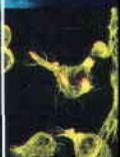
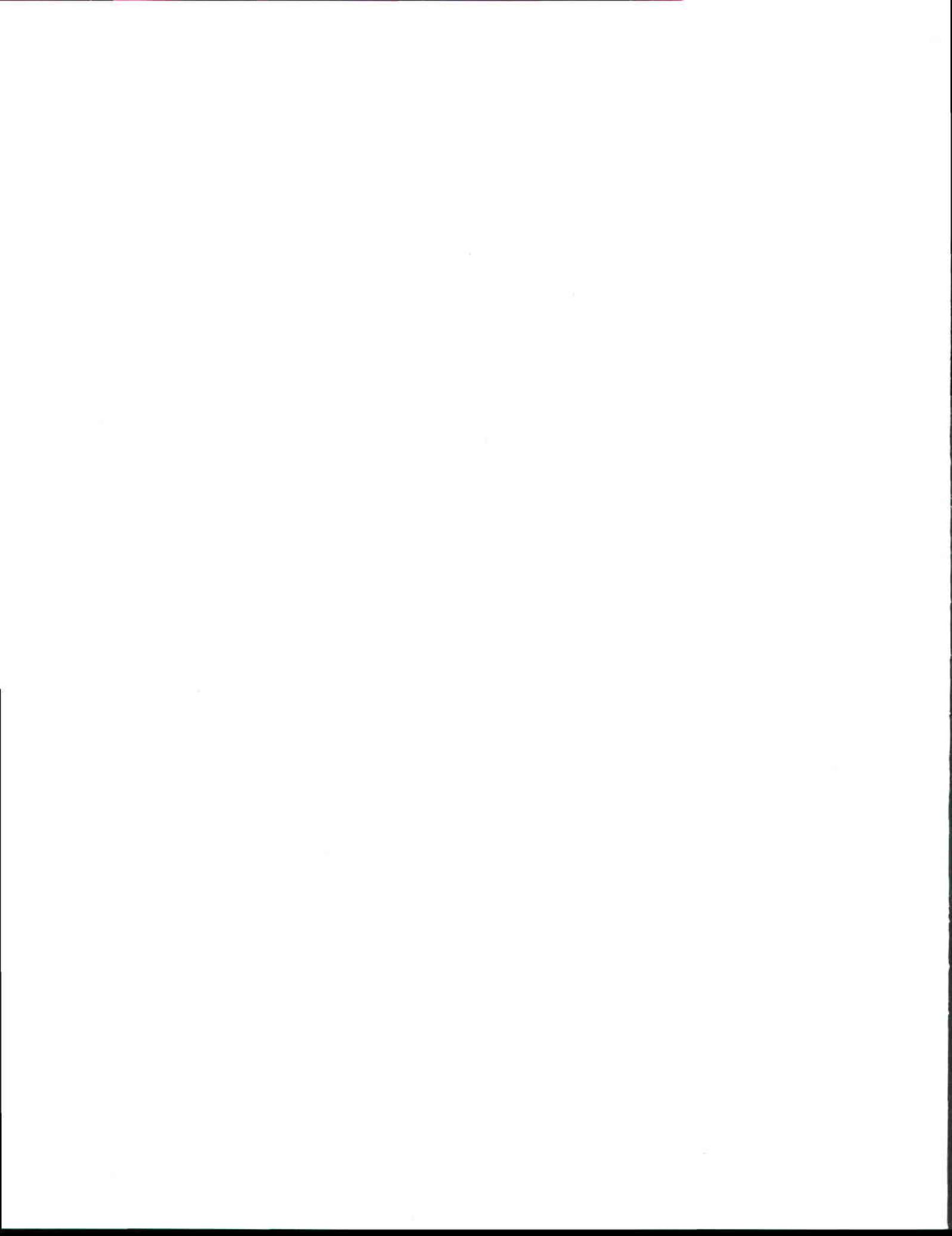


