career in science when it dawned on me that scientists get to solve puzzles that have the potential to change the world. This leads me to the conclusion that we must introduce students early in their education to the big questions that scientists are currently trying to solve. Too often, the operating metaphor for science education is a pyramid. At the bottom is a group of foundational facts – often discovered hundreds of years ago – that must be learned by heart: things like Mendel's laws of inheritance or Newton's laws of gravity. Is there anyone in the audi-

ence who was inspired by Mendel's peas or Newton's apple? These facts are often taught as a laundry list and from a historical perspective, without much effort to explain their relevance to modern problems. Only after you have successfully conquered those facts are you allowed to move up the pyramid to the next set of slightly more complex facts, and if you have the persistence of Sisyphus and the patience of Job, you will finally reach the summit and be shown the reasons why you have been learning those facts – that they are the tools you need to solve exciting problems. I think we need to invert that pyramid and begin with the big ideas. And then we need to continually connect the facts and theories and hypotheses and theorems we teach to solving the questions behind the big ideas.

This semester, I am using this approach with a group of 15 Princeton freshmen in a seminar called "How the Tabby Cat Got Its Stripes, or the Silence of the Genes," which is neither an African folk tale nor a genetic analysis of Hannibal Lecter, but a course in the wild and wacky world of epigenetics. Freshman seminars allow a senior member of the faculty to explore for a semester a deep question, often arising from his or her current research interests, with bright-eyed and bushy-tailed freshmen. These seminars are considered one of the most memorable teaching experiences by students and faculty alike, but when I taught my first one in 1992, no one had ever tried to teach a freshman seminar in the scientific disciplines. The reason? The pyramid! Dogma held that you could not possibly engage a group of freshmen with complex scientific ideas because they were standing at the bottom of the pyramid and were completely unprepared to appreciate what lay at the pinnacle.

I was not persuaded then, and I remain completely unpersuaded now. These 18-year-olds, with only high school biology to guide them, are reading original papers in the literature, almost all published in the last ten years, that explore everything from genomic imprinting in mammals to position effect variegation in *Drosophila* to paramutation in maize. Yes, we have to begin each class with a vocabulary lesson because of the propensity of scientists to use arcane language when simple words would do. Once armed with the dictionary, however, the students are able to understand the concepts and, most important, the ways in which scientists go about exploring big ideas. It is possible to invert the pyramid. Furthermore, they learn that scientists do not have all the answers. Thank heaven! If we did, we'd all be out of our jobs.

The second approach that we are exploring at Princeton is breaking down the artificial barriers that separate one scientific discipline from another. Those barriers have existed on our campuses for centuries, but they are

increasingly irrelevant to the way twenty-first-century science and engineering are conducted. The most exciting problems that scientists and engineers face today often do not fit neatly into one of the foundational sciences but, rather, lie at the interstices of multiple fields. Today's neuroscientists require familiarity with physics and computer science as much as with biology and psychology. Successful environmental remediation will need hydrologists, civil engineers, geoscientists, and chemists to work alongside ecologists. It is critical that we prepare our students for this scientific future.

Six years ago, a distinguished Professor of Molecular Biology at Princeton, David Botstein, created a new curriculum for freshmen and sophomores called the Integrated Science Curriculum. He began by asking a group of senior faculty from chemistry, physics, biology, and computer science to meet for a year and develop a list of the most important ideas in their fields, and the scientific principles that underpin them. They discovered – to their surprise – that they had far more in common than they had thought. Using this list, they created a two-year course, co-taught by faculty from the participating disciplines, that would prepare students to concentrate in any one of those disciplines as upperclassmen, but that would approach those disciplinary studies with a broad perspective on modern science. As you can imagine, this took some doing, as faculty are loath to cede control of the curriculum to colleagues outside their own department. Nevertheless, it has worked, and the majority of the students who have passed through this curriculum have gone off to the best graduate programs in the world at much higher rates than we have seen before. As well, those programs are begging us to send them more students, as they are ready, willing, and able to embrace the interdisciplinary world ahead.

The third approach we are taking at Princeton is not new, but I am convinced it is critical for producing future scientists, and that is providing students with the opportunity to actually *be* scientists. There have been many studies over the years that establish a strong correlation between an early research experience and the likelihood of persisting with a career in science. In my case, it was the opportunity to engage in scientific research as a second-year honours chemistry major at Queen's that solidified my own determination to pursue a life in science. I had the great good luck to work with Professor Saul Wolfe, one of this country's most accomplished organic chemists and now an Emeritus University Professor at Simon Fraser University. My project was to work out the conditions under which anhydronicillin, a biologically inert molecule, could be converted to biologically active penicillin. If we were successful, the possibility was there to simplify and reduce the cost of manufacturing the antibiotic. For several months, I tried what felt like an infinite

number of permutations and combinations of reaction conditions, assessing the outcome on lawns of *E. coli* in petri plates to look for cell death. To this day, I can still remember the morning I opened the incubator, expecting to be greeted by the usual sight of happily growing *E. coli*. Instead, I saw a clearing around one filter, indicating that penicillin had been synthesized in my test tube. The hair stood on the back of my neck, my hands shook, and rockets went off in my head. It would have been impossible *not* to be a scientist after that euphoric moment.

At Princeton, we require every student to conduct research in his or her senior year and write a substantial thesis. But in truth, the earlier undergraduates enter our research labs, the greater the likelihood that they will have a transformative experience. I should add, of course, that for some of our students, the senior thesis is revelatory in a different way – they discover that they are not meant for a life in science, and that is a valuable lesson as well.

All of these teaching initiatives are intended to inspire talented undergraduates to eagerly embark upon careers in science. But this won't happen if they come to believe that the path ahead is stacked against them. This has become a major issue for the biomedical sciences in the United States, where postgraduate training has gone from a sprint to a marathon in the last 30 years. Completion times for doctorates and post-doctoral fellowships are lengthening, with the median time required for the former increasing from six years to eight between 1970 and 1995. For post-doctoral fellows, they are now the victims of what I call the LaGuardia effect, which, as anyone who has flown on the east coast of the United States knows, means endlessly circling the airport, waiting for one's turn to land. The shocking consequence of this protracted time spent as a post-doctoral fellow is that the average age at which a scientist secures his or her first NIH research project grant has climbed from 39 in 1990 – hardly a number to cheer about – to 43 in 2007, and many gifted young men and women are simply not prepared to wait this long. In the words of Elias Zerhouni, former head of the NIH, "Without effective national policies to recruit young scientists to the field, and support their research over the long term, in 10 to 15 years we'll have more scientists older than 65 than those younger than 35." Already, he noted, the NIH "funds significantly more people over the age of 70 than under the age of 30."

Pursuing a scientific career has never been a cakewalk, but as more and more time is spent in ever-lengthening preparation with only a distant prospect of scientific independence, I worry that many highly qualified undergraduates are thinking twice about investing the best years of their lives in the skies above LaGuardia. This is a loss of talent that our nations can ill afford.

The third and final challenge confronting the scientific enterprise in both Canada and the United States concerns the consistency of federal funding, and thus the health of the government-university partnership that I described at the outset of my remarks. To anyone who has run a research lab, it is a truth universally acknowledged that scientific research cannot be conducted effectively in fits and starts. It needs a long horizon and the assurance of predictable support as it unfolds. Unfortunately, federal funding in the United States has been anything but stable, and at both an institutional and individual level the consequences have been damaging. Canadian science, too, has been subject to erratic twists of the federal spigot: last year, the budgets of the Canadian Institutes of Health Research and the Natural Sciences and Engineering Research Council were cut; this year they received a boost, though not enough to recover their lost ground. The NIH offers a prime American example of this problem. Its budget, proposed by the president but set by Congress, has never enjoyed a sustained period of stability but has been in what biochemists call a futile cycle of growth and retrenchment over the past 35 years. The last decade has provided us with a particularly poignant example of this phenomenon. Between 1998 and 2003, Congress doubled the budget of the NIH, surpassing the expectations of even the most ardent advocates of biomedical research. The good times ended abruptly in 2004, when Congress began to tighten its purse strings to the point that the NIH's budget could no longer even keep pace with inflation. The American Recovery and Reinvestment Act of 2009 – the stimulus funding in response to the Great Recession we have weathered – brought \$10.4 billion of relief to the NIH, an astounding 33% increase in its annual budget, but this short-term manna from heaven contains the makings of another bust in 2011. The infusion of new funds has unleashed a flood of grant applications, once more raising the prospect of an unsustainable expansion of activity followed by a sharp contraction. We can already anticipate a train wreck.

This roller coaster, which is a direct consequence of the political budget process in Washington, means that careful and effective planning that permits the wise allocation of resources is virtually impossible. Scientific priorities that need years to nurture are initiated and then suddenly caught without essential support. During the boom years, universities respond to the increased demand for research by building new facilities and hiring new faculty, only to find that those new faculty cannot attract funding when the tide turns, as it inevitably does. This cycle has particularly corrosive effects on young investigators – or, rather, not-so-young investigators – who have the misfortune to enter the grant system at one of the downturns in funding.

Moreover, I would argue that the *kind* of science we conduct is adversely

affected by the sudden appearance and disappearance of federal dollars. When money abruptly dries up, the mindset of applicants and reviewers grows more cautious, to the detriment of risky but potentially transformative research, as well as to young investigators without a well-established record of achievement. To quote one report by the American research community, “There has been a fundamental narrowing of the scientific vision, with the primary scientific query shifting from ‘What is possible?’ to ‘What is fundable?’” This is profoundly injurious to scientific progress, which depends on daring leaps as well as incremental steps to achieve its goals.

So, what is the alternative? In the simplest terms, I would argue for a national commitment to stable multi-year funding that guarantees at the *very minimum* the preservation of spending power from year to year and that is responsive to national needs – for example, an emerging epidemic such as HIV/AIDS or a compelling new scientific opportunity such as sequencing the human genome. The major obstacle that stands in the way of such a policy is clearly the federal government’s annual appropriation process. The United States’ bicameral system of government, with power divided between the executive and legislative branches and, then, further divided among powerful congressional committees, in no way lends itself to orderly fiscal management. Finding agreement – *any* kind of agreement – is a Herculean task that involves more short-term political maneuvering than long-term public policy formation. Canada’s parliamentary system is much more disciplined, but changing government priorities can still be disruptive, even within a climate of strong support for research and development. As the President of the Canadian Association of Physicists noted with some relief this spring, “This year’s budget represents a clear, if somewhat modest, commitment to basic research in addition to commercialization aspects and targeted research that all too often seem to push basic research to the back burner of the government agenda.”

These, then, are three of the major challenges that face the future well-being of the scientific enterprise on which our nations’ welfare rests. Much will hinge on how we, as scientists, respond – on the way we introduce the rising generation to the wonders of science, on the way we organize the training of new scientists, and on the way we make our case for federal support. There are no simple solutions, but as long as scientists do their part, as long as our society maintains its fundamental belief in the power of science to improve lives and promote prosperity for all, and as long as our nations’ leaders take a thoughtful approach to our scientific enterprise and protect the qualities that made it such a source of economic growth and prosperity, we can look to the future, including the rise of global competition, with optimism. Let

us not forget that in the second half of the twentieth century, men and women on this continent created the most impressive and powerful engines for innovation and creativity that the world has ever known. The seeds of that success, rooted in our nations' research universities, are still with us, slightly battered but unbowed, and if we nurture them, as I believe we can, the golden age of North American science will not be something that my generation talks about nostalgically. Rather, we will be able to say – and say with confidence – “The best is still to come!”

Biography

Internationally renowned Canadian scientist and scholar Dr. Shirley Tilghman received her Honours B.Sc. in chemistry at Queen's University, in Kingston, and completed her doctorate at Temple University, in Philadelphia. She then made a number of groundbreaking discoveries in developmental genetics and cloning the first mammalian gene.

Dr. Tilghman was Founding Director of the Lewis-Sigler Institute for Integrative Genomics and chaired Princeton's Council on Science and Technology, which encourages teaching science and technology to students outside the sciences. She was appointed President of Princeton University in 2001, and has long been an enthusiastic advocate for the career development of women and all young researchers in science and the academic world at large.

Dr. Tilghman has served as a board member of Google since 2005, and was rated one of America's Best Leaders by *U.S. News and World Report* in 2007. She won the Lifetime Achievement Award from the Society for Developmental Biology in 2003, and she has been granted many honorary degrees from universities that include Oxford, Harvard, Columbia, Yale, Toronto, and Queen's.

Lecture 5

**BRIDGING THE GENDER
GAP IN SCIENCE AND
TECHNOLOGY**

SHIRLEY TILGHMAN, PHD

It is an extraordinary pleasure to be on the Queen's campus again. It seems like just yesterday – although in truth it was 46 years ago – that I first stepped on this beautiful campus, a prairie girl from Winnipeg, almost beside herself with excitement and anticipation. And Queen's did not disappoint. The next four years were transformative for me, and they go a long way to explaining why I became a scientist. At Queen's, I had the benefit of faculty, particularly in the chemistry department, who took me seriously as a budding scientist, and who gave me challenging projects on which to cut my teeth. Professor Saul Wolfe provided me with my first research experience as a second-year student, which by luck more than ability turned into a significant discovery of a new pathway for the synthesis of penicillin *de novo*, a patent, and my first scientific publication. As I told an audience in Ottawa on Wednesday, after that experience, I could not *not* have become a scientist. Professors Alfred Norris and Walter Szarek tutored me through research opportunities in my third and fourth years, which, while less successful, taught me about the need for optimism and perseverance in science. But perhaps the greatest gift I received came from Professor Wallace Breck, surely one of the kindest and most beloved professors at the time, who sat me down in my fourth year and told me that I was not destined to be a great chemist. He was right, and I knew it. This was one of the most courageous and generous things a teacher can do for a student, for that conversation eventually led me to molecular biology, which turned out to be a much better fit for my talents.

This is the second of my two lectures associated with the Friesen International Prize in Health Research, which was established by the Friends of Canadian Institutes of Health Research in collaboration with the Canadian Academy of Health Sciences in honour of Henry G. Friesen, a biomedical scientist who has served his country with distinction as a medical endocrinologist, a Professor of Physiology, and a visionary leader in the field of health-related research. When I asked Daniel Woolf, the Principal and Vice-Chancellor of Queen's University, if there was a topic he would like me to speak about today, he hit upon one that has been a passion of mine for many years: the advancement of women in science, mathematics, and engineering.

There is something fitting about delivering this lecture at Queen's, where my own career began. I have been asked many times if I experienced episodes of overt discrimination during my formative years in university or

graduate school in the 1960s and early 1970s, clearly expecting that I would regale the listener with horror stories of victimization at the hands of male chauvinists. Interestingly, I am convinced that one of the reasons I persisted in believing I *could* and *would* be a scientist was that no one ever told me otherwise – not my father, who thought I could do anything I set my mind to; not my professors, who were always very supportive at Queen's; and not my postgraduate mentors, who strengthened my resolve and thickened my skin. But let me be clear. I am not for one moment suggesting that there was not a pervasive attitude at the time that science was not meant to be the domain of women; it was rather that I was insulated from those signals by supportive parents and mentors. So I am twice grateful to Queen's, for both the splendid quality of the education I received and for the self-confidence it instilled in me that I was on the right track.

Let me fast-forward 40-odd years to consider the status of women in science and engineering today. In a highly symbolic development, women have, for the first time, earned a majority of the doctorates awarded in the United States, based on newly released figures from the Council of Graduate Schools, capping a trend that has seen their enrollment surpass that of men at the bachelor's and master's levels. There is, in fact, a growing concern that males are falling through the cracks of the American educational system long before they reach our campuses, creating a different kind of gender gap from the type we are accustomed to discussing.

But if women have made great strides in their pursuit of higher education in general since Princeton's first tenured female professor likened her reception on our all-male campus in 1966 to the landing of a Martian, they remain significantly under-represented in the sciences and engineering. In 2008, to use Queen's own statistics, 78% of the full and part-time doctoral candidates in computer science were male, as were 81% in engineering, 80% in mathematics, and 72% in the physical sciences. These figures are not dramatically different from national data assembled by the Council of Graduate Schools in the United States, where men claimed between 67 and 78% of doctoral degrees awarded in these fields in 2008-2009. In sharp contrast to both sets of figures, men accounted for a much narrower majority of doctoral candidates in agriculture and biology at Queen's – 57% – while women actually mustered a bare majority of doctoral degrees awarded in the biological and agricultural sciences throughout the United States. This highlights a significant bifurcation within the sciences in terms of gender distribution, and raises a question that I will take up later in my talk.

Since doctoral studies form the gateway to the professoriate, it should come as no surprise that our faculties also manifest the gender gap in science and

technology. As of this fall, to turn to my own institution, 86% of Princeton's full-time faculty in engineering are men, as are 80% of those in the natural sciences. In 2001, when I took office, these figures stood at 90% and 85% respectively, so we have made some progress, but not as much as I would like, despite a strong institutional commitment to doing so. And while this imbalance is not confined to the natural sciences and engineering, a look at long-term trends suggests that the humanities and social sciences have been more successful in their pursuit of greater gender parity. Between 1981 and 2010, for example, the percentage of full-time female faculty in the humanities at Princeton rose by 21 percentage points, compared with 10 in engineering and 15 in the natural sciences, a figure that would be even lower if the life sciences were factored out.