INRS-**INRS** INSTITUT ARMAND-FRAPPIER —  
SANTÉ HUMAINE





***INRS-Institut Armand-Frappier***  
***Santé humaine***

***Rapport d'activités scientifiques***  
***1998 – 1999***

INRS  
Eau, Terre et Environnement  
SDIS

***531, boulevard des Prairies***  
***Laval (Québec)***  
***H7V 1B7***

***245, boulevard Hymus***  
***Pointe-Claire (Québec)***  
***H9R 1G6***

## **INRS-Institut Armand-Frappier – Santé humaine**

**531, boulevard des Prairies  
Laval, Québec  
H7V 1B7**

**Téléphone : (450) 687-5010  
Télécopieur : (450) 686-5501**

245, boulevard Hymus  
Pointe-Claire (Québec)  
H9R 1G6

Téléphone : (514) 630-8800  
Télécopieur : (514) 630-8850

**Internet: <http://www.inrs-iaf-sante.quebec.ca>**

## ***TABLE DES MATIÈRES***

<b>Mot du directeur .....</b>	<b>5</b>
<b>Programmation scientifique.....</b>	<b>7</b>
<b>Ressources humaines .....</b>	<b>29</b>
<b>Formation .....</b>	<b>35</b>
<b>Recherche.....</b>	<b>51</b>
<b>Publications .....</b>	<b>87</b>
<b>Communications .....</b>	<b>95</b>
<b>Subventions et contrats.....</b>	<b>103</b>
<b>Collaborations nationales et internationales .....</b>	<b>115</b>

Image de la page couverture : Cellules du cerveau (microglie) infectées par le coronavirus (travaux du Dr Pierre Talbot)

En médaillons : Chercheurs au travail

Macrophages, un type de cellules du système immunitaire (travaux du Dr Albert Descoteaux)

Tubes contenant du milieu de culture de microbes

***Mot du directeur***

Le 17 juin 1998 a marqué la naissance de deux nouveaux centres de recherche de l'Institut national de la recherche scientifique (INRS), issus du mariage scientifique et administratif de deux institutions de recherche et de formation de l'Université du Québec dont le développement ne faisait précédemment pas l'objet d'une concertation : l'Institut Armand-Frappier de Laval et l'INRS-Santé de Pointe-Claire. Les professeurs de ces deux regroupements se sont alors répartis en deux unités, et 24 d'entre eux se sont retrouvés dans ce qu'il est maintenant convenu d'appeler le centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier - Santé humaine.

Suite à cette intégration, il est révélateur de souligner qu'une des premières activités collectives a consisté à faire le point sur nos activités de recherche, de formation et de services, afin d'en dégager les retombées passées et l'impact actuel, et d'en faire ressortir les thèmes porteurs pour l'avenir et mettant à profit les compétences de chacun. Les aspects recherche du fruit de cette réflexion sont décrits dans la première section de ce rapport annuel et décrivent bien nos trois thématiques de recherche : microbiologie et immunité, santé environnementale et pharmacochimie moléculaire. Suit une description de nos programmes d'enseignement de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> cycles et une liste des ressources humaines associées à notre Centre de recherche et des divers stagiaires qui ont reçu, et dans plusieurs cas reçoivent encore, une formation scientifique avec nous. Les activités de recherche de chacun des professeurs du Centre sont ensuite décrites, suivies d'une liste intégrée des publications et des communications scientifiques du corps professoral, qui témoigne bien de l'ampleur des réalisations de nos équipes de chercheurs. Un autre indicateur de notre performance scientifique se retrouve dans la description du subventionnement des activités de recherche que nos professeurs ont su obtenir dans un environnement très compétitif, et qui rend leur subventionnement per capita l'un des plus élevés des institutions universitaires québécoises. Enfin, le rayonnement de nos activités scientifiques apparaît aussi dans la liste des collaborations nationales et internationales de nos professeurs.

Il est toujours difficile de faire ressortir des faits saillants spécifiques au cours d'une année remplie de plusieurs succès et de nombreuses retombées importantes. Je laisse le soin au lecteur de parcourir le présent document pour s'en rendre compte. J'aimerais malgré tout souligner l'obtention par plusieurs des professeurs de notre Centre de trois subventions majeures d'équipements de la Fondation canadienne pour l'innovation et du Gouvernement du Québec, qui ont contribué à mettre en place des infrastructures à la fine pointe des technologies modernes et qui contribueront à la qualité et la compétitivité de nos activités de

recherche et de formation, amplifiant l'appui accordé depuis de nombreuses années par la Fondation Armand-Frappier. Il me semble aussi important de mentionner l'obtention par cinq de nos professeurs d'octrois salariaux accordés de façon compétitive par diverses agences subventionnaires. Il faut aussi remarquer la vitalité, le rayonnement et le développement rapide de nos deux services à la collectivité dont la réputation déborde largement nos frontières : le laboratoire de contrôle du dopage sportif et le laboratoire de typage en vue de greffes d'organes (histocompatibilité).