We can and should do better, though I would have thought we had reached a point when the government of Canada could have found a woman of international standing to fill at least one of its 19 newly established Canada Excellence Research Chairs. As many of you know, these are designed to encourage world-class research and innovation at Canadian universities in four priority areas, including the life sciences, the area of science where women have made the strongest inroads. What many in Canada found particularly galling was the fact that women did not even make the short list of 36 candidates. As a female scientist at Simon Fraser University put it, "That this sort of thing can still happen is an embarrassment for Canada and profoundly demoralizing for the women scientists of this country."

But Canada is not alone in suffering this kind of public embarrassment. Virtually the identical scenario played out south of the border in 2004 when the National Institutes of Health inaugurated its Pioneer Awards, designed to identify exceptionally creative leaders in the field of health sciences and to support them generously for an extended period of time. As with the Canada Excellence Research Chairs, the first awards went to nine men. How can this happen, you might ask, in a field in which women are both well represented and thriving? In the Monday-morning quarterbacking that went on after the announcement, two things immediately stood out. First, research universities were asked to nominate a small number of candidates, which meant that the pool was being constructed by Deans and Department Chairs, who tend to be overwhelmingly male. Second, the teams that vetted the candidates were also overwhelmingly male: 60 out of 64 reviewers. I gather that a similar bias was evident in the selection of the Canada Excellence Research Chairs. The next year the selection process was significantly modified, and now women are winning these awards in reasonable numbers. This is a cautionary tale with a lesson best captured by a woman astrophysicist at Princeton as follows:

“Eternal vigilance.” In other words, we are not yet at a place where attention to gender can be dispensed with.

I would like to pose two questions in this lecture: Does it matter if women take part in scientific discovery? And when will we know that it is time to declare victory?

So to the first question: Why should we care about the gender of our scientists and engineers? After all, for the last 50 years North America has clearly enjoyed a dominant position in the world of scientific research and technological innovation without the full participation of women. In response, I would begin by appealing to broad self-interest. I have always found this to be a tried and true way to achieve a political or social goal. As the financial services industry likes to say, “past performance is no guarantee of future results,” and in a world that is more competitive and less bound by time and space than ever before, we are going to have to attract to science and engineering *more* than our fair share of the world’s best minds. To restrict our pool of talent, either intentionally or unintentionally, by discouraging women – or under-represented minorities, for that matter – from pursuing careers in these fields is to tie one arm behind our backs.

The second argument in favour of increasing the number of women engaged in scientific and technological pursuits also appeals to self-interest, in this case the self-interest of the very fields in which they are under-represented. If women continue to be few and far between in disciplines ranging from theoretical physics to mechanical engineering, these disciplines will look increasingly anachronistic to *both* male and female students, and we will risk losing the most talented among them, who will, after all, have an infinite range of career options from which to choose. As law, medical, and business schools reach gender parity in their student bodies, our nations’ science departments and engineering schools will become increasingly unattractive vis-à-vis those fields.

Thirdly, it is fundamentally unjust for a profession to deliberately exclude, whether by sins of commission or omission, a significant proportion of the population on the basis of gender. For every young woman who dreams of becoming a scientist or engineer, there is an obligation on our part to do everything we can to ensure that her chances rest on her abilities and her determination, just as they do for her male counterparts. It is not sufficient for educational institutions – or any of us – to accept the status quo, invoke historical explanations for the situation, or bemoan the difficulty of changing cultural norms. As Pogo famously said, “I’ve seen the enemy, and he is us.”

The last argument I would like to put forth for expanding the ranks of female scientists and engineers leads to the second question I have posed this

morning. It has been my experience that the scientific interests of women are not always completely coincident with those of their male colleagues. I am not suggesting that women conduct scientific inquiry differently from men – the scientific method is universal – but I have been struck by how often the problems that intrigue women are not always exactly the same as those that attract men. Take, for example, one of the most distinguished scientists in the United States and a recipient of last year’s Nobel Prize in medicine, Elizabeth Blackburn from the University of California, San Francisco. She was working on an obscure organism called *Tetrahymena*, better known to non-biologists as pond scum, in the 1990s. She had a compelling reason for doing so: these ciliated protozoa have a lot of very small chromosomes and thus a lot of chromosome ends, and that was what Dr. Blackburn was interested in studying. At the time, few people worked on *Tetrahymena*, and the field was considered a backwater. (No pun intended.) You can just imagine what a cocktail party conversation stopper it would be to announce that you work on pond scum! Thanks to her willingness to go where others would not, she made a major discovery, namely, how the structures at the ends of chromosomes are synthesized, and not just those of *Tetrahymena*, but yours and mine as well. It is stories like this that persuade me that by encouraging women to embrace a life in science or engineering, we will very likely increase the range of problems under investigation, thereby broadening and strengthening the entire research enterprise.

So, if you are persuaded that we have good reasons to bridge the gender gap in science and technology, we need to determine why this gap exists and, in the process, what we should be doing to achieve a different outcome. Let me begin with something on which there is wide agreement, namely, the socio-cultural forces that have historically resulted in women’s under-representation in the sciences and engineering. These are long-standing, insidious, and, as I have suggested, in no one’s interest to perpetuate. They have their roots in childhood, when boys and girls confront dissimilar parental, scholastic, and societal opportunities and expectations. Social psychologists have exhaustively documented the disparate experience of males and females pursuing studies in male-dominated disciplines, particularly in fields where there is a pervasive assumption that women are less able. The existence of such assumptions can lead to “stereotype threat,” a phenomenon originally identified by Claude Steele of Columbia University and his colleagues in which targets of stereotypes perform less well when they are reminded of the possibility that their performance may confirm a negative stereotype about a group to which they belong.

In one study, for example, women performed more poorly on a math

test in the presence of men than they did when men were absent, and this deficit actually grew as the number of men increased. Men, in contrast, were unaffected by the number of women in the room. Unfortunately, the women most likely to be adversely affected are those with the greatest ability, precisely because they are so intent on disproving the negative stereotype. This may help to explain why the gap between male and female scores on a widely used measure of American scholastic aptitude, the math SAT, is largest in the most gifted population. It also explains why single-sex institutions have produced a disproportionate number of female scientists and engineers in the past.

I came face to face with just how enduring socio-cultural stereotypes can be early in my tenure as President of Princeton University when I appointed a number of women to senior positions. I had also appointed an even larger number of male administrators, and, in every instance, I chose the person I believed would be the best person for the job. However, this was not the view of some observers, who saw in my female appointments the twenty-first-century equivalent of John Knox's "monstrous regiment of women." To quote one letter to the *Princeton Alumni Weekly*, "We now have a lady president and a lady second in command To save time, I recommend that the trustees promptly convert Princeton to a single-sex, female university and be done with it." Another writer helpfully suggested that we change the name of his alma mater to "Princesstonia University."

But frankly, it was the views of students that I found most dismaying. At the time of the appointment of Janet Rapelye as Dean of Admission in 2003, Princeton's student newspaper, *The Daily Princetonian*, reported that 44% of students thought gender was a factor in her selection, 32% did not think so, and 22% were undecided. Here was a significant percentage of a student body composed of remarkably intelligent and ambitious young men and women concluding that the only conceivable way in which a woman could be appointed Dean of Admission – an increasingly female-dominated field, by the way – was through the exercise of affirmative action. The reason? Fewer women were being appointed to comparable positions at Yale and Harvard! It is a measure of the weight of history at Princeton and the persistence of socio-cultural norms that long after the advent of coeducation in 1969, the appointment of women by a woman was considered news.

The lesson I take away from this episode is the profound impact of socio-cultural images, whether of a university administrator or a successful scientist or engineer. These stereotypes are as powerful in the mind of a 13-year-old child as they are in the mind of a reviewer on a grant panel, and they need

to be challenged wherever they raise their ugly heads. Indeed, inattention can all too often lead to reversals in hard-won progress.

This brings me to a very practical challenge that women face in crafting a successful career in the sciences and engineering and, indeed, in every field. At the risk of stating the obvious, biology has determined that it is women, not men, who bear children. And 40 years after the consciousness-raising ignited by the feminist movement, women continue to shoulder the primary responsibility of raising children and taking care of the elderly. In a survey that was conducted at Princeton eight years ago, we found a widespread sentiment among men and women, from junior faculty to department chairs, that it is very difficult for women to succeed professionally in science or engineering while raising children. This notion is reinforced by national surveys, including one by the American Chemical Society, that have documented a very significant disparity in how men and women perceive the difficulty of balancing work and family in their careers, with women listing it as their major challenge, and men reporting that it plays a small role in their professional lives.

It is more difficult to have a career as a woman and raise a family at the same time; there is no point denying this. Some sacrifices are unavoidable. There are books that will remain unread, creative and athletic pursuits that will go unrealized, and friendships that will receive less attention. And there will always, always be late nights and early mornings. My most inventive coping mechanism as a young mother – actually, I was quite an old mother, if truth be told – involved my love of the Sunday edition of *The New York Times*. In my desperation for a tranquil moment to read this paper, I used to place my toddlers, who are two years apart, in the car and drive aimlessly until the motion put them to sleep. As soon as they were both asleep, I would stop, no matter where we were, and read the paper. I often wonder what people thought of me as I huddled in my car in the middle of winter, frantically trying to get through the next section before my children woke up.

It seems to me that there are two possible remedies for overcoming the persistent difference in the ways in which men and women approach their parenting roles. First, we can hope for a Utopian future in which men and women share parental responsibilities equally. I would argue we have come a considerable distance along this path, but I doubt we will ever reach that Utopian goal, and for a compelling scientific reason. I studied a set of very unusual genes that control the allocation of maternal resources that are delivered to fetuses and newborns, genes whose expression was determined by the parent from whom the genes were inherited. Some of these genes controlled the number of neurons in the brain that produce the neuropep-

tide hormones oxytocin and vasopressin. These hormones, in turn, control maternal behavior and are found at much higher concentration in female brains. Remarkably, one injection of these peptides into the brain of a male rat converts a deadbeat dad into a doting father. For years I told my daughter that I would gauge the suitability of a prospective husband by assessing not the value of his bank account but the level of oxytocin in his circulation!

In the absence of a pharmacological intervention of the kind we can perform on that rat in the lab, we need to recognize – indeed celebrate – the devotion of mothers to their children – and then do everything we can to reconcile that important societal role with being a scientist. I firmly believe that universities can and should lead the way, for we have certain advantages, including much more flexible work schedules than investment banks or law firms. The first step, to paraphrase the American political strategist James Carville, is to recognize “It’s daycare, stupid!” – daycare that is of high quality, accessible, and affordable. When we asked our faculty what Princeton could do to improve the environment for its current and future female faculty, the second most frequent response, after hiring more women, was to improve the state of childcare. Quality childcare that is close to the workplace, responsive to the constraints of workday schedules and emergencies, and within the reach of a family’s budget is tangible evidence – and a powerful symbol – that an institution understands the complex lives of its students, faculty, and staff. To provide support when daycare won’t work, we have instituted a program in which a phone call at 7 a.m. will bring to your home within the hour a certified caregiver who is able to do everything from sit with your sick child to wait for the Maytag repair person.

We have also offered one-year tenure extensions for each child and workload relief to new parents, male and female, but we discovered that men tended to take advantage of the tenure extension more often than women, who were afraid that requesting the extra year would be interpreted as a sign of weakness or lack of confidence. To overcome this problem, we have changed the policy so that the extension is granted automatically. The tenure review process itself needs to be carefully monitored to ensure that it is truly rewarding excellence. We need to be wary of the numbers game – so many articles, so many citations, and so many dollars generated by such and such an age – and weigh the true quality of the work produced by our faculty, male and female alike.

Finally, we need to recognize and celebrate highly accomplished female scientists and engineers who have successfully balanced the demands of motherhood and professional advancement: women like Carol Greider, a brilliant molecular biologist at Johns Hopkins University and a protege of

Elizabeth Blackburn, with whom she shared the Nobel Prize in medicine last year. She has two young children, and it is, I think, significant that the first question she fielded in an interview with *The New York Times* was this: “Is it true that you were doing laundry when you got that early morning call from Stockholm?” The answer was yes, and it dispelled the notion that great scientists have neither the time nor the temperament to engage in domestic work. But even more important were the words with which she closed the interview, words that described her decision to bring her children to the press conference announcing her Nobel. “In the newspapers,” she related, “there’s a picture of me and my kids right there. How many men have won the Nobel in the last few years, and they have kids the same age as mine, and their kids aren’t in the picture? That’s a big difference, right? And that makes a statement.” Yes, it is possible to be a great mother and a great scientist at the same time, and the more widely we proclaim this truth the better.

Women have made significant progress in blasting through glass ceilings since the 1960s, when I began my own career in science, and as long as we continue to follow my friend’s mantra of eternal vigilance, more progress will certainly come. But I would like to leave you with the second question that I said I would raise, “When will we know that we can declare victory?” For years I proceeded on the assumption that “victory” was equal participation of men and women in all branches of science and engineering. Today I am not so sure. I keep returning in my mind to Wally Breck’s prescient advice to me – that chemistry was not a good match for my talents. He made it very clear that this had nothing to do with intelligence or gender, but rather that chemistry did not come naturally to me. I had to work too hard at it. I didn’t really understand what he meant until graduate school, when I discovered that molecular biology *did* come naturally to me. I could think about it in creative and original ways that I could never do in chemistry. As we learn more about the development of the mammalian brain, and the significant impact that gender plays in utero, it is possible that we will come to understand that some fraction of the asymmetries in the distribution of women among the sciences – with women far more well represented in the life sciences and less so in the physical sciences – is the result of women seeking those fields in which they are able to make the greatest contribution. As scientists, I think we need to be open to this possibility.

To be sure, this is dangerous terrain. In the words of Godfrey Pearlson, a Professor of Psychiatry and Neurobiology at Yale University’s School of Medicine, “To say . . . that men are automatically better at some things than women is a simplification. It’s easy to find women who are fantastic at math and physics and men who excel in language skills. Only when we look at

very large populations and look for slight but significant trends do we see the generalizations.” Generalizations, of course, are all too often misunderstood and misappropriated to limit the aspirations of individuals. Untangling the impact of the socio-cultural forces I have been discussing from the preferences of women for scientific problems will be very difficult, and perhaps impossible. All we can do is create within our educational institutions a perfectly level playing field on which women can freely exercise their preferences and realize their scientific aspirations. What we should be striving for is unrestricted opportunity, in which every woman who wishes to pursue a career in science and engineering can do so with the confidence that nothing contrived by human prejudice – conscious or unconscious – stands in her way.

If we are vigilant, and as women continue to transcend the gender gap in science and technology in ever greater numbers and place their own stamp on these fields, men and women can both look forward to a scientific enterprise – and a society – that is fairer, stronger, and more fulfilling for all.

Biography

Internationally renowned Canadian scientist and scholar Dr. Shirley Tilghman received her Honours B.Sc. in chemistry at Queen’s University, in Kingston, and completed her doctorate at Temple University, in Philadelphia. She then made a number of groundbreaking discoveries in developmental genetics and cloning the first mammalian gene.

Dr. Tilghman was Founding Director of the Lewis-Sigler Institute for Integrative Genomics and chaired Princeton’s Council on Science and Technology, which encourages teaching science and technology to students outside the sciences. She was appointed President of Princeton University in 2001, and has long been an enthusiastic advocate for the career development of women and all young researchers in science and the academic world at large.

Dr. Tilghman has served as a board member of Google since 2005, and was rated one of America’s Best Leaders by *U.S. News and World Report* in 2007. She won the Lifetime Achievement Award from the Society for Developmental Biology in 2003, and she has been granted many honorary degrees from universities that include Oxford, Harvard, Columbia, Yale, Toronto, and Queen’s.

l'Université de l'Alberta, puis étudie la médecine à l'Université d'Oxford, en qualité de boursier Rhodes, qui le retiendra. Ses programmes de génétique et de génomique en recherche liée aux patients feront sa notoriété dans tout le Royaume-Uni et à travers le monde. À titre de fondateur du Wellcome Trust Centre for Human Genetics à l'Université d'Oxford, il dirige de vastes études démographiques visant à définir les combinaisons de variantes génétiques à la source de la susceptibilité aux maladies chroniques répandues. Dans ce document, il fait état des remarquables progrès dans les méthodes d'aujourd'hui pour recueillir des données génétiques cliniques permettant de décrire les maladies avec plus de précision. Cela permettra de cibler les thérapies sur des personnes données et de personnaliser les soins. Nous sommes redevables au D^r Bell d'avoir tiré la génétique de sa concentration traditionnelle sur les troubles rares déterminés par un seul gène et de l'avoir orientée vers les maladies répandues dans lesquelles de nombreux gènes jouent un rôle.

Voici le sujet traité par la D^{re} Tilghman : « La science et l'entreprise à titre de bien collectif : Le rôle des universités ». La D^{re} Tilghman, scientifique et chercheuse de renommée mondiale, a fait des découvertes de pointe en génétique du développement et cloné le premier gène de mammifères. Elle prône avec enthousiasme l'avancement de carrière pour les femmes et tous les chercheurs en science, dans l'ensemble du monde universitaire. À son avis, si nous voulons demeurer concurrentiels à l'échelle mondiale, nous devons renouveler notre engagement à l'égard de la recherche scientifique fondamentale, de l'innovation technologique et de l'éducation d'une nouvelle génération de scientifiques et de citoyens ayant des connaissances de base en sciences. Elle signale le rôle clé des universités dans la promotion des avantages sociaux que procure le nouveau savoir.