Cette première année de fonctionnement a été l'occasion de bâtir les assises d'un centre d'excellence en recherche orienté vers la compréhension et la solution de problèmes importants qui affectent la santé humaine, une des valeurs les plus importantes de notre société. Ce fût un plaisir que de relever l'énorme défi de contribuer activement à la mise en place de ce Centre et de faire en sorte que ses chercheurs évoluent dans l'environnement le plus propice au développement efficace et harmonieux de leurs activités de recherche et de formation. Je suis fier du chemin déjà parcouru et confiant d'un avenir rempli de réalisations à la mesure de nos ambitions. Je tiens à remercier tout le personnel et les étudiants du centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier - Santé humaine pour avoir partagé ce souci d'excellence.

Le directeur,



Pierre Talbot

## **PROGRAMMATION SCIENTIFIQUE**

### **Préambule et résumé**

Étant donné que ce rapport annuel décrit la première année de fonctionnement du centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier – Santé humaine, une description générale du contexte de sa création et de sa programmation scientifique s'impose.

Le Centre de recherche a été créé le 1er juin 1998 dans le cadre du rattachement de l'Institut Armand-Frappier à l'INRS et de l'intégration de l'INRS-Santé. Il regroupe 24 professeurs-chercheurs dont les activités de recherche et de formation ciblent des problèmes de santé humaine. Ces chercheurs proviennent des ex-centres de recherche de l'Institut Armand-Frappier et de l'ex-INRS-Santé. Il s'agit des 10 professeurs de l'ancien Centre de recherche en immunologie (CRI), 5 professeurs de l'ancien Centre de recherche en virologie (CRV) et un professeur de l'ancien Centre de recherche en microbiologie appliquée (CRMA) de l'Institut Armand-Frappier, en plus de 8 des 10 professeurs de l'ancien INRS-Santé. Leurs compétences touchent diverses disciplines biomédicales dont notamment l'immunologie, la virologie, la bactériologie, la parasitologie, l'épidémiologie, la toxicologie, la chimie pharmaceutique et la biologie cellulaire et moléculaire.

Ces chercheurs se préoccupent de comprendre le développement et mettre au point des stratégies de prévention et de guérison de pathologies humaines telles les maladies infectieuses, allergiques et auto-immunitaires, le cancer et certaines affections touchant les systèmes nerveux, pulmonaire et cardio-vasculaire. Ils sont impliqués non seulement en recherche, mais aussi dans des transferts technologiques vers l'industrie pharmaceutique et biotechnologique, et dans des services de pointe à la collectivité : les services de typage d'histocompatibilité en vue de greffes d'organes et ceux de contrôle du dopage sportif, de même que la recherche qui soutient le développement des méthodes analytiques pour ces secteurs. Les professeurs du Centre sont aussi impliqués dans la formation de personnel hautement qualifié (programmes d'enseignement de 2e et 3e cycles, formation postdoctorale). Ainsi, ils participent activement au fonctionnement de trois des cinq programmes d'enseignement de l'INRS-Institut Armand-Frappier, soit ceux de maîtrise et de doctorat en virologie et immunologie, et de maîtrise en sciences expérimentales de la santé. Les deux premiers programmes ont été conçus en 1975 dans l'ancien CRV, puis ont impliqué pleinement l'ancien CRI à partir de 1989 pour la maîtrise et de 1994 pour le doctorat. Le troisième programme a été créé en 1990 après transformation du programme de maîtrise en pharmacologie de l'INRS-Santé. Ce programme a été remanié en 1996 afin de refléter les orientations nouvelles en santé environnementale humaine inscrites au plan de relance de ce centre. Deux services de soutien à la recherche sont également sous la responsabilité de professeurs du Centre : le Laboratoire de cytométrie et le Service de consultation en biostatistiques.

Au cours des cinq dernières années, plus de 500 publications et 800 communications scientifiques ont été présentées à travers le monde par les chercheurs du Centre. Plusieurs de celles-ci représentent les résultats de collaborations nationales et internationales. Ces travaux ont été financés en bonne partie par l'obtention, de façon compétitive, de subventions et contrats externes représentant plus de 22 millions de dollars. Ainsi, notre Centre, par l'entremise de recherches tant fondamentales qu'appliquées, s'attaque à des problèmes importants de santé humaine, et cible des activités de formation et de services qui s'y rattachent.

Trois grandes thématiques de recherche ont été identifiées pour le centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier – Santé humaine : 1) microbiologie et immunité; 2) santé environnementale; et 3) pharmacochimie moléculaire. Dans le cadre du thème microbiologie et immunité, les chercheurs explorent les mécanismes de défense de l'organisme contre les micro-organismes pathogènes et les cellules cancéreuses, aussi bien que les mécanismes fondamentaux qui gèrent les réponses immunitaires, dont celles conduisant au rejet de greffes et à des maladies auto-immunitaires. En santé environnementale, les épidémiologistes et toxicologistes étudient la réaction de l'individu et des populations aux agresseurs environnementaux, qu'ils soient chimiques ou physiques, avec leurs conséquences néfastes comme les cancers et les problèmes cardio-vasculaires, de reproduction ou d'immunodéficience. Enfin, le thème pharmacochimie moléculaire englobe des activités de recherche sur les fonctions biologiques de peptides d'importance dans le fonctionnement des systèmes nerveux, endocrinien et cardio-vasculaire, le métabolisme des médicaments dans le contexte du dopage sportif et l'étude de produits naturels et dérivés pour combattre le cancer et des maladies infectieuses.

Le centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier – Santé humaine regroupe déjà des chercheurs chevronnés et productifs et il est remarquable de noter que le tiers des effectifs professoraux a été recruté au cours des trois dernières années. En bâtissant sur ces assises et ce potentiel solides, il est réaliste de prévoir que le Centre s'imposera comme une référence incontournable dans le domaine de la recherche biomédicale axée sur des problèmes de santé humaine. Les retombées des activités scientifiques pour la santé publique, la formation, les services à la collectivité et le transfert technologique seront à la mesure de ce développement.

## **Activités scientifiques**

### **Cibles :**

- Les maladies infectieuses
- Les maladies allergiques
- Les maladies auto-immunitaires
- Le rejet d'organes
- Le cancer
- Plusieurs affections des systèmes nerveux, pulmonaire, cardio-vasculaire

**Orientations :**

- Compréhension du développement de pathologies humaines et des moyens de les combattre
- Promotion de la santé humaine

**Thématiques :**

- Microbiologie et immunité
  - Interactions hôte-pathogène
  - Fonctions et régulation des effecteurs de l'immunité
- Santé environnementale
  - Épidémiologie environnementale
  - Toxicologie environnementale
- Pharmacochimie moléculaire
  - Signalisation peptidique et systèmes physiologiques
  - Métabolisme des médicaments et contrôle du dopage
  - Produits naturels et dérivés

## ***Thème « Microbiologie et immunité »***

### *Introduction*

Ce thème de recherche est à l'origine de la création de l'Institut Armand-Frappier, il y a plus de 60 ans, avec comme cible initiale la tuberculose et certains cancers, puis la poliomyélite et la grippe. Son développement a conduit, en particulier, à la création de ce qui est maintenant BioChem Vaccins Inc., une filiale de BioChem Pharma Inc., compagnie pharmaceutique d'abord incubée à l'Institut Armand-Frappier en 1986-1989, avant de devenir un fleuron de l'industrie biotechnologique québécoise et canadienne. L'analyse de la résistance aux maladies d'origine infectieuse ou tumorale est inscrite depuis longtemps dans la programmation de recherche de l'Institut Armand-Frappier.

Malgré les nombreux succès de la médecine dans la lutte aux microbes et le grand arsenal de médicaments dont disposent les cliniciens, les maladies infectieuses demeurent la première cause de mortalité à travers le monde. En effet, l'efficacité des traitements classiques pour ces maladies est de plus en plus souvent limitée par des phénomènes de sélection naturelle qui conduisent à l'émergence de souches infectieuses ou de tumeurs ayant acquis une résistance multiple aux médicaments antiviraux, aux antibiotiques ou aux agents antinéoplasiques. La résurgence de micro-organismes que l'on croyait maîtrisés, tels ceux de la tuberculose et de la rougeole, et l'émergence de « nouveaux microbes » tels le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus Ebola et le virus *Sin Nombre*, constituent des

obstacles majeurs dans la lutte aux maladies infectieuses. De plus, l'apparition de la résistance aux antibiotiques traditionnels constitue un problème majeur de santé publique. Enfin, la résistance multiple aux agents chimiothérapeutiques que manifestent un grand nombre de tumeurs préoccupe sérieusement les oncologues.

Chercheurs et cliniciens s'entendent pour dire que le développement d'alternatives prophylactiques et thérapeutiques s'impose, ce qui inclut bien sûr des vaccins de nouvelle génération, c'est-à-dire issus de la biotechnologie moderne, comme par exemple le vaccin contre l'hépatite B. Or, cette démarche requiert une compréhension précise des interactions hôte-pathogène et des mécanismes par lesquels le système immunitaire reconnaît et détruit les agents infectieux ou les cellules tumorales. Nous devons comprendre les mécanismes d'activation des voies biochimiques de signalisation intracellulaire et de la régulation des différents effecteurs de l'immunité. Il est en outre primordial de comprendre comment les agents infectieux et les tumeurs sont capables de manipuler la réponse immunitaire ou encore d'y échapper. Enfin, l'analyse en profondeur des propriétés des virus et autres agents infectieux constitue une voie prometteuse qui devrait permettre d'imaginer de nouveaux moyens d'intervention.