La D^{re} Tilghman a donné la 5^e conférence à l'Université Queen's, à Kingston (Ontario), deux jours après de sa conférence de récipiendaire du Prix Friesen à Ottawa. Elle traitait alors de la manière de « Comblent le fossé entre les sexes en sciences et en technologie ». L'Université Queen's, son alma mater, lui a décerné son diplôme de premier cycle en chimie. La D^{re} Tilghman expose les raisons impérieuses qui militent en faveur d'un élargissement du rôle des femmes dans les entreprises scientifiques ainsi que certains obstacles à vaincre. Elle traite aussi des besoins et intérêts uniques des femmes dans la société.

Remerciements

J'aimerais remercier l'Académie canadienne des sciences de la santé de sa participation concertée, notamment en la personne de la D^{re} Catharine Whiteside, sa présidente et doyenne de la Faculté de médecine, Université de Toronto.

Je tiens aussi à remercier Bernie Lucht, chef de production, et Paul Kennedy, animateur de l'émission *Ideas*, de CBC Radio One, pour leur apport à la diffusion des conférences Friesen à la radio ainsi que pour la préparation et la vente du CD contenant les entrevues.

Cristina S. Castellvi, des AIRSC, a fourni une aide à la rédaction fort précieuse dans l'élaboration de cet ouvrage.

Aubie Angel, MD, FRCPC, FCAHS, Président, Les Amis des IRSC,
Agrégé supérieur, Massey College, Université de Toronto

Pour plus de détails sur le Prix international Friesen de la recherche en santé, les lauréats du Prix Friesen, les Amis des IRSC, et le programme des Prix Friesen, veuillez consulter notre site Web à www.fcibr.ca.

À propos de Henry G. Friesen

Visionnaire et scientifique médical de renom, le D^r Henry Friesen est un endocrinologue canadien à qui on doit la découverte de la prolactine humaine ainsi que la redéfinition de la recherche médicale au Canada. Aujourd'hui professeur émérite distingué de l'Université du Manitoba, le D^r Friesen y a été professeur et chef du département de physiologie ainsi que professeur de médecine. En tant que président de l'ancien Conseil de recherches médicales du Canada, il a réuni des universitaires, des scientifiques, des praticiens, des représentants de gouvernements et de l'industrie et des groupes de patients, et il a inspiré la création des Instituts de recherche en santé du Canada. Son intégrité et son idéalisme altruiste lui ont valu l'appui de milliers de sympathisants et d'admirateurs tant au Canada qu'à l'étranger.

Il a joué un rôle essentiel dans la création de l'organisme les Amis des Instituts de recherche en santé du Canada et a été président de l'Institut national du cancer du Canada et président de la Société canadienne de recherches cliniques. Il est président fondateur sortant de Génome Canada. Membre de la Société royale du Canada, le D^r Friesen a été nommé officier de l'Ordre du Canada en 1987 et est devenu compagnon en 2001. Cette même année, il a été intronisé au Temple de la renommée médicale canadienne et s'est vu décerner le Prix Wightman de la Fondation Gairdner. En 2004, il a reçu l'Ordre du Manitoba. Il est titulaire de huit doctorats honorifiques d'universités canadiennes. En 2005, les AIRSC lui ont accordé la Médaille de service méritoire exceptionnel pour souligner ses réalisations extraordinaires dans la recherche canadienne en santé et ses qualités en tant que serviteur dévoué de l'humanité.



3^e Conférence

**OPTIMISER LES
TRAITEMENTS EN
REDÉFINISSANT LES
MALADIES HUMAINES
PAR LA GÉNÉTIQUE**

JOHN BELL, MD

C'est un grand honneur d'avoir été invité à prononcer cette conférence à la remise du Prix Friesen à Ottawa aujourd'hui. J'ai passé presque toute ma vie professionnelle à l'extérieur du Canada, mais je suis resté en contact étroit avec les progrès passionnants qui ont marqué la recherche biomédicale dans notre pays. L'évolution qui a marqué les organismes de financement chez nous y et l'engagement manifeste à l'échelle nationale pour une recherche en santé de la plus haute qualité ont été pour les autres un excellent exemple à suivre. Henry Friesen a joué un rôle central dans nombre de ces initiatives, d'abord à titre de directeur du Conseil de recherches médicales et, plus récemment, dans ses rôles multiples de surveillance du développement du paysage du financement au Canada.

Ma première rencontre avec Henry a été à l'examen international du Conseil de recherches médicales, cinq ans après son accession à ce poste. Cet organisation d'examen, dont les membres étaient Arnold Naimark, Joe Martin, Heather Munroe-Blum et moi-même, avait pour tâche difficile d'évaluer une organisation qu'Henry a dirigée avec une efficacité extraordinaire, en dépit du manque de financement gouvernemental. Par la suite, il est devenu manifeste que la mise sur pied d'un nouvel organisme, les Instituts de recherche en santé du Canada, et l'engagement important du gouvernement à financer cette recherche de diverses manières permettraient l'essor des meilleurs éléments scientifiques canadiens. Cela tenait en grande partie à l'engagement d'Henry Friesen à persuader les décideurs de l'importance de cette activité, à la fois pour la croissance économique et pour la santé de la population canadienne. De même, son apport à la création de Génome Canada a permis aux scientifiques canadiens de prendre part à la révolution génomique dont ils avaient été exclus jusque-là. Henry a été fort prodigue de son temps et de son énergie et a facilité le développement des bases scientifiques à l'échelle tant provinciale que nationale. Il jouit d'une notoriété internationale extraordinaire et c'est un immense honneur d'avoir été choisi comme lauréat d'un prix décerné en son nom.

Introduction

Depuis 25 ans, les interventions thérapeutiques ont changé radicalement la face de la médecine clinique. Les progrès remarquables des méthodes employées

pour découvrir de nouveaux médicaments ont fourni à la profession médicale une foule de médicaments qui permettent de lutter contre les principales maladies courantes. L'impact spectaculaire sur plusieurs de ces maladies, au fil des deux dernières décennies, est attribuable surtout à ces thérapies. La chute radicale de la mortalité due aux maladies cardiovasculaires a découlé du contrôle thérapeutique d'un éventail de facteurs du risque liés aux anti-hypertenseurs, aux statines et aux agents bêta-bloquants. Ces médicaments, conjugués aux mesures de santé publique telle la cessation du tabagisme, ont contribué à une chute spectaculaire des décès par maladies vasculaires en un laps de temps relativement bref. De même, nous avons observé des baisses remarquables du taux de mortalité attribuable aux principales formes de cancer, tel celui du sein. La raison de cette mortalité moindre risque d'être plus complexe et découle surtout tant de l'amélioration du dépistage, de la chirurgie et de la radiothérapie que de l'utilisation d'une chimiothérapie novatrice et, depuis peu, de l'utilisation de produits biologiques pour traiter cette maladie. La médecine thérapeutique et la santé publique conjuguées ont contribué à améliorer sensiblement la qualité de vie au sein d'une population de plus en plus vieillissante.

En dépit de ces importantes réalisations, soutenues par le développement d'un éventail de nouveaux agents thérapeutiques puissants, il y a néanmoins de grandes limites à notre capacité d'améliorer la santé humaine par ces moyens. L'une des plus grandes a été qu'en dépit d'une efficacité extrêmement bonne de la plupart des médicaments chez certains individus, celle-ci n'est que de 30 à 50 p. 100 pour l'ensemble des populations. Les réactions négatives demeurent un problème important et la disponibilité d'un grand nombre de médicaments d'une efficacité minimale a mené à la polypharmacologie pour la plupart des maladies courantes.

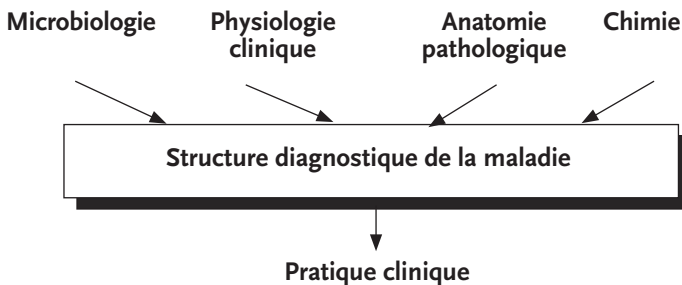
L'inefficacité des médicaments chez tous les patients atteints des principales maladies courantes va de pair avec l'hétérogénéité clinique manifeste dans la plupart des groupes de maladies. La grande variation de l'histoire naturelle de la plupart de ces maladies, a trait à leurs complications et à leurs effets. Cette grande variation et les variations phénotypiques manifestes chez les patients souffrant de maladies tels le diabète, les affections vasculaires et le cancer, ont toujours donné à penser que des conditions hétérogènes pouvaient avoir été réunies par des critères diagnostiques relativement simples. Pour la médecine moderne, le défi sera donc de percer davantage pourquoi une maladie telle est en vue de faire la lumière sur les mécanismes particuliers qui définissent les sous-groupes de maladies et de miser là-dessus afin de mieux mettre en œuvre à la fois des agents thérapeutiques et d'autres in-

terventions. Telle sera l'approche qui permettra de réaliser les futurs gains importants en pratique clinique.

Osler et le fondement scientifique de la pratique clinique

L'une des premières tentatives pour conférer une rigueur scientifique à la compréhension de la pathophysiologie dans le diagnostic et le traitement des maladies a été élaborée au début du 20^e siècle. Sir William Osler, professeur Regius de médecine à l'Université d'Oxford, a été parmi les premiers à examiner la façon de recourir aux outils scientifiques pour comprendre la maladie, et à s'en servir pour élaborer des critères diagnostiques. Osler a tiré parti des outils dont il disposait par suite des spectaculaires progrès en microbiologie et en anatomie pathologique à la fin du 19^e siècle et il s'en est servi systématiquement pour caractériser et classer les patients (Figure 1). Dans son manuel intitulé *The Principles and Practice of Medicine*, il a énoncé pour la première fois une série précise de critères diagnostiques fondés sur les données scientifiques disponibles. Ces structures diagnostiques ont soutenu la classification des maladies et notre approche de la pratique clinique pour l'ensemble du 20^e siècle et ont permis de régler nombre des problèmes préexistants de diagnostic de maladies qui étaient limités par le recours aux phénotypes non causaux, telle la fièvre, pour la classification des maladies. Pour Osler, cependant, l'obstacle était l'éventail restreint des outils scientifiques dont il disposait pour explorer la pathophysiologie sous-jacente et créer à l'égard des maladies une taxonomie qui la reflétait.

FIGURE 1:
1900: fondement scientifique de la pratique clinique



Au siècle suivant, au cours duquel on a appliqué l'approche « oslérienne » de la médecine, d'énormes progrès scientifiques fourniront les outils et la compréhension pour transformer à nouveau en profondeur notre compréhension des maladies qui en est maintenant à ses débuts, 100 ans après Osler.

Nous saisissons maintenant de façon claire que toute maladie découle d'une variation génétique modifiant la sensibilité d'un individu à la pathogenèse de la maladie et l'interaction de ce risque, déterminé génétiquement, qui est lié aux facteurs environnementaux. La combinaison de l'environnement et de la génétique conduit à une activation ou à une inhibition spécifique des voies biochimiques qui mènent finalement aux phénomènes cellulaires associés à la maladie. Ces événements suscitent généralement des aberrations biochimiques ainsi que les signes et symptômes cliniques de la maladie autour desquels les critères diagnostiques ont été élaborés. Il est clair aussi que diverses voies peuvent mener au même phénotype clinique et, en outre, que la maladie même peut provoquer des anomalies mesurables qui n'ont toutefois aucun rapport direct avec les voies causant la maladie, mais qui sont des épiphénomènes de la pathologie fondamentale de la maladie.

Nous connaissons maintenant de nombreux exemples de maladies courantes qui comportent un éventail de processus pathophysiologiques différents chez différentes personnes, menant à une histoire naturelle différente et, finalement, à une thérapie différente. Un exemple particulièrement bon est le diabète que, depuis l'époque d'Osler, on qualifie d'excès de sucre dans le sang et dans les urines. Dans les années 70, quand on a commencé à reconnaître les types de HLA (*human leucocyte antigen*) et à comprendre la génétique du système HLA, il est devenu manifeste que les enfants contractant le diabète avaient presque invariablement des allèles HLA particuliers associés à la maladie. Cela a amené à découvrir que le diabète juvénile (Type 1) découle d'une atteinte à médiation immunologique subie par les cellules bêta du pancréas. Cela se distingue de la maladie chez les populations adultes, mais même chez elles, l'hétérogénéité est plus grande.

Certains adultes contractent la maladie pendant leur jeune âge et celle-ci persiste avec relativement peu de complications. Cette forme de la maladie, appelée diabète de type MODY (*maturity onset diabetes of the young*), se différencie cliniquement des formes les plus courantes du diabète de Type 2. Il est notoire aussi que, même si certains diabètes sont associés à l'obésité et à un mode de vie sédentaire, cela n'est pas toujours le cas, car le diabète existe aussi chez les adultes jeunes et minces. Nous avons maintenant une image très nette de ce que cela signifie sur le plan pathophysiologique. Les personnes atteintes du diabète de type MODY présentent des protéines régulatrices défectueuses, telle la glucokinase, ou des facteurs de transcription comme la HNF. La grande majorité des maladies à déclenchement tardif semble toutefois découler d'une multiplicité de déterminants génétiques relativement faibles de la maladie, surtout associés à la prolifération et à la fonction des cellules bêta du pancréas. Ainsi, ces dernières cellules sont

identifiées commé l'organe central qui est responsable de la pathogenèse de la maladie, écartant la fixation sur la résistance insulinique périphérique comme cause dominante de la maladie. Le diabète révèle aussi une forte variation de l'hétérogénéité à la pharmacothérapie, certaines formes de la maladie pouvant être traitées à l'aide de médicaments à la sulfonylurée, tandis que d'autres résistent clairement mieux à cette thérapie. En tout, il y a donc un grand nombre de sous-ensembles différents de diabètes de Type 2, dont chacun a ses caractéristiques distinctes, expliquant l'hétérogénéité clinique bien reconnue et thérapeutique qui a toujours existé au sein de cette population.

De tout temps, les principes fondamentaux de la taxonomie ont mené à des catégories de diagnostic qui subsument de multiples pathophysiologies différentes. Nous sommes maintenant capables de mieux comprendre cette hétérogénéité et de l'appliquer en pratique clinique.

La génétique humaine : clé de la stratification des maladies

En dépit des nombreux facteurs qui permettent finalement de déterminer les réactions individuelles à la thérapie ou le risque d'effets pervers, il n'y en a aucun d'aussi fiable ou prévisible que ceux associés aux variations du génome humain. Nous savons déjà que des déterminants génétiques fort importants sont associés à bien des sous-types de la maladie qui, la chose est probable, réagiront aussi différemment aux diverses interventions thérapeutiques. En effet, les signatures génétiques qui définissent les diverses entités morbides, si nous pouvions savoir ce qu'elles sont, permettraient de prédire avec force la réaction et les réactions nuisibles à un grand nombre de thérapies et aussi de modifier la nature de la pratique clinique en permettant de définir les maladies avec plus de précision d'après leur pathophysiologie sous-jacente.

Dans les années 80, par suite du succès de la cartographie génétique associée aux maladies déterminées par un seul gène, il est devenu manifeste que le défi de taille suivant serait de comprendre les déterminants génétiques qui contribuent aux sous-types de maladies courantes. Il était notoire que la cartographie de ces déterminants serait difficile, en particulier parce qu'au moins la moitié de ces maladies et de leurs sous-types risquait de découler de déterminants environnementaux, et que la génétique avait des chances de faire intervenir des gènes multiples à effets minimes, chacun y contribuant et ayant peut-être une interaction mutuelle.

À la suite du développement des marqueurs polymorphiques qui reflètent une variation individuelle entourant le génome, la quête de gènes de maladies courantes par l'analyse de liaison s'est amorcée à la fin des années 80. Ces études de liaison ont mis au jour certaines idées sur la complexité de ces

maladies, mais les marqueurs polymorphiques ne pouvaient fournir de données utiles assez souvent sur les gènes de prédisposition à la maladie, sauf dans quelques cas. L'établissement d'une carte dense de polymorphismes d'un nucléotide simple, dix ans plus tard, a donné une carte qui permettait pour la première fois de passer aux stratégies d'association pangénomique plutôt qu'à la liaison. Cela tenait à l'élaboration de renseignements importants sur les haplotypes, décrivant quelles variantes génétiques avaient été trouvées adjacentes les unes aux autres et permettant de limiter à 500 000 le nombre de polymorphismes de nucléotide simple (PNS) nécessaires pour cartographier minutieusement le génome par association.