L'équipe d'immunologistes de l'ancien CRI s'est enrichie de cinq professeurs-chercheurs depuis le début de l'année 1993. De plus, trois des cinq chercheurs issus de l'ancien CRV traitent, entre autres, d'immunité antivirale. Enfin, parmi les chercheurs de l'ancien INRS-Santé, on compte quatre immunologistes qui viennent consolider l'équipe en place. Grâce aux embauches et au rattachement à l'INRS et malgré quelques départs à la retraite et des changements d'affiliation, l'équipe d'immunologistes aura ainsi plus que doublé ses effectifs par rapport à ce qu'elle était il y a cinq ans.

Des 24 professeurs qui sont présentement affiliés à notre Centre, un très grand nombre s'intéresse à l'induction et à la régulation de la réponse immunitaire dans diverses situations pathologiques constituant autant de sérieux problèmes de santé publique. Cette nouvelle dynamique accroîtra certainement les échanges et les collaborations entre les scientifiques de l'INRS-Institut Armand-Frappier et, en conséquence, favorisera l'atteinte plus rapide des buts que nous poursuivons.

Les objectifs de recherche de plusieurs chercheurs du Centre concernent l'étude de la résistance naturelle aux micro-organismes pathogènes et l'analyse moléculaire de l'activation des effecteurs de l'immunité dans la résistance aux cancers et aux infections. Ces orientations de recherche s'inscrivent donc parfaitement dans la continuité des réalisations qui ont fait de l'Institut Armand-Frappier une institution de réputation internationale, notamment dans le secteur de la recherche en immunologie et dans le développement de vaccins viraux et bactériens.

Du fait de son implication à titre de laboratoire de référence pour les épreuves de compatibilité tissulaire entre donneurs et patients en attente d'une greffe d'organe, l'Institut Armand-Frappier joue également depuis longtemps un rôle majeur dans le domaine de la transplantation d'organes. Le problème en transplantation d'organes est à l'inverse de ceux liés aux cancers et aux infections. C'est en effet la neutralisation plutôt que l'activation du système immunitaire que vise le traitement des patients greffés. Nous sommes encore loin d'avoir identifié toutes les cellules immunitaires qui participent au rejet aigu et chronique des organes provenant d'individus non apparentés. De nombreux immunosuppresseurs ont été développés mais aucun n'est capable de contrôler tous les types de rejet. Les maladies auto-immunitaires comme la sclérose en plaques sont également des pathologies qui se caractérisent par des activations indésirables des effecteurs de l'immunité, un phénomène dont la compréhension fera appel à la définition même des paramètres dictant la distinction entre le soi et le non-soi, un des défis les plus importants de l'immunologie moderne. Enfin, plusieurs types de virus attaquent sélectivement l'un ou l'autre de ces effecteurs et les rendent inopérants, une symbiose ayant des conséquences pathologiques immenses.

Bref, l'analyse moléculaire de l'activation des effecteurs de l'immunité et de la régulation de leurs propriétés fonctionnelles, de même que la définition des paramètres cellulaires et moléculaires des interactions hôte-pathogène, constituent un vaste domaine de recherche dont les retombées sont incommensurables pour la santé humaine.

Les activités de recherche que nous poursuivrons dans les prochaines années ont pour but de définir les mécanismes moléculaires de la résistance naturelle et acquise dans le contexte de diverses infections, du contrôle du développement des tumeurs et du rejet des greffes non apparentées et de caractériser certains paramètres cellulaires et moléculaires des interactions entre divers pathogènes et leurs hôtes. Bien que ces activités soient souvent interreliées, elles sont ici décrites en deux sous-thèmes qui correspondent à une emphase de recherche ciblant plus directement soit le pathogène, soit l'immunité elle-même.

#### > **Interactions hôte-pathogène**

Au cours de l'évolution, l'Homme a constamment été mis en contact avec divers micro-organismes qui se sont adaptés pour l'utiliser comme véhicule de leur propre survie. Cette cohabitation peut dans certains cas être mutuellement profitable et représenter une symbiose de bon aloi. Malheureusement, l'invasion de notre corps par ces micro-organismes peut aussi provoquer divers effets dommageables et donc le développement de maladies aiguës ou chroniques (pathogénèse), certaines étant le symptôme d'un dérèglement du système immunitaire.

La pathogénèse microbienne peut être définie comme étant l'étude de la progression *in vivo* d'une infection qui se traduit généralement par le développement d'une maladie, ou qui peut même entraîner la mort, lorsque l'équilibre entre les propriétés du pathogène et la réponse de l'hôte est rompu. Le facteur déterminant le plus important de cet équilibre est la rapidité avec laquelle l'organisme élaborera une réponse immunitaire à la fois systémique et mucosale contre le pathogène, avant que celui-ci ne puisse occasionner des

dommages ou persister dans l'organisme, à l'abri de ce système immunitaire.

Dans la relation hôte-pathogène, des éléments propres à chacune des parties sont susceptibles d'influencer la nature de la pathologie. Par exemple, le tropisme cellulaire déterminera si un micro-organisme est susceptible d'induire une immunopathologie, une neuropathologie, des troubles respiratoires ou hépatiques, etc. Des facteurs génétiques jouent également un rôle dans la susceptibilité individuelle à l'intérieur de la spécificité de l'hôte. Les résultats de séquençage du génome humain, bien que partiels, appuient fortement cette hypothèse. D'autre part, la nature du génome viral, sa structure moléculaire, le potentiel d'induire une infection persistante (VIH, Herpes simplex), ou aiguë (influenza, rage), la stratégie de réplication, les propriétés de virulence de l'agent infectieux jouent un rôle déterminant dans la pathogenèse. La compréhension de tous ces mécanismes est nécessaire à l'élaboration de stratégies efficaces de contrôle des maladies infectieuses car elle permet d'identifier des brèches potentielles que l'on pourra exploiter par des approches prophylactiques (prévention) et thérapeutiques (curatives) appropriées.

Plusieurs chercheurs du centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier - Santé humaine orientent leurs travaux vers la caractérisation cellulaire et moléculaire des interactions entre pathogènes et l'organisme-hôte, en ciblant des pathogènes d'intérêt majeur pour la santé publique. Il s'agit de virus et parasites intracellulaires. Ces travaux ont déjà reçu une reconnaissance internationale pour leur qualité et leur pertinence et nous jugeons essentiel de poursuivre dans la même voie, tout en planifiant un développement approprié.

***Virus.*** Les virus, un parasite obligé de l'hôte, sont étudiés dans le contexte de diverses maladies d'importance connue ou suspectée.

Un de nos programmes de recherche vise le VIH et le syndrome d'immunodéficience (SIDA) associé à l'infection par ce virus. On estime qu'à ce jour plus de 33 millions de personnes dans le monde sont porteuses du virus. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) prévoit que ce nombre pourrait, en seulement quelques années, augmenter à plus de 50 millions. Face à cette épidémie, la mise au point d'un vaccin capable d'enrayer la propagation de la maladie est impérative, en appui aux drogues antivirales qui sont malheureusement contournées par des souches virales résistantes.

Nous poursuivons des travaux menant à la mise au point de vaccins de nouvelle génération, c'est-à-dire qui sont issus des biotechnologies modernes. Ces études ciblent le VIH, mais aussi le virus respiratoire syncytial (VRS), responsable de graves pneumonies chez les enfants et qui constitue une priorité dans les efforts de contrôle proposés par l'OMS. Ces travaux impliquent, entre autres, la caractérisation d'épitopes responsables de l'induction de l'immunité acquise de type humoral (anticorps) et cellulaire (lymphocytes) et la caractérisation des différentes composantes immunitaires responsables de la protection, dont l'immunité muco-sale (muqueuses génitales et intestinales dans le cas du VIH et respiratoires dans le cas du VRS) et la mort cellulaire programmée, ou apoptose, des lymphocytes. Un vaccin sous-unitaire anti-VIH de type

« immunosome » a été développé et est présentement à l'étude en phase pré-clinique. De même, un vaccin recombinant contre le VRS a franchi les premières étapes des essais cliniques.

Le cytomégalovirus, un agent infectieux ayant un impact majeur sur l'état de santé des receveurs de greffes d'organes ou de patients souffrant d'immunodéficience acquise, est caractérisé au niveau de la structure et de l'organisation fonctionnelle du génome viral, en vue de prévoir les mécanismes de persistance et transformation cellulaire. Nous caractérisons aussi l'implication de sous-populations de cellules NK (*Natural Killer*) dans la résistance génétique à l'infection par ce virus dans un modèle animal.