Les premières tentatives pour recourir à l'association pangénomique a donné des résultats mitigés, en dépit d'exemples frappants d'associations génétiques tout à fait imprévues dans les maladies courantes. Par exemple, dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, cause la plus courante de cécité en fin de vie, on a relevé l'association à complément de facteur H dans le cadre d'une étude d'association pangénomique. L'observation de ces associations occasionnelles a tôt fait place à une foule d'associations nouvelles lorsqu'on a entrepris de vastes études faisant appel à des milliers de patients et de contrôles. Celles-ci ont donné des associations très solides, à forte signification et reproductibles. Le Wellcome Trust Case Control Consortium, par exemple, a tôt fait de générer plus de 30 associations semblables grâce à une série d'études et, en moins de deux ans, il y en avait plus de 300 semblables.

Ces données étaient frappantes du fait que, pour la première fois, elles commençaient à révéler une bonne partie de la pathophysiologie à la base des maladies courantes. Chacune des associations a été reliée à des odds-ratios relativement petits (inférieurs à 1,3), mais elle a livré des perspectives remarquables sur la pathophysiologie des maladies. Une caractéristique de ces données est que nombre de ces variantes génétiques ont permis de cartographier des voies communes, l'identification de celles-ci étant extrêmement importante dans les maladies. La cartographie de quatre variantes génétiques différentes à la voie IL23 dans la maladie intestinale inflammatoire montre clairement que cette voie est importante dans la pathogenèse de la maladie. Un autre exemple est le diabète, dont les principales associations génétiques ont défini clairement un rôle pour les cellules bêta et les déterminants de la prolifération de celles-ci dans la prédisposition à la maladie. Dans la maladie intestinale inflammatoire, les grands déterminants génétiques semblent graviter autour de l'immunité innée et de la réponse immunitaire aux pathogènes ou microbes du tube digestif. Dans la plupart des cas, la somme de notre compréhension génétique des maladies courantes ne s'établit maintenant qu'à

quelques points de pourcentage de l'héritabilité connue dans ces maladies, mais il est évident que cet écart a des chances d'être comblé rapidement.

Les PNS choisis et utilisés à ce jour en cartographie représentent les variantes communes du génome. Il existe aussi un grand nombre de PNS rares et, en effet, il est probable qu'il y ait d'importantes quantités de mutations « privées » qui n'existent qu'en une seule famille ou lignée. L'application de la nouvelle technologie de séquençage de dernière génération nous permet rapidement de caractériser la variation génétique à un niveau séquentiel. Il est évident que les PNS rares et les mutations privées ont probablement tous deux des chances de contribuer à la prédisposition, tout comme la variation du nombre de copies, soit des duplications ou des délétions de segments du génome. Il n'est pas étonnant que les gènes décelés par l'utilisation de PNS communs puissent manifestement contenir des PNS rares ou des mutations privées susceptibles aussi de modifier leur fonction de manière à amener une prédisposition à la maladie. Au fil de l'élaboration du tableau des déterminants génétiques de l'individu menant aux maladies courantes, nous avons aussi des chances de préciser les types et sous-types de maladies qui risquent le plus de réagir aux thérapies individuelles. La révolution de la génétique humaine a commencé à donner des résultats sur le plan des maladies courantes et cela aura une profonde portée sur notre façon de pratiquer la médecine. Du cadre taxonomique définissant la médecine oslérienne, elle nous mènera probablement à une taxonomie nouvelle fondée surtout sur la pathophysiologie associée à un tableau beaucoup plus net tant de l'histoire naturelle que des interventions thérapeutiques utiles.

Du gène au phénotype

L'un des grands défis de la génétique est de convertir cette masse d'information sur les variantes génétiques associées à la maladie de manière à comprendre leur impact fonctionnel sur les processus cellulaires. Ainsi, dans l'autoimmunité où l'on a maintenant décelé 200 variantes, il est possible de caractériser les effets d'une susceptibilité variable à la maladie sur les processus immunologiques, chez les individus normaux. L'identification des patients, homozygotes en raison de leurs variantes génétiques différentes, permet de les comparer d'après leurs réponses immunitaires normales, ce qui peut définir des variations importantes mais souvent subtiles dans leur état immunitaire. Si l'on combine un grand nombre de ces variantes, ces individus deviennent plus ou moins susceptibles d'acquérir une auto-immunité.

Il y a une foule de possibilités nouvelles à examiner sur ce plan. Dans les maladies auto-immunes, par exemple, les travaux sur les récepteurs IL2 et IL7, tous deux qualifiés de pertinents à l'auto-immunité, ont fourni des sug-

gestions quant au rôle qu'ils peuvent jouer dans les processus de la maladie. Ce tableau a des chances d'évoluer rapidement au point de nous permettre de déceler une foule de changements relativement minimes dans l'établissement de la réactivité qui mène finalement à une prédisposition à la maladie en présence de stimuli environnementaux particuliers. La prochaine étape principale dans ce processus consistera à faire le pont entre le génotype et le phénotype.

Application clinique des renseignements génétiques

L'une des principales limites de la pratique clinique moderne demeure les niveaux d'efficacité relativement faibles observés dans le cas de la plupart des agents thérapeutiques. Plusieurs raisons peuvent expliquer cela, mais la plus importante est probablement l'hétérogénéité dans les différentes catégories de maladies, laquelle réside clairement en partie à un niveau génétique. L'un des résultats les plus importants de la révolution génétique en médecine sera donc d'utiliser les renseignements génétiques plus efficacement pour prédire qui a des chances de réagir à un médicament et aussi pour déterminer ceux qui peuvent être exposés à des effets nuisibles. Si l'on y parvient, on créera un paradigme nouveau en administrant le bon médicament au bon patient, ce qui accroîtra beaucoup les niveaux d'efficacité tout en évitant d'exposer inutilement des patients réfractaires aux effets nuisibles d'un médicament.

L'élaboration d'une approche plus personnalisée aux interventions thérapeutiques comporte de très grands avantages. La génétique et la génomique fournissent l'un des outils les plus puissants pour caractériser les sous-populations et identifier celles qui répondent ou non aux thérapies novatrices. Il y a manifestement une foule d'autres approches possibles à ce problème. On a suggéré les marqueurs, notamment ceux des protéines et les biomarqueurs de petites molécules, mais ils n'ont pas encore fourni les renseignements utiles qu'on avait laissé entrevoir au départ. Il en est ainsi en partie parce que les biomarqueurs de protéines peuvent représenter ou non des événements associés directement à la pathophysiologie des maladies mais peuvent survenir à titre d'épiphénomène lié au processus de la maladie et sont donc de façon innée moins robustes que les variations de l'ADN à titre de marqueurs prédictifs. L'imagerie fournit aussi un outil puissant pour prédire les réactions, entre autres parce qu'elle peut se faire *in vivo* afin de déceler ceux qui répondent hâtivement (à la thérapie antiangiogénique, par exemple) et qu'elle peut se révéler importante dans le développement de thérapies plus personnalisées. Nombre des réussites récentes en ce domaine ont toutefois découlé de l'application de tests prédictifs à partir d'ADN ou ont été dérivées par une approche génétique. Ces outils nous donnent maintenant

une image très nette de la manière dont la médecine devrait évoluer au cours de la prochaine décennie.

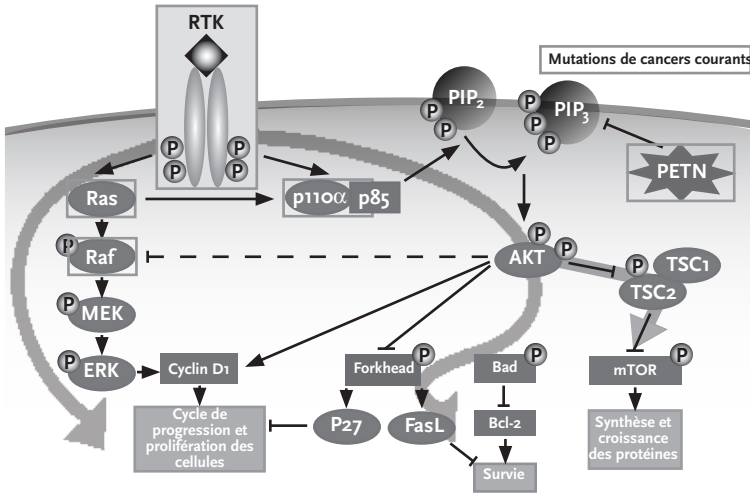
Le cancer est le domaine où s'est produite la majeure partie de la stratification thérapeutique. L'utilisation d'anticorps visant la *HER2* (herceptine) s'est avérée fort fructueuse, mais seulement dans le cas des patients exprimant la protéine *HER2*. De même, on a démontré l'utilité d'employer le Gleevec à titre d'inhibiteur de kinases spécifiques particulier à Bcr-abl, au locus de Bcr-abl, chez les individus frappés d'anomalies chromosomiques définissant l'entité de la leucémie myéloïde chronique. Ces médicaments ont tous deux des niveaux d'efficacité thérapeutique élevés et ne se seraient pas avérés utiles s'ils avaient été utilisés sans la stratification génétique initiale. Les progrès ont été rapides dans l'identification des variations d'ADN somatique dans les tumeurs qui affectent les thérapies axées sur les molécules de signalisation menant les tyrosines kinases de récepteurs à une foule de fonctions cellulaires qui pourraient rendre les cellules cancéreuses. Les essais de médicaments sur les tyrosines kinases de récepteurs, tels le récepteur EGFR ou ceux dirigés sur les molécules de signalisation dans la cellule comme Ras, Raf ou PI3K, ont tous fait preuve d'une efficacité remarquable sur de petits nombres de patients, mais ils ont donné des résultats relativement décevants en ce qui concerne la monothérapie.

Étant donné que les populations répondant ou non ont été mieux caractérisées, toutefois, il est clair qu'on peut changer radicalement le taux de réaction au sein des populations traitées en les stratifiant génétiquement. L'antagoniste Gefitinib du récepteur EGFR a échoué lors d'essais cliniques, mais il a par la suite été démontré que les mutations de ce gène dans certaines tumeurs permettraient de prédire avec force la réaction de tumeurs, en dépit du petit nombre (<10 p. 100) d'individus affichant ces mutations. Néanmoins, les effets thérapeutiques de ces médicaments chez ces individus sont extrêmement impressionnants et témoignent de l'enthousiasme des cliniciens à l'égard de ce médicament. De même, il a été reconnu que les antagonistes des tyrosines kinases de récepteurs (RTK) n'ont pas produit d'effet thérapeutique important chez les individus qui affichent des mutations Kras activant cette kinase de façon constitutive. Ces mutations sont courantes et écartent tout effet que pourrait entraîner le blocage des RTK. Selon les directives actuelles, éviter de traiter les tumeurs affichant ces mutations activatrices et examiner les autres variations dans les cascades de signalisation permettraient de majorer de 10 à 70 p. 100 les taux de réaction des inhibiteurs de RTK. De même, b raf est une molécule de signalisation dont on trouve souvent les mutations dans des mélanomes malins. La mise au point de médicaments qui ne font qu'inhiber cette kinase en présence de cette mutation a démon-

tré une remarquable efficacité au stade des premiers essais. Il est clair que l’empreinte de mutations de molécules de signalisation dans une tumeur particulière aurait une importance cruciale pour savoir quelle combinaison utiliser chez tel ou tel patient et, en fait, le repérage des mutations dans les tumeurs en rémission pourrait aussi se révéler important dans l’élaboration d’une thérapie appropriée (Figure 2).

FIGURE 2:

Voies de signalisation de cellules comportant des mutations de cancers courants qui définissent la réaction à la thérapie



À ce jour, l’utilisation la plus extensive de données ADN se fait dans l’application d’antiviraux. Le VIH est un exemple manifeste dans lequel les mutations conférant une résistance sont maintenant suivies de près en clinique afin de déterminer la thérapie la plus appropriée pour ces patients. L’hépatite est aussi un excellent exemple de la manière dont une meilleure compréhension de la maladie et des populations touchées a façonné en profondeur notre capacité d’élaborer de nouvelles thérapies. Tant qu’on n’a pas réussi à caractériser tout à fait l’hépatite virale au niveau des virus en cause ou de leurs variantes individuelles, il aurait été presque impossible d’élaborer une thérapie appropriée. Il était en outre impossible de prédire l’histoire naturelle de façon adéquate, car les individus atteints avaient une maladie qui progressait de façon très bénigne ou devenait très virulente.

La description des trois grands sous-types d’hépatite virale – hépatite A, B et C – a fourni certaines explications sur l’existence d’une hétérogénéité dans l’histoire naturelle et aussi, en fait, une réaction à la thérapie. L’hépatite A

s'est avérée une maladie tout à fait résolutive et bénigne tandis que l'hépatite B présentait un vaste éventail de résultats allant de l'élimination complète du virus à l'hépatite progressive chronique et au cancer hépatocellulaire. L'hépatite C présente aussi un éventail de résultats, certains patients réagissant bien aux PEG-interférons et d'autres étant relativement résistants. Cette réactivité se définit en partie par les différentes souches virales génétiques qui réagissent différemment à l'interféron, mais cette capacité d'éliminer le virus est aussi directement liée aux variations de l'ADN dans le génome de l'hôte, en particulier à l'interphéron IL28 ou qui utilise la même voie de signalisation que l'interféron des cellules.

Certains des signes les plus clairs de l'hétérogénéité des maladies, exception faite du cancer, découlent des preuves que le puissant traitement biologique nouveau, notamment les anticorps et les récepteurs de cytokines, n'est efficace que pour certaines sous-populations de patients. Par exemple, chez ceux souffrant de polyarthrite rhumatoïde, les anticorps du facteur de nécrose tumorale (TNF: tumor necrosis factor) ont produit des réactions cliniques remarquables.

Cependant, les anticorps du TNF ne sont efficaces que pour 60 à 70 p. 100 des patients. Cela pose un problème pour ce qui est de décider quels patients devraient recevoir la thérapie; cela ne peut être déterminé que par essais et erreurs, ce qui réduit finalement l'efficacité des médicaments au niveau de la population en raison du nombre élevé de non-répondeurs. Des problèmes semblables ont trait aux autres traitements biologiques, tels ceux particuliers à CTLA4, au récepteur de l'interleukine 6 et au marqueur CD20.

Dans la maladie respiratoire inflammatoire, le domaine entier a été désactivé par une incapacité à mieux préciser les sous-types de la maladie. Dans le cas de la maladie pulmonaire obstructive chronique, cela a empêché toute approche systématique à l'élaboration de nouvelles thérapies. Dans le cas de l'asthme, cela a entraîné une pénurie de thérapies efficaces depuis l'identification de la corticothérapie par aérosol, qui demeure le seul grand anti-inflammatoire disponible pour cette affection. Récemment, un système de stratification définissant les sous-types principaux d'asthme – fondés sur la présence de marqueurs antiinflammatoires, d'éosinophiles, de cellules TH2, de niveaux élevés d'IgE – peut permettre à une telle stratification de donner une efficacité améliorée aux nouveaux médicaments anti-inflammatoires.

Dans le cas du cancer et des maladies virales et inflammatoires, il est donc clair que nous faisons déjà des progrès rapides sur une nouvelle série d'approches visant à stratifier les patients malades et à déterminer ceux qu'on peut traiter à l'aide d'un nouveau médicament. Cela pourra fort bien susciter le prochain essor en médecine thérapeutique. Dans bien des cas, les niveaux

d'efficacité devraient atteindre 70 p. 100, améliorant radicalement l'impact de la pharmacothérapie.

Contrôle des réactions négatives aux médicaments

Un autre avantage qu'il y aurait à améliorer davantage la classification des maladies est la capacité accrue de dépister les personnes qui subiront probablement les effets pervers de médicaments particuliers. Cela demeure un problème grave des soins de santé, en particulier par suite de l'utilisation répandue des médicaments et, bien que les effets pervers soient souvent rares, on peut les prévenir dans certains cas par l'observation des déterminants requis de la prédisposition. Presque tous les médicaments risquent d'avoir des effets non voulus chez les patients, étant donné l'utilisation répandue des médicaments chez les populations. Il est difficile d'imaginer une population sans la variation génétique qui mènerait à un effet pervers d'un médicament qui a eu un effet parallèle sur une voie donnée.

Au nombre des bons exemples de déterminants de la prédisposition figure l'identification de la variante génétique de la protéine de transport dans le muscle, qui détermine en grande partie chez un individu le risque de myopathie rare en raison de toutes les formes de traitements aux statines. De même, l'influence d'allèles HLA sur les effets pervers graves du médicament anti-VIH appelé Abacavir, et de l'antiépileptique Carbamazépine, sont de bons exemples de la manière dont les renseignements génotypiques peuvent être grandement prédictifs et empêcher les effets secondaires, même rares mais très graves, de se produire dans les sous-ensembles de la population.

Application clinique de la génétique

Une question importante est celle de savoir combien de temps il faudra pour que l'utilisation des renseignements génétiques et génomiques soit plus répandue à la fois pour caractériser les maladies, définir les populations répondant aux médicaments et déceler celles qui sont exposées à des effets pervers. Les outils et techniques permettant d'appliquer la génétique et la génomique aux populations cliniques sont à portée de la main. D'importants progrès ont été faits ces dernières années pour ce qui est de transposer nos connaissances actuelles dans des tests cliniquement utiles. Ce processus s'est beaucoup accéléré en raison de la capacité des outils de diagnostic tels les jeux ordonnés d'échantillons d'hybridation génomique comparative qui permettent de déceler de très minimes anomalies cytogénétiques comme les insertions et délétions entourant le génome. Celles-ci remplacent déjà la cytogénétique traditionnelle et peuvent être utilisées avec succès pour déceler

les anomalies associées aux troubles du développement et de l'apprentissage, ainsi que de la parole et du langage associées à la variation génétique.

Pour les fins cliniques, l'outil le plus spectaculaire est toutefois le séquençage d'ADN et, sur ce plan, les progrès et la technologie ont connu un virage technologique très prononcé ces dernières années. La capacité des méthodes de dernière génération pour séquencer très rapidement de grands pans du génome humain a fourni l'occasion d'examiner combien de maladies courantes pourraient être caractérisées au niveau génétique. Il existe déjà des outils faisant appel à cette méthode pour caractériser les gènes associés aux loci du rare cancer mendélien; à la multiplicité des gènes associés aux syndromes de la mort cardiaque subite (cardiomyopathie hypertrophique, myocardiopathie dilatée courante et syndrome du QT long); aux troubles rétiniens (englobant un total de variations de l'ADN dans 100 loci distincts); et aux malformations courantes du cerveau.

Le plus important domaine pour cette méthode sera cependant le cancer et il est de plus en plus probable que l'ensemble des données de séquence du génome seront disponibles dans un avenir relativement proche pour caractériser les différentes variations présentes dans le tissu somatique d'un cancer. Il y a de fortes chances que cela fournisse à la fois d'importants renseignements sur l'histoire naturelle mais aussi des données essentielles sur la meilleure façon de traiter ces cas d'urgence par des agents, seuls ou conjugués avec des médicaments. Le profil génomique de tumeurs a donc plus de chances de transformer notre façon d'aborder la mise au point de nouveaux médicaments contre le cancer et leur application clinique, comme on l'a vu à la fois pour Gleevec, médicament contre la leucémie myéloïde chronique fondée sur une anomalie déterminée par un seul gène, et pour Herceptine, employé pour traiter seulement 20 p. 100 des femmes atteintes du cancer du sein.

Conclusion

Le processus de la reclassification des maladies fondé sur une compréhension meilleure des mécanismes fondamentaux sous-jacents des maladies ainsi que des mécanismes et processus actifs pour les sous-populations de patients transformera probablement la médecine de façon radicale. Tout comme Osler a eu recours aux technologies dont il disposait pour mieux caractériser les phénotypes cliniques de la maladie et soutenir son système de classification des maladies, de même nous accédons rapidement à un niveau de compréhension nouveau des mécanismes des maladies à l'aide d'outils génétiques et moléculaires. Cette approche a déjà transformé notre compréhension d'un éventail de troubles simples obéissant aux lois mendéliennes et elle

commence maintenant à avoir un impact plus systématique sur les caractères complexes communs. D'après les mécanismes associés à la pathogenèse de la maladie, la génétique et la génomique permettent maintenant de décrire les maladies avec un degré de précision beaucoup plus grand que ce dont disposait Osler. De même, ces outils offrent une possibilité remarquable de stratifier les populations de patients avant de les traiter pour assurer qu'en présence d'un nouveau médicament les chances de réponse positive. Les 20 prochaines années nous fourniront l'occasion d'élaborer pour les maladies un nouveau système taxonomique mécaniste qui aidera à prédire l'histoire naturelle avec beaucoup plus de précision et aussi à élaborer et à appliquer une thérapeutique novatrice de façon bien plus efficace. La médecine est mûre pour une autre grande transformation qui a des chances de profiter à nombre de ceux qui sont actuellement atteints de maladies chroniques majeures. Cela donnera à la pratique clinique un paradigme tout à fait nouveau qui nous servira bien pendant cent années encore.

Biographie

Le D^r John Bell, physicien et scientifique canadien de réputation internationale, fait ses études de premier cycle à l'Université d'Alberta, puis il entre en médecine à l'Université d'Oxford, à titre de boursier Rhodes, où il demeure.

Le D^r Bell est connu pour avoir élaboré des programmes de génétique et de génomique à l'occasion de recherches liées aux patients qu'il a menées dans tout le Royaume-Uni et à travers le monde. À titre de fondateur du Wellcome Trust Centre for Human Genetics à l'Université d'Oxford, il dirigera de vastes études de population visant à déceler les combinaisons de variantes génétiques qui impriment la susceptibilité aux maladies chroniques courantes.

Ses prouesses organisationnelles et sa vision scientifique amèneront le gouvernement du Royaume-Uni à lui confier la présidence du Office of Strategic Coordination of Health Research (OSCHR) pour aider à orienter les investissements dans la recherche et amener la recherche en santé à procurer des bienfaits économiques et sociaux. Le D^r Bell a aidé le Canada de diverses manières, présidant le premier Comité d'examen international des Instituts de recherche en santé du Canada et exerçant diverses fonctions au sein de commissions et comités de Génome Canada, de l'Alberta Heritage Foundation, de la Gairdner Foundation, et du gouvernement de l'Ontario.

4^e Conférence

**LA SCIENCE ET L'ENTREPRISE
À TITRE DE BIEN COLLECTIF :
LE RÔLE DES UNIVERSITÉS**

SHIRLEY TILGHMAN, PHD

C'est un grand honneur de recevoir le Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen et de donner cette conférence annuelle, la quatrième, au Forum public. Je tiens à remercier les Amis des Instituts de recherche en santé du Canada et l'Académie canadienne des sciences de la santé de m'avoir conféré ce prix et de m'avoir invitée aujourd'hui à vous entretenir. J'aimerais aussi saluer les apports remarquables de mon concitoyen de Winnipeg, Henry G. Friesen, dont la découverte de l'hormone prolactine et les recherches sur le rôle de celle-ci dans l'infertilité comptent parmi les grandes réalisations. Comme bon nombre d'entre vous le savent déjà, le D^r Friesen a aussi encouragé dans tout le pays la recherche liée à la santé, à titre de président du Conseil de recherches médicales du Canada et de président fondateur de Génome Canada. Enfin et surtout, le D^r Friesen est un éducateur accompli qui a encadré des dizaines d'étudiants à la maîtrise ou au doctorat et de post-doctorants, tout récemment à l'Université du Manitoba où il avait lui-même étudié et dont il est maintenant un distingué professeur émérite. C'est merveilleux de recevoir un prix qui a été baptisé en son honneur.

Aujourd'hui, j'ai choisi de réfléchir sur le rôle essentiel que jouent les universités de recherche nord-américaines dans notre société, non seulement en conférant des diplômes et en ouvrant la voie à l'avancement personnel, bien que ce soit sûrement là notre mission la plus importante, mais aussi à titre de forces pour le bien collectif, en suscitant la prospérité économique. Voilà l'histoire d'un investissement qui, dans l'avenir de notre nation et aussi de toutes les nations, a donné des dividendes extraordinaires au fil du temps, mais c'est aussi l'histoire d'une entreprise qui pourrait bien vaciller si nous ne tenons pas notre engagement à cet égard. Mon histoire gravitera autour d'exemples tirés des États-Unis car, après y avoir passé 40 ans, c'est le monde que je connais le mieux. Je crois cependant que vous verrez au Canada des analogies à bien des difficultés auxquelles se heurtent les scientifiques américains, et les transplantés, comme moi.

Les collèges et les universités fournissent nombre de biens collectifs, favorisant la mobilité socio-économique et encourageant une discussion ouverte, mais l'aspect que je veux faire valoir cet après-midi est l'apport que font les universités de recherche à l'entreprise scientifique de nos deux pays en canalisant les fonds publics et privés dans les domaines critiques de la

recherche, liant ce travail à l'éducation des scientifiques de demain : les étudiants à la maîtrise ou au doctorat et les post-doctorants. Dans un monde idéal, le nouveau savoir qui émerge de cette interaction unique de ressources et de talents est mis au service d'objectifs nationaux et globaux, de plus, le marché l'applique et l'adapte, procurant des avantages pour la santé et le bien-être des humains et pour les nouvelles industries qui diversifient et renforcent nos économies étroitement liées. En fait, si l'on songe aux progrès du 20^e siècle qui ont rendu notre monde meilleur, ils découlent principalement de la recherche scientifique menée en bonne partie dans les universités de recherche comme la mienne et celle de la D^{re} Munroe-Blum.

Les preuves de cette généralisation fourmillent autour de nous : la hausse spectaculaire de l'espérance de vie et la baisse correspondante du taux de mortalité infantile; la quasi-éradication de maladies comme la variole par la vaccination systématique à l'échelle mondiale; la création d'installations domestiques qui nous ont libérés de tâches manuelles exténuantes; la prestation de services d'eau potable et d'hygiène; la possibilité de voyager de par le monde et de susciter par là une meilleure compréhension entre les peuples de cultures différentes; et l'expansion de l'Internet, outil puissant qui permet un accès mondial et instantané à tout, de la grande littérature mondiale aux tweets creux. Il y a de bonnes raisons de dire qu'au moins la moitié de la croissance du produit intérieur brut des États-Unis au cours des 50 dernières années est attribuable aux progrès de la science et du génie. De toutes nouvelles industries, tels la biotechnologie, les télécommunications et le cybercommerce, qui comptent parmi les moteurs les plus puissants de l'économie d'aujourd'hui, sont issues de la recherche suscitée en général dans les laboratoires universitaires, souvent par des étudiants et des professeurs recherchant le savoir pour le plaisir, sans viser aucune application commerciale.

Ces progrès scientifiques remarquables ne sont pas le fait du hasard. Aux États-Unis, ils sont le fruit d'un contrat social entre le gouvernement fédéral et les universités de recherche. C'est difficile à imaginer aujourd'hui, mais avant la Seconde Guerre mondiale, le gouvernement des États-Unis investissait fort peu dans la recherche scientifique fondamentale. À ce moment-là, les établissements tels que la fondation Rockefeller étaient les plus importants bailleurs de fonds de la recherche universitaire, les gouvernements étatiques et fédéral ne fournissant que des sommes relativement modestes. La guerre a tout changé et le gouvernement fédéral s'est tourné vers les scientifiques universitaires, surtout les physiciens, pour mettre au point les armes qui devaient finalement amener la fin à la guerre. Des laboratoires nationaux de recherche ont vu le jour à Oak Ridge et à Los Alamos et d'autres, qui existaient

déjà, ont été beaucoup agrandis. L'impact des scientifiques universitaires sur l'issue de la guerre a probablement fait peur à l'époque, mais il a aidé à expliquer ce qui viendra par la suite. Lorsque le président Harry Truman a demandé au directeur du Office of Scientific Research and Development, Vannevar Bush, de le conseiller sur la politique scientifique de l'après-guerre, le D^r Bush a changé l'histoire en présentant le rapport « Science – the Endless Frontier », qui a été très marquant. On y trouve les principes selon lesquels le gouvernement fédéral devait lier à l'éducation ses investissements futurs en recherche fondamentale, à l'éducation des étudiants à la maîtrise ou au doctorat surtout. Grâce à cet investissant dans la jeunesse, le système a acquis une vitalité, une énergie et une capacité de changer continuellement qui fera l'envie du monde.

Des décisions très semblables ont été prises au Canada après la Seconde Guerre mondiale et la conclusion a été la même : en liant la recherche à l'éducation supérieure, on procurera un avantage durable à l'infrastructure scientifique et technologique du pays. Le National Research Council existait depuis 1916, mais il jouait un rôle surtout consultatif auprès du gouvernement et il surveillait un certain nombre de laboratoires fédéraux non liés aux universités. C'est pendant le boom scientifique et technologique des années 1950 et 1960 que le conseil a élaboré sérieusement son propre contrat social avec les universités et qu'il a réussi par là un investissement durable dans la découverte scientifique, et donc pour l'avenir.

La confiance que la société a placée dans le progrès scientifique à titre de voie vers la prospérité s'est reflétée en tout pendant des décennies, dans les enquêtes faisant d'une vie en science l'une des carrières les plus respectées alors à portée de main jusqu'à la généreuse allocation fiscale annuelle à la recherche fondamentale et appliquée. En retour de ce vaste appui, la société s'attendait légitimement à la découverte d'un nouveau savoir, et elle en a d'ailleurs bénéficié, destiné à améliorer la vie de tous, suscitant ce que certains ont appelé l'âge d'or de la science. J'adorerais pouvoir vous dire simplement : « Bravo! Continuez! ». Mais, en fait, l'avenir est sombre.

Tel est le message prémonitoire de l'Américain Norm Augustine, ancien directeur de la société Lockheed Martin et président d'un comité des National Academies dit Committee on Prospering in the Global Economy of the 21st Century. Dans son rapport d'une grande portée, intitulé « Rising above the Gathering Storm: Energizing and Employing America for a Brighter Economic Future », M. Augustine sonne l'alarme auprès de tous ceux pour qui nos prouesses en sciences et en génie sont un fait immuable de la vie. En fait, pour lui et pour bien d'autres observateurs sérieux de la trajectoire scientifique et technologique aux États-Unis – et ici je cite la conclusion du

rapport : [traduction] « sans un effort renouvelé pour soutenir les assises de notre compétitivité, il se peut que nous perdions notre position privilégiée au cours des prochaines décennies ».

Les obstacles physiques au transfert rapide des produits, services et idées ayant disparu et des pays comme la Chine et l'Inde ayant accru de façon spectaculaire leur capital intellectuel et industriel en science, il est devenu impératif que nous, Nord-Américains, renouvelions notre engagement envers la recherche fondamentale et l'innovation technologique. C'est un défi qui est lancé de part et d'autre du 49^e parallèle, comme le symbolisent la Stratégie des sciences et de la technologie du Canada de 2007, conçue pour « maximiser la liberté des scientifiques de mener des recherches et celle des entrepreneurs d'innover », et des initiatives telle la Fondation canadienne pour l'innovation, établie en 1997 pour renforcer l'infrastructure de recherche canadienne. Comme on peut le lire dans le plan stratégique fédéral *Réaliser le potentiel des sciences et de la technologie au profit du Canada*, « La capacité en matière de S et T est aujourd'hui plus largement distribuée dans le monde : des pays comme la Chine et l'Inde investissent de plus en plus des segments plus avancés de la chaîne de valeur en profitant de leurs avantages au plan des coûts et du grand nombre de spécialistes dont ils disposent. Pour réussir sur une scène mondiale de plus en plus concurrentielle, le Canada doit disposer de chercheurs, d'installations et d'équipements de recherche, de talents et d'entreprises qui font preuve d'excellence selon les normes internationales ».

Mais pour paraphraser Cassius de William Shakespeare, la faute, chers amis, n'en est pas aux autres pays; elle en est à nous-mêmes. La croissance des investissements en science à l'étranger est une chose que nous devrions célébrer dans le monde planétaire d'aujourd'hui, car les progrès à venir profiteront à chacun de nous. D'autre part, le pire que nous puissions faire, tant pour le progrès mondial que pour notre propre avenir économique, serait d'abandonner les règles du jeu équitables aux autres pays. En dépit de nos réalisations historiques, la science canadienne et américaine fait face à trois difficultés qu'il faut aplanir si nos pays veulent prospérer en ce monde du 21^e siècle, axé sur les sciences et la technologie.

La première de ces difficultés concerne la manière dont on enseigne la science elle-même dans nos écoles, collèges et universités, quoique les Canadiens ne subissent heureusement pas la crise qui gêne les États-Unis en matière d'éducation de la maternelle à la 12^e année. Dans le rapport Augustine, la plus importante recommandation est sans doute l'appel à transformer l'enseignement des sciences et des mathématiques dans les écoles publiques américaines et un nouvel engagement à attirer « les meilleurs et les plus brillants » en sciences et en génie au niveau collégial et au-delà. Pourquoi?

Comme Augustine l'a déclaré sans ménagement aux dirigeants du Congrès l'an dernier : « Il est notoire que les États-Unis ont l'un des pires systèmes du monde en matière d'éducation de la maternelle à la 12^e année, et pourtant ils y consacrent plus d'argent, par étudiant, que tous les autres pays sauf deux ». En fait, les tout derniers résultats du Programme international pour le suivi des acquis des élèves placent les Américains de 15 ans en 23^e et 32^e places, respectivement, parmi leurs pairs de 57 pays étrangers, loin derrière le Canada et des pays comme l'Australie, la Corée et l'Allemagne. Quand plus de la moitié des Américains de 12^e année ne peuvent esquisser correctement un croquis du soleil et des quatre planètes intérieures les unes par rapport aux autres, ça ne prend pas un scientifique spécialiste des fusées pour savoir qu'à « Houston, on a un problème ».

Il n'est pas très étonnant, non plus, que cette prestation anémique ait des répercussions dans tout le cheminement scolaire. Les étudiants qui ont réussi tant bien que mal en sciences et en mathématiques, maugréant vivement, n'ont guère intérêt à se spécialiser dans ces disciplines lorsqu'ils entrent au collège, et nombre d'entre eux répugnent même à entreprendre des cours destinés aux profanes. Au moment précis où nos vies sont transformées par des avancées exponentielles en sciences et en technologie, l'enquête annuelle menée auprès des étudiants américains de première année par le Higher Education Research Institute donne à penser que, sauf l'exception notable des sciences de la vie, moins de jeunes hommes et femmes se lancent en sciences et en génie aujourd'hui qu'auparavant. Dans son rapport concernant les tendances sur 40 ans, l'institut documente l'évolution des intentions des étudiants de première année entre 1966 et 2006, et les données sont désolantes. En 1966, 8,6 p. 100 des répondants se voyaient ingénieurs, contre 6,3 p. 100 quarante ans plus tard. En 1966, 4,1 p. 100 des répondants prévoyaient embrasser une carrière de chercheur scientifique. En 2006, ce pourcentage avait chuté à un maigre 1,8 p. 100. Au nord de la frontière, de meilleures écoles publiques n'ont pas assuré que les jeunes Canadiens affluent en sciences et en génie. Selon les données de l'Organisation de coopération et de développement économiques, qui regroupe 33 pays, le Canada se classe 20^e en pourcentage quant aux diplômés en sciences naturelles et en génie, par rapport à l'ensemble, et 17^e quant au nombre de personnes occupant des emplois liés aux sciences et à la technologie, en pourcentage de l'emploi total.