Enfin, nous poursuivons l'étude des interactions entre un virus respiratoire commun, le coronavirus responsable du tiers des rhumes chez l'être humain, et les systèmes immunitaire et nerveux, qui pourraient conduire à une pathologie neurologique telle la sclérose en plaques, la maladie neurologique la plus répandue chez les jeunes adultes dans les pays développés (elle affecte près d'une personne sur 500, donc environ 12 000 Québécois). Il s'agit d'une maladie auto-immunitaire inflammatoire qui pourrait être déclenchée par une infection virale, celle-ci pouvant dérégler la tolérance immunitaire du soi. Nous avons déjà démontré que ce virus peut d'une part se loger au cerveau et d'autre part activer des lymphocytes autoréactifs chez des patients atteints, ce qui pourrait expliquer la destruction immunitaire incontrôlée de la gaine de myéline qui enrobe normalement les fibres nerveuses. La définition des paramètres moléculaires et cellulaires de l'induction de maladies auto-immunitaires par un virus nous permettra de mieux connaître cet aspect encore trop mal compris du système immunitaire. Par ailleurs, un modèle animal nous permettra de caractériser les mécanismes de l'immunité antivirale protectrice et les possibles conséquences immunopathologiques de cette activation du système immunitaire.

***Parasites intracellulaires.*** Nous poursuivons l'étude des mécanismes de défense naturelle contre les maladies infectieuses causées par des parasites intracellulaires, notamment les mycobactéries. La tuberculose, une maladie qui a constitué une priorité historique de recherche à l'Institut Armand-Frappier, est toujours ciblée dans nos activités de recherche. Deux grandes familles de molécules qui sont exprimées par les cellules hôtes, macrophages et cellules dendritiques, sont étudiées en particulier. Les gènes appartenant à la famille Nramp codent pour des protéines facilitant le transport transmembranaire d'ions métalliques tels que le fer, et sont étudiées pour caractériser leur rôle direct dans le contrôle de la réplication intracellulaire des pathogènes. Les gènes apparentés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), dénommés CD1, seront étudiés pour déterminer l'efficacité de leur activité de présentation des antigènes bactériens d'origine lipidique. De plus, la manipulation dirigée du génome mycobactérien sera utilisée dans une approche complémentaire, pour générer de nouveaux outils microbiens utiles pour parvenir à une meilleure compréhension des interactions cellulaires et moléculaires entre hôtes et pathogènes.

Par ailleurs, la transduction de signaux impliqués dans la modulation des fonctions

macrophagiques par des molécules d'origine microbienne, dont le lipopolysaccharide responsable du choc endotoxique et le lipophosphoglycan associé à la leishmaniose (une maladie très répandue dans les pays sous-développés) seront étudiés. Les mécanismes cellulaires et moléculaires de la phagocytose, ainsi que les bases moléculaires de la virulence chez le parasite intracellulaire eucaryotique *Leishmania donovani* constitueront deux autres volets importants de cette recherche. Au cours des prochaines années, il sera important d'inclure l'étude des interactions entre le macrophage et d'autres pathogènes intracellulaires.

Ces travaux ciblant des parasites intracellulaires des macrophages nous permettront à la fois de mieux comprendre les mécanismes fonctionnels de cette cellule clé du système immunitaire, et de définir des mécanismes pathogéniques de parasites extrêmement importants en santé publique, ce qui pourrait faciliter la mise au point de méthodes novatrices de contrôle.

➤ **Fonctions et régulation des effecteurs de l'immunité**

Le système immunitaire est constitué d'un ensemble de cellules dont la fonction est essentiellement de réagir aux agresseurs. C'est le propre de ce système que d'assurer l'intégrité du soi. Les agents pathogènes, les tumeurs, les polluants de l'environnement sont autant de facteurs qui le sollicitent. La réponse immunitaire fait rarement appel à un seul des composants du système. L'interaction entre plusieurs effecteurs de l'immunité sera la plupart du temps nécessaire pour contrer l'agresseur. De façon générale, la réponse engendrée exige d'abord la reconnaissance de l'agresseur comme un élément étranger à l'hôte (le non-soi), la prolifération et la différenciation des effecteurs qui participeront à son élimination et la contribution de médiateurs solubles qui orchestreront la collaboration entre les cellules impliquées. La connaissance des propriétés et du fonctionnement de chacun de ces éléments est requise pour que nous puissions concevoir plus efficacement de nouveaux moyens d'intervention destinés à accroître la résistance de l'hôte.