Cette pluie de statistiques donne à penser que les sciences et le génie, qui ont inspiré ma génération – celle de l'après-sputnik – à atteindre les étoiles, perdent en attrait auprès de bien des jeunes. Et c'est une honte non seulement parce que cela affaiblit un puissant facteur de progrès et une importante source de notre influence à l'étranger, mais cela arrive à un

moment où il n'y a jamais eu autant de questions fascinantes à explorer et autant de choses merveilleuses à construire, que nous nous penchions sur la circuiterie du cerveau humain ou sur les origines de l'univers même. Que pouvons-nous donc faire pour réussir à persuader la nouvelle génération de saisir ces occasions? Nous, en enseignement supérieur, pouvons et devons faire beaucoup pour inciter les enfants des niveaux primaire et secondaire, mais nous ne pouvons nous permettre de nous tordre les mains, de décrier l'état pitoyable de l'enseignement de la science dans nos écoles publiques et d'attendre que les choses s'améliorent. Permettez-moi de décrire brièvement trois importantes stratégies mises en œuvre à Princeton pour améliorer l'enseignement de la science.

La première est de comprendre ce qui motive les étudiants à devenir des scientifiques. Dans mon propre cas, cela a commencé par une fascination pour les mathématiques et par l'amour des casse-têtes quand j'étais enfant, mais c'est quand il m'est venu à l'esprit qu'il appartenait aux scientifiques de résoudre les casse-tête susceptibles de changer le monde que je me suis vraiment orientée vers une carrière scientifique. Cela m'amène à conclure que nous devons soumettre aux étudiants les grandes questions que les scientifiques cherchent actuellement à résoudre tôt dans leur éducation. Trop souvent, la métaphore pratique dans l'enseignement de la science est une pyramide dont le bas est occupé par un groupe de faits fondamentaux – souvent découverts il y a des centaines d'années – qu'il faut apprendre par cœur : des choses comme les lois de l'hérédité de Mendel ou celles de la gravitation de Newton. Y a-t-il une personne dans l'auditoire qui se sent inspirée par les pois de Mendel ou la pomme de Newton? Ces faits sont souvent enseignés comme des dangers et sous un jour historique, sans grand effort pour en expliquer les rapports avec les questions modernes. Ce n'est qu'une fois que vous possédez bien ces faits qu'on vous permet de remonter la pyramide jusqu'au prochain ensemble de faits un peu plus complexes et, si vous êtes aussi persévérant que Sisyphe et aussi patient que Job, vous atteignez finalement le sommet et l'on vous dit pourquoi vous avez appris ces faits : ce sont les outils dont vous aurez besoin pour solutionner les questions passionnantes. Il nous faut inverser cette pyramide, je crois, et commencer par les grandes idées. Et puis, il nous faut sans cesse relier les faits et les théories ainsi que les hypothèses et les théorèmes que nous enseignons pour résoudre les questions sous-jacentes aux grandes idées.

Ce semestre-ci, j'ai adopté cette approche auprès d'un groupe de 15 étudiants de première année, à Princeton, pour un séminaire intitulé « How the Tabby Cat Got Its Stripes, or the Silence of the Genes » [l'origine des rayures du chat moucheté, ou le silence des gènes], qui n'est ni une légende populaire

africaine ni une analyse génétique d'Hannibal Lecter, mais un cours sur le monde extraordinaire de l'épigénétique. Les séminaires pour étudiants de première année permettent à un membre chevronné du corps professoral d'explorer pendant un semestre une question profonde, tenant souvent à son intérêt pour la recherche en cours, avec des étudiants de première année aux yeux brillants et aux cheveux broussailleux. Tout comme les professeurs, les étudiants y voient l'une des expériences les plus mémorables en enseignement, mais quand j'ai donné mon premier séminaire, en 1992, personne n'avait jamais tenté d'en donner un aux étudiants de première année de disciplines scientifiques. La raison? La pyramide! Selon le dogme d'alors, il était impossible d'intéresser un groupe d'étudiants de première année à des idées scientifiques complexes parce qu'ils étaient au bas de la pyramide et n'étaient pas du tout disposés à apprécier ce que cachait le sommet.

Je n'étais alors guère persuadée et je ne le suis pas du tout maintenant. Ces jeunes de 18 ans, qui parcourent la littérature et n'ont pour guide que la biologie du secondaire, lisent la version originale de documents presque tous publiés depuis 10 ans, qui explorent tout : de l'empreinte génomique chez les mammifères aux supprimeurs de la disparité de l'effet de position chez le *Drosophila*, en passant par les paramutations dans le maïs. Oui, il faut commencer chaque cours par une leçon de vocabulaire à cause de la tendance des scientifiques à employer un langage obscur, alors que des mots simples feraient l'affaire, mais une fois armés du dictionnaire, les étudiants peuvent comprendre les concepts et, ce qui importe avant tout, la manière dont les scientifiques s'y prennent pour explorer les grandes idées. Il est possible d'inverser la pyramide. En outre, ils apprennent que les scientifiques n'ont pas toutes les réponses – Dieu merci! – car sinon, nous serions tous sans emploi.

La deuxième approche explorée à Princeton abat les barrières artificielles séparant une discipline scientifique de l'autre. Ces barrières existent depuis des siècles dans nos campus, mais elles sont de plus en plus étrangères au mode de fonctionnement des sciences et du génie du 21^e siècle. Les questions les plus passionnantes auxquelles se heurtent scientifiques et ingénieurs cadrent souvent mal avec l'une des sciences fondamentales et logent plutôt dans les interstices de multiples domaines. Les neuroscientifiques d'aujourd'hui doivent bien connaître la physique et l'informatique, autant que la biologie et la psychologie. Pour bien assainir l'environnement, il faudra amener hydrologues, ingénieurs civils, géoscientifiques et chimistes à travailler aux côtés des écologistes. Il est crucial de préparer nos étudiants à cet avenir scientifique.

Il y a six ans, le distingué professeur de biologie moléculaire David Bots-

tein, de Princeton, a élaboré en sciences un nouveau programme d'études fusionné pour étudiants de première et deuxième années. Il a d'abord invité un groupe de professeurs chevronnés de chimie, physique, biologie et informatique à se réunir pendant un an et à dresser la liste des idées les plus importantes dans leurs domaines, et des principes scientifiques sous-jacents. À leur grand étonnement, ils ont découvert qu'ils avaient beaucoup plus en commun qu'ils ne l'auraient cru. Cette liste a donné naissance à un cours de deux ans, enseigné par divers professeurs des disciplines participantes, destiné à préparer les étudiants à se concentrer dans l'une de ces disciplines à titre d'étudiants de troisième ou quatrième année et abordant ces études disciplinaires dans la vaste perspective de la science moderne. Comme vous pouvez l'imaginer, il fallait le faire, car les professeurs répugnent à céder la mainmise sur le programme d'études à des collègues de l'extérieur de leur propre département. Néanmoins, cela a fonctionné et non seulement la majorité des étudiants qui ont réussi ce programme se sont inscrits aux meilleurs programmes d'études supérieures du monde dans des proportions beaucoup plus grandes qu'auparavant, mais on nous supplie d'envoyer davantage d'étudiants à ces programmes, car ils sont prêts, capables et désireux d'embrasser le monde interdisciplinaire qui les attend.

Notre troisième approche, à Princeton, n'est pas nouvelle, mais elle est essentielle pour former les futurs scientifiques, j'en suis convaincue, soit pour donner aux étudiants la chance d'être de véritables scientifiques. Au fil des ans, nombre d'études ont permis d'établir une forte corrélation entre une expérience précoce en recherche et la probabilité de persévérer dans une carrière en science. Dans mon cas, c'est l'occasion de me lancer dans la recherche scientifique comme candidate au baccalauréat spécialisé en chimie, à Queen's, qui a galvanisé ma détermination à faire ma vie en science. J'ai eu la chance inouïe de travailler avec le professeur Saul Wolfe, l'un des chimistes organiciens les plus accomplis du pays et maintenant professeur émérite à l'Université Simon Fraser. Mon projet était de déchiffrer les conditions permettant de convertir l'anhydropénicilline, molécule biologiquement inerte, en pénicilline biologiquement active. Une réussite permettrait de simplifier la fabrication de l'antibiotique et d'en réduire le coût. Pendant plusieurs mois, dans ce qui a semblé un nombre infini de permutations et de combinaisons des conditions de réaction, j'ai essayé d'évaluer les résultats sur des tapis d'E. coli, dans des boîtes de petri, à la recherche de cellules mortes. À ce jour, je me rappelle encore ce matin où j'ai ouvert l'incubateur, m'attendant au spectacle habituel d'un foisonnement d'E. coli. Au lieu de cela, j'ai observé, autour d'un filtre, un dégagement dénotant qu'il y avait eu synthèse de la pénicilline dans l'éprouvette. Les cheveux m'en ont dressé sur la tête, mes

mains tremblaient et une sonnette d'alarme s'est déclenchée dans ma tête. Il m'aurait été impossible de *ne pas* être une scientifique après ce moment d'euphorie.

Pendant sa dernière année d'université à Princeton, chaque étudiant est tenu de mener des recherches et de rédiger une thèse bien étayée. Mais en vérité, plus les précédents diplômés de premier cycle entrent tôt dans nos laboratoires de recherche, plus il est probable qu'ils aient une expérience formatrice. Je devrais ajouter, bien sûr, qu'à certains de nos étudiants la thèse révèle une chose tout à fait différente : ils ne sont pas faits pour une vie en science, et cette leçon aussi est valable.

Toutes ces initiatives en enseignement visent à inciter les étudiants doués du premier cycle à entreprendre avec enthousiasme des carrières en science. Mais cela n'arrive pas s'ils en viennent à croire que la voie qui s'ouvre à eux est défavorable. Cela est devenu un problème de taille en sciences biomédicales aux États-Unis, où la formation postdoctorale est passée du mode sprint à celui de marathon en 30 ans. Il faut plus de temps aux boursiers des niveaux doctoral et postdoctoral pour terminer leurs études, la durée moyenne étant passée de six à huit ans, pour les premiers, entre 1970 et 1995. Quant aux boursiers postdoctoraux, ils subissent maintenant ce que j'appelle l'effet LaGuardia : tourner en rond interminablement au-dessus de l'aéroport en attendant son tour de se poser, ce que sait quiconque a survolé la côte est des États-Unis. La conséquence choquante de ce temps prolongé passé à titre de boursier postdoctoral est que l'âge moyen auquel un scientifique obtient du NIH sa première subvention d'un projet de recherche est passé de 39 ans en 1990, nombre dont il n'y a guère lieu de se réjouir, à 43 ans en 2007, et bien des jeunes hommes et femmes doués ne sont simplement pas prêts à attendre si longtemps. Comme l'affirmait Elias Zerhouni, ancien directeur du NIH : « Sans une politique nationale efficace pour attirer de jeunes scientifiques et financer leur recherche à long terme, il y aura davantage de scientifiques de plus de 65 ans que de moins de 35 ans dans 10 à 15 ans. Et, a-t-il précisé, le NIH finance déjà sensiblement davantage de gens de plus de 70 ans que de moins de 30 ans ».

La poursuite d'une carrière scientifique n'a jamais été une sinécure, mais le temps de préparation ne cesse de s'allonger, bien qu'on n'ait qu'une lointaine perspective d'indépendance scientifique, je crains que bien des étudiants de premier cycle très doués y pensent à deux fois avant de passer les meilleures années de leur vie dans le ciel, au-dessus de LaGuardia. C'est un gaspillage de talents que nos pays peuvent difficilement se permettre.

La troisième et dernière difficulté à laquelle se heurte l'entreprise scientifique à la fois au Canada et aux États-Unis concerne la régularité du finan-

cement fédéral et donc la santé du partenariat entre le gouvernement et les universités, que j'ai décrite au début de mon allocution. Pour quiconque dirige un laboratoire de recherche, une vérité reconnue universellement est que la recherche scientifique ne peut être menée efficacement s'il y a des tiraillements. Elle doit jouir d'un horizon éloigné et de l'assurance d'un appui prévisible au fil de son déploiement. Aux États-Unis, le financement fédéral n'a malheureusement jamais été stable et, au niveau institutionnel et individuel, les conséquences ont été néfastes. La science canadienne a, elle aussi, fait les frais des distorsions inattendues de la bourse fédérale : l'an dernier, le budget des Instituts de recherche en santé du Canada et du Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie a été amputé; cette année, il a augmenté, mais pas suffisamment pour reprendre le terrain perdu. Le NIH est un exemple américain de premier plan de ce problème. Son budget, proposé par le Président mais fixé par le Congrès, n'a jamais connu de période soutenue de stabilité, mais plutôt ce que les biochimistes appellent un cycle futile de croissance et de réduction au cours des 35 dernières années. La dernière décennie a fourni de ce phénomène un exemple particulièrement poignant. Entre 1998 et 2003, le Congrès a doublé le budget du NIH, surpassant les attentes même des plus ardents défenseurs de la recherche biomédicale. Le bon temps a pris fin abruptement en 2004, quand le Congrès a commencé à resserrer les cordons de la bourse au point que le budget du NIH ne suivait même plus le rythme de l'inflation. L'American Recovery and Reinvestment Act de 2009, stimulant financier destiné à contrecarrer la Grande récession que nous avons essuyée, a procuré une aide de 10,4 milliards de dollars au NIH, hausse étonnante de 33 p. 100 de son budget annuel, mais cette manne à court terme contient les éléments essentiels d'un autre fiasco en 2011. L'injection de nouveaux fonds a déclenché un déluge de demandes de subventions, suscitant une fois de plus la perspective d'une expansion d'activité non viable suivie d'une brusque contraction. Nous pouvons déjà prévoir un nouveau marasme.

Cette période en dents de scie, conséquence directe du processus budgétaire politique à Washington, signifie qu'une planification soignée et efficace permettant une sage attribution des ressources est quasi impossible. On arrête des priorités scientifiques dont l'élaboration prend des années, et elles se retrouvent soudainement sans un appui essentiel. Pendant les années de vaches grasses, les universités répondent à la demande accrue en recherche en construisant de nouvelles installations et en engageant de nouveaux professeurs, pour en venir à constater que ceux-ci ne peuvent attirer le financement quand le vent tourne, inévitablement. Ce cycle a des effets particulièrement destructeurs sur les jeunes chercheurs, ou plutôt sur les chercheurs pas si

jeunes, qui ont le malheur d'entrer dans le système de subvention lors d'une baisse du financement.

De plus, j'affirmerais que l'apparition et la disparition soudaines des fonds fédéraux nuit au *type* de science que nous menons. Lorsque les fonds se tarissent subitement, demandeurs et examinateurs adoptent un état d'esprit plus circonspect, au détriment de recherches hasardeuses mais potentiellement transformatrices, ainsi que des jeunes chercheurs sans rôle bien établi. Comme on peut le lire dans un rapport de la collectivité américaine de la recherche : « Il y a eu un rétrécissement fondamental de la vision scientifique, la quête scientifique première passant de 'qu'est-ce qui est possible?' à 'que peut-on financer?' ». Cela nuit fort au progrès scientifique, qui dépend de bonds audacieux et d'étapes progressives pour atteindre ses objectifs.

Quelle est donc l'autre solution? Dans les termes les plus simples, je me prononcerais en faveur d'un engagement national à l'égard d'un financement pluriannuel stable qui garantisse à tout le moins la préservation du pouvoir de dépenser, une année sur l'autre, et corresponde aux besoins nationaux : par exemple, le début d'une épidémie, tel le VIH/sida, ou une nouvelle possibilité scientifique impérieuse, tel le séquençage du génome humain. Le principal obstacle contrecarrant une telle politique est manifestement le processus des crédits annuels fédéraux. Le caractère bicaméral du gouvernement des États-Unis, dont le pouvoir est divisé entre les branches exécutive et législative et aussi entre les puissants comités du Congrès, ne prête aucunement à une gestion budgétaire méthodique. Parvenir à un accord, quel qu'en soit le type, est une tâche herculéenne qui suppose davantage de manœuvres politiques à court terme que d'élaboration de la politique publique à long terme. Le régime parlementaire canadien est beaucoup plus discipliné, mais les priorités changeantes du gouvernement peuvent encore être perturbatrices, même dans un climat d'appui fort à la recherche-développement. Comme le président de l'Association canadienne des physiciens et physiciennes le notait avec un certain soulagement ce printemps : « Le budget de cette année représente un engagement clair, quoique un peu modeste, à l'égard de la recherche fondamentale, en plus des aspects de la commercialisation et de la recherche ciblée, le gouvernement semble trop souvent renvoyer la recherche fondamentale aux calendes grecques, dans son programme ».

Voici donc trois des principales difficultés auxquelles se heurte le bien-être futur de l'entreprise scientifique dont dépend le bien de nos pays. Beaucoup dépendra de la manière dont nous répondons, en notre qualité de scientifiques, de la manière dont nous présentons les merveilles de la science à la génération montante, de la manière dont nous organisons la formation des nouveaux scientifiques et de la manière dont nous plaidons en faveur d'une

aide fédérale. Il n'y a pas de solutions simples, mais pourvu que les scientifiques fassent leur part; pourvu que notre société maintienne sa croyance fondamentale dans le pouvoir de la science d'améliorer la vie et de favoriser la prospérité de tous; et pourvu que les dirigeants de nos pays adoptent une approche sérieuse à notre entreprise scientifique et protègent les qualités qui en ont fait une telle source de croissance et de prospérité économiques, nous pourrions entrevoir l'avenir avec optimisme, y compris la montée de la concurrence mondiale. N'oublions pas que, pendant la deuxième moitié du 20^e siècle, les hommes et les femmes de notre continent ont créé les facteurs d'innovation et de créativité les plus impressionnants et puissants que le monde ait jamais connus. La semence de cette réussite, enracinée dans les universités de recherche de nos pays, est encore en nous, un peu meurtrie mais invaincue et, si nous la soignons comme nous pouvons le faire, à mon avis, l'âge d'or de la science nord-américaine ne sera pas quelque chose dont ma génération parlera avec nostalgie. Nous pourrions plutôt dire, et cela, avec confiance : « Le meilleur reste à venir! »

Biographie

La scientifique et universitaire canadienne de réputation internationale, la D^{re} Shirley Tilghman, est titulaire d'un B.Sc. avec spécialisation en chimie de l'Université Queen's, à Kingston, et fait ses études de doctorat à l'Université Temple, à Philadelphie. Elle fera ensuite diverses découvertes innovatrices en génétique du développement et dans le clonage du premier gène mammifère.

La D^{re} Tilghman sera directrice fondatrice de l'Institute for Integrative Genomics Lewis-Sigler et présidera le Council on Science and Technology de Princeton, qui encourage l'enseignement des sciences et de la technologie aux étudiants de disciplines autres que les sciences. En 2001, elle est nommée rectrice de l'Université Princeton, et elle favorise avec enthousiasme la promotion de carrière chez les femmes et les jeunes chercheurs en sciences et dans l'ensemble des disciplines universitaires.

La D^{re} Tilghman siège au conseil d'administration de Google depuis 2005. *U.S. News and World Report* la consacrera en 2007 l'une des America's Best Leaders (meilleurs chefs de file), tandis que la Society for Developmental Biology lui remettra en 2003 le Prix pour l'oeuvre de toute une vie. La liste est longue de ses grades honorifiques décernés par diverses universités dont Oxford, Harvard, Columbia, Yale, Toronto, et Queen's.

5^e Conférence

**COMBLER LE FOSSÉ ENTRE
LES SEXES EN SCIENCES ET
EN TECHNOLOGIE**

SHIRLEY TILGHMAN, PHD

C'est un immense plaisir de me retrouver sur le campus de Queen's. Il semble que c'était hier – bien qu'en vérité il y ait de cela 46 ans – que j'ai foulé ce magnifique campus pour la première fois, moi, une fille des Prairies originaire de Winnipeg, dans un quasi-état d'excitation et d'impatience. Et Queen's ne m'a pas déçue. Les quatre années que j'y ai passées ont été transformatrices, pour moi, contribuant largement à expliquer pourquoi je suis devenue une scientifique. À Queen's, j'étais avatagée par les professeurs, notamment ceux du Département de chimie, qui me prenaient au sérieux à titre de scientifique en herbe et me confiaient des projets difficiles pour me faire les dents. Ma première expérience d'étudiante chercheuse, en deuxième année, m'a été donnée par le professeur Saul Wolfe et, grâce à la chance plus qu'à mes capacités, a mené la découverte importante d'une nouvelle voie de synthèse de la pénicilline ainsi qu'à mon brevet et à ma première publication scientifique. Comme je l'ai mentionné devant un auditoire à Ottawa mercredi, je n'aurais *pas* pu devenir une scientifique à la suite de cette expérience. Les professeurs Alfred Norris et Walter Szarek ont encadré mes projets de recherche de troisième et quatrième années, qui m'ont enseigné, même s'ils ont été moins fructueux, la nécessité d'être optimiste et persévérante en science. Mais le don le plus génial qui m'ait été fait, peut-être, est celui du professeur Wallace Breck, sûrement l'un des professeurs les plus gentils et les plus chéris à l'époque, qui m'a apostrophée en quatrième année, me disant que je n'étais pas destinée à être une grande chimiste. Il avait raison et je le savais. C'était l'une des choses les plus courageuses et généreuses qu'un enseignant pouvait faire à un étudiant, car cette conversation m'a finalement menée à la biologie moléculaire qui s'est avérée correspondre beaucoup mieux à mes talents.

Il s'agit de ma deuxième conférence associée au Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen, institué conjointement par les Amis des Instituts de recherche en santé du Canada et l'Académie canadienne des sciences de la santé en l'honneur d'Henry G. Friesen, scientifique en recherche biomédicale qui a servi son pays avec distinction à titre d'endocrinologue médical, de professeur de physiologie et de chef de file visionnaire dans le domaine de la recherche liée à la santé. Quand j'ai demandé à votre recteur et vice-chancelier Daniel Woolf s'il y avait un sujet dont il aimerait que je vous entretienne aujourd'hui, il en a évoqué un qui me passionne depuis nombre de années : l'avancement des femmes en science, en mathématiques et en génie.

Cela correspond au fait de prononcer cette conférence à Queen's, où ma propre carrière a débuté. On m'a souvent demandé si j'avais vécu des épisodes de discrimination flagrante pendant mes années de formation à l'université ou à l'école des études supérieures dans les années 1960 et au début des années 1970, espérant manifestement entendre d'horribles histoires de persécution par des phalocrates. Chose intéressante, je suis convaincue que l'une des raisons qui m'ont fait persister à croire que je *pouvais* et *devais* être une scientifique est que personne ne m'a jamais dit le contraire, à commencer par mon père qui me croyait capable de faire n'importe quoi si je m'y mettais; par mes professeurs qui m'ont toujours été d'un grand soutien à Queen's; par mes mentors des deuxième et troisième cycles, qui ont renforcé ma détermination et m'ont endurci la peau. Permettez-moi cependant de préciser ma pensée : ce n'est pas que l'idée n'était pas répandue que la science n'était pas censée être le domaine des femmes, mais plutôt que j'étais protégée de telles idées par des parents et des mentors qui me soutenaient. Aussi suis-je doublement reconnaissante à Queen's, à la fois pour l'excellente éducation que j'y ai reçue et pour la confiance que cela m'a donnée d'être sur la bonne voie.

Permettez-moi de revoir brièvement une quarantaine d'années afin d'en venir à la situation des femmes en sciences et en génie aujourd'hui. Dans un essor hautement symbolique, les femmes ont obtenu pour la première fois la majorité des doctorats octroyés aux États-Unis, selon des chiffres récents du Council of Graduate Schools, coiffant une tendance selon laquelle elles étaient plus nombreuses que les hommes à s'inscrire au niveau du baccalauréat et de la maîtrise. En fait, on craint de plus en plus que les hommes tombent dans l'oubli du système d'éducation américain longtemps avant d'atteindre nos campus, creusant entre les sexes un type de fossé différent de celui dont nous avons coutume de discuter.

Mais si les femmes ont fait de grandes avancées dans leur quête générale d'éducation supérieure, depuis que la première professeure permanente à Princeton a comparé son entrée sur notre campus entièrement masculin, en 1966, à l'arrivée sur terre d'un martien, elles restent fortement sous-représentées en sciences et en génie. En 2008, selon les statistiques de Queen's, 78 p. 100 des candidats au doctorat en informatique à temps plein et à temps partiel étaient des hommes, de même que 81 p. 100 en génie, 80 p. 100 en mathématiques et 72 p. 100 en sciences physiques. Ces chiffres ne diffèrent pas tellement des données nationales recueillies par le Council of Graduate Schools aux États-Unis, où les hommes comptaient pour 67 à 78 p. 100 des doctorats octroyés dans ces domaines en 2008-2009. Ils formaient une majorité beaucoup moindre des candidats au doctorat en agriculture et en biologie à Queen's, soit 57 p. 100, ce qui tranche considérablement avec

ces deux séries de chiffres, alors que les femmes ont obtenu une mince majorité des doctorats octroyés en sciences biologiques et agricoles dans tous les États-Unis. Cela marque un important revirement en sciences, pour ce qui est de la répartition selon le sexe, tout en soulevant une question à laquelle je reviendrai tout à l'heure.

Comme les études doctorales sont la voie qui mène au professorat, il ne faut pas s'étonner que nos facultés reflètent aussi le fossé entre les sexes en sciences et en technologie. Depuis cet automne, pour revenir à mon propre établissement, 86 p. 100 des professeurs à temps plein en génie sont des hommes à Princeton, tout comme 80 p. 100 en sciences naturelles. En 2001, à mon entrée en fonction, ces chiffres étaient de 90 et 85 p. 100 respectivement, ce qui dénote un certain progrès, mais pas aussi grand que j'aurais aimé, en dépit d'un profond engagement institutionnel en ce sens. Et, même si ce déséquilibre ne se limite pas aux sciences naturelles et au génie, un coup d'œil aux tendances à long terme donne à penser que les sciences humaines ont réussi à atteindre une meilleure parité hommes-femmes. De 1981 à 2010, par exemple, le pourcentage de professeures à temps plein en sciences humaines à Princeton a augmenté de 21 points de pourcentage, par rapport à 10 en génie et à 15 en sciences naturelles, chiffre qui serait même plus faible si l'on tenait compte des sciences de la vie.

Nous pouvons et devrions faire mieux, même si je penserais que nous avons atteint un point où le gouvernement du Canada aurait pu trouver une femme de calibre international pour occuper au moins une des 19 chaires d'excellence en recherche nouvellement créées au Canada. Comme bon nombre d'entre vous le savent déjà, ces chaires visent à favoriser la recherche et l'innovation de calibre international dans les universités canadiennes dans quatre domaines prioritaires, dont les sciences de la vie, discipline scientifique où les femmes ont enregistré les plus forts gains. Bien des gens au Canada ont trouvé particulièrement irritant le fait qu'aucune femme ne figurait parmi les 36 candidats. Comme une scientifique de l'Université Simon Fraser l'a déclaré : « Qu'une chose semblable puisse encore arriver est une source d'embarras pour le Canada et est fort démoralisante pour les femmes scientifiques du pays ».

Mais le Canada n'est pas seul à subir un tel embarras public. Un scénario presque identique s'est déroulé au sud de la frontière en 2004 lorsque les National Institutes of Health ont instauré leurs Prix du pionnier pour honorer les dirigeants d'une créativité exceptionnelle dans le domaine des sciences de la santé et pour les financer généreusement pendant une période prolongée. Comme pour les chaires d'excellence en recherche du Canada, les premiers prix sont allés à neuf hommes. Comment cela est-il possible, me demanderez-

vous, dans un domaine où réussissent les femmes, bien représentées? Dans la prophétie après le fait qui a suivi l'annonce, deux choses ont tout de suite sauté aux yeux. Tout d'abord, les universités de recherche ont été invitées à désigner un petit nombre de candidats, ce qui voulait dire que le bassin se composait de doyens et de directeurs de département qui étaient généralement des hommes en très grande majorité. Ensuite, les équipes approuvant les candidats étaient aussi très majoritairement composées d'hommes : 60 examinateurs sur 64. Je conclus qu'une distorsion semblable était manifeste dans la sélection des chaires d'excellence en recherche du Canada. L'année suivante, le processus de sélection a été fortement modifié et l'on compte maintenant parmi les lauréats un nombre raisonnable de femmes. Voilà un avertissement dont une astrophysicienne de Princeton tire la leçon suivante: « Vigilance éternelle ». En d'autres termes, chez nous, nous ne sommes pas encore en mesure de ne pas accorder d'attention au genre.

J'aimerais formuler ici deux questions : importe-t-il que les femmes prennent part à la découverte scientifique? Et, quand saurons-nous qu'il est temps de crier victoire? Au sujet de la première question, pourquoi devrions-nous nous inquiéter de quel sexe sont nos scientifiques et ingénieurs? Après tout, depuis 50 ans, l'Amérique du Nord jouit manifestement d'une position dominante dans le monde de la recherche scientifique et de l'innovation technologique sans une participation pleine et entière de la part des femmes.

En réponse, je commencerais par évoquer un profond intérêt personnel : j'y ai toujours vu un moyen qui a fait ses preuves pour atteindre un objectif politique ou social. Comme l'industrie des services financiers se plaît à le dire : « le rendement passé n'est pas garant des résultats futurs » et, dans un monde plus concurrentiel et moins entravé que jamais auparavant par le temps et l'espace, nous allons devoir attirer en sciences et en génie *plus* que notre juste part des plus grands cerveaux du monde. Ce serait nous lier un bras derrière le dos que de limiter notre bassin de talents, de façon délibérée ou non, en décourageant les femmes ou, quant à cela, les minorités sous-représentées, de faire carrière dans ces domaines.

Le deuxième argument en faveur de la hausse du nombre de femmes à se lancer dans des entreprises scientifiques et des projets technologiques fait aussi appel à l'intérêt personnel et, dans ce cas-là, à l'intérêt personnel dans les domaines mêmes où elles sont sous-représentées. Si les femmes continuent de se faire rares dans les disciplines allant de la physique théorique au génie mécanique, celles-ci sembleront de plus en plus anachroniques *tant* pour les étudiants que pour les étudiantes, et nous risquerons de perdre les plus talentueux d'entre eux qui, après tout, ont un éventail infini de carrières parmi lesquelles choisir. Comme la population étudiante des écoles de droit,

de médecine et d'affaires atteint la parité hommes-femmes, les départements de sciences et les écoles de génie de nos pays perdront de plus en plus d'attrait dans ces domaines.

Troisièmement, il est fondamentalement injuste qu'une profession, péchant par action ou par omission, exclue délibérément une importante proportion de la population parce qu'il s'agit de femmes. Pour toute fille qui rêve de devenir scientifique ou ingénieure, nous sommes tenus de faire tout en notre pouvoir pour assurer que ses chances reposent sur ses aptitudes et sa détermination, comme c'est le cas pour ses homologues masculins. Il ne suffit pas que les établissements d'enseignement, ou quiconque d'entre nous, acceptent le statu quo, cherchent à expliquer la situation historiquement ou déplorent le problème de l'évolution des normes culturelles. Selon la fameuse boutade de Pogo : « J'ai rencontré l'ennemi. Il est en nous ».

Le dernier argument que j'aimerais formuler en faveur de l'élargissement des rangs des femmes scientifiques et ingénieures mène à ma deuxième question de ce matin. Selon mon expérience, l'intérêt des femmes pour la chose scientifique ne coïncide pas toujours tout à fait avec celui de leurs collègues masculins. Je ne veux pas dire que les femmes mènent la recherche scientifique différemment des hommes – la méthode scientifique est universelle – mais je suis frappée par le fait que, bien souvent, les questions qui intriguent les femmes ne sont pas toujours exactement les mêmes que celles qui attirent les hommes. Prenons, par exemple, l'une des scientifiques américaines les plus distinguées et lauréate du Prix Nobel de médecine l'an dernier, Elizabeth Blackburn de l'Université de la Californie, à San Francisco. Elle travaillait dans les années 1990 à l'obscur organisme appelé *Tetrahymena*, mieux connu des non-biologistes sous le nom de déchet de marais. Elle avait un motif impérieux en ce sens : ces protozoaires ciliés ont une foule de minuscules chromosomes, et donc d'extrémités chromosomiques, ce que le Dr Blackburn était intéressée à étudier. À l'époque, peu de gens travaillaient sur le *Tetrahymena* et le domaine était considéré comme un bras mort. Vous pouvez seulement imaginer quel tue-conversation ce serait d'annoncer dans un cocktail que vous travaillez sur des déchets de marais! Son empressement à se lancer là où d'autres ne le feraient pas l'a menée à une grande découverte, soit la manière dont sont synthétisées les structures des extrémités chromosomiques, pas seulement celles du *Tetrahymena*, mais aussi les vôtres et les miennes. Ce sont des histoires comme celle-là qui me persuadent du fait qu'en encourageant les femmes à embrasser une vie en science ou en génie, il est fort probable que nous élargissions l'éventail des questions qui font l'objet de recherches, ce qui étendrait et renforcerait toute l'entreprise de la recherche.

Aussi, si vous êtes persuadé que nous avons de bonnes raisons de combler le fossé entre les sexes en sciences et en technologie, il faut déterminer pour-quoi ce fossé existe et, dans ce processus, ce que nous devrions faire pour obtenir un résultat différent? Je commencerai par un point qui recueille un vaste consensus, soit les forces socioculturelles qui ont historiquement mené à la sous-représentation des femmes en sciences et en génie. Ces forces, qui existent depuis longtemps, sont insidieuses et, comme je l'ai affirmé, il est dans l'intérêt de quiconque de les perpétuer. Elles plongent leurs racines dans l'enfance, au moment où garçons et filles sont mis en présence de différentes possibilités et attentes de la part des parents, du milieu scolaire et de la société. Les psychosociologues ont documenté de manière exhaustive l'expérience disparate des hommes et des femmes qui poursuivent des études dans des disciplines à prédominance masculine, surtout dans celles où est répandue l'hypothèse voulant que les femmes soient moins capables. L'existence de telles hypothèses peut mener à la « menace du stéréotype », phénomène décelé à l'origine par Claude Steele et ses collègues de l'Université Columbia selon lesquels les cibles de stéréotypes ont une prestation moins bonne lorsqu'on leur rappelle la possibilité que leur rendement confirme un stéréotype négatif à l'égard d'un groupe auquel ils appartiennent.

Dans une étude, par exemple, les femmes ont moins bien réussi à un examen de mathématiques, en présence d'hommes qu'en leur absence, et ce déficit s'est creusé, à vrai dire, à mesure que le nombre d'hommes grandissait. Par contre, les hommes n'étaient pas affectés par le nombre de femmes dans la salle. Malheureusement, les femmes à qui cela était le plus susceptible de nuire étaient les plus aptes, précisément parce qu'elles veulent tellement réfuter le stéréotype négatif. Cela peut aider à expliquer pourquoi l'écart entre les notes des hommes et celles des femmes à l'examen SAT, mesure répandue de l'aptitude des Américains aux études, est plus grand au sein de la population la plus douée. Cela explique aussi pourquoi les établissements non mixtes ont produit un nombre disproportionné de femmes scientifiques et ingénieures par le passé.

Au début de mon mandat à la présidence de Princeton, quand j'ai nommé un certain nombre de femmes à des postes supérieurs, j'ai constaté à quel point les stéréotypes socioculturels pouvaient être persistants. J'avais aussi nommé un nombre encore plus grand d'administrateurs masculins et, chaque fois, je choisissais la personne que je croyais le candidat idéal pour le poste. Ce n'était toutefois pas l'avis de certains observateurs qui ont vu mes nominations de femmes comme l'équivalent, au 21^e siècle, du monstrueux régiment de femmes [« Monstrous Regiment of Women »] de John Knox. Comme on peut le lire dans une lettre au *Princeton Alumni Weekly* : « Nous avons maintenant

une femme présidente et une commandante en second. . . . Pour sauver du temps, j'ai recommandé que les administrateurs convertissent rapidement Princeton en université strictement féminine et qu'on en finisse ». Un autre correspondant a préconisé avec obligeance que nous changions le nom de son alma mater à celui de « Université Princesstonia ».

Mais franchement, c'est l'avis des étudiants que j'ai trouvé le plus consternant. À l'époque de la nomination de Janet Rapelye à titre de doyenne de l'Admission en 2003, le journal étudiant de Princeton, *The Daily Princetonian*, a fait état du fait que 44 p. 100 des étudiants croyaient que le sexe avait joué dans ce choix, 32 p. 100 étaient d'avis contraire et 22 p. 100 étaient indécis. Il y avait ici un important pourcentage d'une population étudiante, composée de jeunes hommes et femmes remarquablement intelligents et ambitieux, qui a conclu que la seule façon concevable dont une femme pouvait être nommée doyenne de l'admission – qui est de plus en plus dominée par les femmes, soit dit en passant – était l'exercice d'une action positive. Pour quelle raison? Moins de femmes étaient nommées à des postes comparables à Yale et à Harvard! C'est une mesure du poids de l'histoire à Princeton et de la persistance des normes socioculturelles selon lesquelles, longtemps après l'implantation de la coéducation en 1969, la nomination de femmes par une femme était considérée comme nouvelle.

La leçon que je tire de cet épisode est le profond impact des images socioculturelles – qu'il s'agisse d'un administrateur d'université ou d'un scientifique ou ingénieur réputé. Ces stéréotypes ont autant de poids dans l'esprit d'un enfant de 13 ans que dans celui de l'examineur d'un jury d'attribution de subventions, et il faut les remettre en question dès qu'ils se manifestent. En fait, l'inattention peut trop souvent provoquer l'anéantissement de progrès arrachés de haute lutte.

Cela m'amène à la difficulté très pratique à laquelle se heurtent les femmes pour se tailler une carrière fructueuse en sciences et en génie, comme dans tous les domaines, d'ailleurs. Au risque d'énoncer une évidence, la biologie a permis de déterminer que ce sont les femmes, et non les hommes, qui portent les enfants. Et, 40 ans après la prise de conscience amorcée par le mouvement féministe, les femmes continuent d'assumer la responsabilité première d'élever les enfants et de prendre soin des personnes âgées. Selon une enquête menée à Princeton il y a huit ans, on observe chez les hommes et les femmes, des professeurs débutants aux directeurs de département, le sentiment répandu qu'il est fort difficile pour les femmes de réussir une profession en science ou en génie tout en élevant les enfants. Ce sentiment est renforcé par des enquêtes nationales, dont celle de l'American Chemical Society, qui ont documenté une très profonde disparité dans la manière dont

les hommes et les femmes perçoivent la difficulté d'équilibrer vie professionnelle et personnelle dans leurs carrières, les femmes en faisant leur principale difficulté et les hommes mentionnant que cela joue un rôle minime sur le plan professionnel.

Il est plus difficile de faire carrière, pour une femme, et d'élever des enfants en même temps; il ne sert à rien de nier la chose. Certains sacrifices sont inévitables. Il y a des livres qu'on n'aura pas le temps de lire, des projets créateurs et athlétiques qui resteront en plan et des amitiés qui souffriront. De plus, toujours et toujours, il y aura de longues soirées de travail et des levers matinaux. Mon mécanisme d'ajustement le plus inventif de jeune mère – à vrai dire, j'étais une jeune mère assez âgée – était mon engouement pour l'édition dominicale du *New York Times*. Dans mon désespoir de trouver un moment de paix pour assouvir cette passion, j'avais l'habitude d'asseoir dans la voiture mes tout-petits – qui ont deux ans d'écart – et de les promener sans but jusqu'à ce que le mouvement de l'auto les endorme. Dès qu'ils somnolaient tous les deux, je m'arrêtais – peu importe où – et lisais mon journal. Je me demande souvent ce que les gens pensaient de moi quand je me pelotonnais dans l'auto au milieu de l'hiver, tentant frénétiquement de parvenir à la section suivante avant que les enfants ne s'éveillent.

Il me semble y avoir deux moyens possibles de surmonter la différence persistante dans la façon dont les hommes et les femmes abordent leurs rôles parentaux. Tout d'abord, nous pouvons espérer un avenir utopique dans lequel hommes et femmes partagent également les responsabilités parentales. J'affirmerais que nous avons franchi une distance considérable dans cette voie, mais je doute que nous atteignons jamais cet objectif utopique, et cela, pour un motif scientifique impérieux. J'ai en effet étudié une série de gènes très inhabituels qui contrôlent l'attribution des ressources maternelles fournies aux fœtus et aux nouveau-nés, gènes dont l'expression est déterminée par le parent. Certains de ces gènes contrôlent le nombre de neurones qui, dans le cerveau, produisent les hormones polypeptidiques oxytocine et vasopressine, hormones qui, en revanche, contrôlent le comportement maternel et se trouvent en concentrations beaucoup plus grandes dans les cerveaux féminins. Remarquablement, une injection de ces peptides dans le cerveau de rats mâles fait de pères délinquants des papas-poules. Pendant des années, j'ai dit à ma fille que j'évaluerais si un éventuel mari me convenait en vérifiant non pas la valeur de son compte en banque, mais son niveau d'oxytocine!

En l'absence d'intervention pharmacologique du type que nous pouvons exécuter sur les rats en laboratoire, il nous faut reconnaître et en fait célébrer la dévotion des mères envers leurs enfants, puis faire tout en notre pouvoir pour concilier cet important rôle social avec le statut de scientifique. Je suis

fermement convaincue que les universités peuvent et doivent ouvrir la voie, car nous avons certain avantages, dont les horaires de travail beaucoup plus souples que ceux des banques d'affaires ou des cabinets d'avocats. Pour paraphraser le stratège politique américain James Carville, il faut tout d'abord reconnaître ceci : « Il s'agit de garde d'enfants, idiot! », un service de haute qualité, accessible et abordable. Lorsque nous avons demandé à nos professeurs ce que pourrait faire Princeton pour améliorer le milieu de ses professeures actuelles et futures, la réponse la plus fréquente, après l'embauche d'un plus grand nombre de femmes, a été d'améliorer les services de garde d'enfants. La prestation, près du lieu de travail, de services de qualité et respectueux des contraintes des heures de travail et des urgences, à la portée des bourses des familles, est un puissant symbole et une preuve tangible qu'un établissement comprend la vie complexe de ses étudiants, de ses professeurs et de son personnel. Pour fournir un appui si le service de garde ne peut le faire, nous avons institué un programme qui, au moyen d'un appel téléphonique à 7 h, permet d'avoir chez soi en une heure un gardien agréé capable de tout, aussi bien veiller un enfant malade qu'attendre le réparateur de Maytag.

Nous avons aussi offert de prolonger le mandat d'une année par enfant et d'alléger la charge de travail des nouveaux parents, hommes et femmes, mais nous avons découvert que les premiers avaient tendance à profiter du prolongement de mandat plus souvent que les secondes, qui craignent que la demande d'une année supplémentaire puisse être interprétée comme un signe de faiblesse ou un manque de confiance. Pour surmonter ce problème, nous avons changé la politique de sorte que le prolongement est accordé automatiquement. Le processus même d'examen en vue de l'attribution de postes doit être surveillé avec soin pour assurer qu'il récompense vraiment l'excellence. Il nous faut nous méfier du jeu des nombres – tant d'articles, tant de citations et tant de dollars produits par des gens de tel et tel âge – et jauger la véritable qualité du travail de nos professeurs, aussi bien hommes que femmes.

Enfin, il nous faut reconnaître et célébrer les femmes scientifiques et ingénieures très accomplies qui ont atteint un bon équilibre entre les exigences de la maternité et l'avancement professionnel, des femmes comme Carol Greider, brillante biologiste moléculaire de l'Université Johns Hopkins et protégée d'Elizabeth Blackburn, avec qui elle a partagé le Prix Nobel de médecine l'an dernier. Elle a deux jeunes enfants et, fait significatif à mon avis, voici la première question à laquelle elle a répondu dans une entrevue donnée au *New York Times* : « Est-il vrai que vous faisiez la lessive lorsque vous avez reçu cet appel matinal de Stockholm? » Elle a répondu oui, dissipant ainsi l'idée que les grands scientifiques n'ont ni le temps ni le tempérament

requis pour les corvées domestiques. Mais ses propos de fin d'entrevue sont encore plus importants, car elle a alors évoqué sa décision d'emmener ses enfants à la conférence de presse annonçant son prix Nobel. « Les journaux », a-t-elle raconté, « ont publié ma photo, flanquée de mes enfants. Combien d'hommes ont reçu un prix Nobel ces dernières années, des hommes qui ont des enfants du même âge que les miens, et leurs enfants n'étaient pas dans la photo? C'est une grande différence, exact? Et c'est toute une déclaration. » Oui, il est possible d'être une mère hors pair et une grande scientifique en même temps et, plus nous répandrons cette vérité, mieux ce sera.

Les femmes ont fait de grands progrès en atteignant les plus hauts échelons depuis les années 1960, quand j'ai commencé ma propre carrière en science, et pourvu que nous continuions de suivre le mantra de vigilance éternelle de mon amie, d'autres progrès suivront à coup sûr. Mais j'aimerais conclure en répondant à la deuxième question que j'ai évoquée plus tôt : « Quand saurons-nous que nous pouvons crier victoire? » Pendant des années, j'ai suivi l'hypothèse que « la victoire » était une représentation égale des hommes et des femmes dans toutes les disciplines de la science et du génie. Aujourd'hui, je n'en suis pas si sûre. Je ne cesse de retourner dans ma tête le conseil prémonitoire de Wally Breck à mon endroit, soit que la chimie ne correspondait pas bien à mes talents. Il m'a bien fait comprendre que cela n'avait rien à voir avec l'intelligence ou le sexe, mais que c'était plutôt que la chimie ne me venait pas naturellement : je devais travailler trop fort. Ce n'est que lors de mes études supérieures que j'ai vraiment compris ce qu'il voulait dire, quand j'ai découvert que la biologie moléculaire me venait *bel et bien* naturellement : je pouvais l'entrevoir de façons ingénieuses et originales qui ne me venaient jamais en chimie. Plus nous en apprenons sur le développement du cerveau des mammifères et le profond impact que joue le sexe *in utero*, il se peut que nous parvenions à comprendre que la distribution asymétrique des femmes entre les sciences, beaucoup mieux représentées dans les sciences de la vie et moins en sciences physiques, tient en partie du fait qu'elles aspirent aux domaines où elles peuvent faire l'apport le plus marquant. En qualité de scientifiques, il nous faut être ouverts à cette possibilité, je crois.

Chose certaine, c'est un terrain miné. Comme l'affirmait Godfrey Pearlson, professeur de psychiatrie et de neurobiologie à l'École de médecine de l'Université Yale : « Dire . . . que les hommes sont forcément meilleurs que les femmes à certaines choses, c'est simplifier. Il est facile de trouver des femmes fantastiques en mathématiques et en physique et des hommes qui excellent en langues. Seulement, si nous nous penchons sur de très vastes populations et que nous cherchons des tendances minimales mais significa-

tives, décèle-t-on les généralisations? ». Bien sûr, les généralisations sont toutes trop souvent comprises et appliquées de travers, ce qui limite les aspirations personnelles. Il sera fort difficile, et peut-être impossible, de démêler l'impact des forces socioculturelles dont j'ai discuté d'avec les préférences des femmes pour les affaires scientifiques. Tout ce que nous pouvons faire est d'instaurer au sein de nos établissements d'enseignement des règles du jeu parfaitement équitables permettant aux femmes d'exercer librement leurs préférences et de réaliser leurs aspirations scientifiques. Ce que nous devrions nous efforcer de faire, c'est de susciter des possibilités illimitées qui permettent de réaliser ses volontés à chaque femme désireuse de faire carrière en sciences et en génie, confiante que sa route ne sera entravée par aucun obstacle suscité, de façon consciente ou non, par les préjugés humains.

Si nous sommes vigilants et que les femmes continuent de surmonter le fossé entre les sexes en sciences et en technologie, en nombres toujours plus grands, et qu'elles laissent leurs propres empreintes dans ces domaines, les hommes et les femmes pourront tous espérer une entreprise scientifique – et une société – à la fois plus juste, plus forte et plus valorisante pour tous.

Biographie

La scientifique et universitaire canadienne de réputation internationale, la D^{re} Shirley Tilghman, est titulaire d'un B.Sc. avec spécialisation en chimie de l'Université Queen's, à Kingston, et fait ses études de doctorat à l'Université Temple, à Philadelphie. Elle fera ensuite diverses découvertes innovatrices en génétique du développement et dans le clonage du premier gène mammifère.

La D^{re} Tilghman sera directrice fondatrice de l'Institute for Integrative Genomics Lewis-Sigler et présidera le Council on Science and Technology de Princeton, qui encourage l'enseignement des sciences et de la technologie aux étudiants de disciplines autres que les sciences. En 2001, elle est nommée rectrice de l'Université Princeton, et elle favorise avec enthousiasme la promotion de carrière chez les femmes et les jeunes chercheurs en sciences et dans l'ensemble des disciplines universitaires.

La D^{re} Tilghman siège au conseil d'administration de Google depuis 2005. *U.S. News and World Report* la consacrera en 2007 l'une des America's Best Leaders (meilleurs chefs de file), tandis que la Society for Developmental Biology lui remettra en 2003 le Prix pour l'oeuvre de toute une vie. La liste est longue de ses grades honorifiques décernés par diverses universités dont Oxford, Harvard, Columbia, Yale, Toronto, et Queen's.

Colophon

This book was set in Dutch typographer Martin Majoor's neo-humanist typeface Scala (FontShop International, Berlin, 1991), using both the serified and unserified (sans serif) versions, and taking advantage of the full range of the set, including small caps, Old Style figures, and italics. Body copy is set in 10/13 Scala, with subheads in 10/13 Scala Sans. Headlines are set in 12/16 Scala Sans caps.

Editor: Anthony Luengo

Design: Willem Hart

The book was designed with the InDesign layout program, using the optical setting and taking advantage of the plus or minus tracking feature, as appropriate.

Achevé de d'imprimer

Le présent ouvrage a été composé en utilisant le caractère néo-humaniste Scala du typographe hollandais Martin Majoor (FontShop International, Berlin, 1991), les versions avec et sans empattements, et en tirant partie de toute la gamme, y compris les petites capitales, les formes elzévir, et les italiques. Le corps du texte est composé en Scala 10/13 avec des sous-titres en Scala Sans 10/13. Les titres sont composés en capitales Scala Sans 12/16.

Révision: Anthony Luengo

Graphisme: Willem Hart

Le présent ouvrage a été conçu avec le logiciel de mise en page InDesign, en utilisant le mode optique et en tirant partie de la fonction de crénage, au besoin.