La régulation et la caractérisation fonctionnelle des effecteurs de l'immunité est partie intégrante des programmes de recherche de plusieurs des chercheurs du centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier - Santé humaine. Nous comptons dans notre groupe des spécialistes des phagocytes (macrophages et granulocytes), des cellules dites "Natural Killer" (NK), des neutrophiles et des lymphocytes T et B. Ces chercheurs s'intéressent notamment à la caractérisation des molécules exprimées à la surface de ces cellules et à leur rôle dans l'activation cellulaire. Ils se préoccupent également des voies biochimiques empruntées pour que l'alerte déclenchée via un récepteur de surface cellulaire se traduise par une action concrète de la cellule qui peut être par exemple l'acquisition ou le renforcement d'une propriété particulière telle l'activité cytotoxique ou la capacité de produire des anticorps ou enfin de sécréter un médiateur soluble défini sous le terme générique de « cytokine ».

La biologie des effecteurs de l'immunité est complexe. Des centaines de récepteurs leucocytaires différents ont été répertoriés jusqu'à maintenant. Leur distribution peut être hautement sélective, c'est-à-dire restreinte à une seule population cellulaire, ou encore commune à plusieurs sinon à tous les types de leucocytes. L'activation de ces récepteurs exige leur interaction avec des « ligands » exprimés soit sur d'autres cellules ou des micro-organismes ou encore sur des molécules du milieu. On connaît plusieurs récepteurs qui réagissent avec plusieurs ligands. Un des défis majeurs auxquels sont confrontés les immunologistes est de comprendre la spécificité des interactions récepteurs-ligands et le contexte qui prévaut au déclenchement d'une réaction immunitaire. L'affinité d'un récepteur pour un ligand, sa densité d'expression à la surface de la cellule et la disponibilité de co-récepteurs dans son environnement immédiat sont autant d'éléments qui modulent la réaction amorcée lors de son interaction avec un ligand. Connaître les conditions d'activation qui s'appliquent pour chaque récepteur est un défi de taille qui requiert la contribution d'une multitude d'équipes. Plusieurs de nos chercheurs y participent. Élucider ensuite la façon dont l'information reçue est traduite en une action particulière de la cellule fait aussi partie de leurs préoccupations. Il s'agit là d'un domaine de recherche en pleine effervescence. La compréhension des événements qui ont cours dans la transduction des signaux d'activation chez les effecteurs de l'immunité et l'identification des molécules qui y participent constituent des objectifs majeurs pour les chercheurs du centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier - Santé humaine. Les programmes de recherche intégrés dans ce thème sont les suivants:

***Activation et transduction des signaux dans les lymphocytes T et B, les cellules NK et les macrophages.*** La reconnaissance d'un antigène est l'étape initiale qui prévaut dans la réponse des lymphocytes T et B. Selon l'état d'activation ou de maturation de la cellule, cette reconnaissance mène à différentes réponses telles la prolifération, l'acquisition de propriétés fonctionnelles (activité lytique ou sécrétrice), l'inactivation fonctionnelle (anergie) ou la mort cellulaire programmée, aussi appelée apoptose. Dans le cas des lymphocytes T, quelques secondes à peine après l'engagement du récepteur pour l'antigène (TcR), des cascades d'événements intracellulaires sont mises en route. La phosphorylation de protéines membranaires et cytoplasmiques, les tyrosines kinases, est l'un des événements les plus précoces qui a lieu après stimulation de la cellule via le TcR. Il s'agit toutefois d'un phénomène transitoire dont la régulation dépend d'un autre groupe de protéines, les phosphatases. CD45 est l'une des phosphatases qui joue un rôle prépondérant dans ce processus. Des chercheurs du Centre ont démontré que CD45 intervient à différents niveaux au cours de la transduction des signaux d'activation dans les lymphocytes T. Leur objectif est maintenant de définir si l'activité enzymatique de CD45 et/ou les interactions protéine-protéine auxquelles participe cette molécule sont nécessaires pour obtenir une réponse optimale de la cellule. Le système unique qu'ils ont développé leur permettra d'identifier les régions de la molécule impliquées dans de telles interactions. Parallèlement, ils se proposent d'identifier et de caractériser fonctionnellement les protéines qui interagissent avec le domaine cytoplasmique de CD45. Le rôle joué par CD45 dans la modulation de l'activité de co-récepteurs présents sur les lymphocytes T et B est également à l'étude.

L'apprentissage des fonctions des lymphocytes T se fait dans le thymus, au contact de cellules qui forment la trame (ou "stroma") de ce tissu. Une équipe du Centre étudie les interactions lympho-stromales au niveau du thymus, tant en ce qui a trait aux molécules impliquées dans les échanges de signaux intercellulaires, qu'en ce qui touche les modifications cellulaires résultant de ces interactions. On cherche particulièrement à identifier les intervenants de la médulla thymique qui régissent la maturation sélective et la sortie des thymocytes.

Les cellules NK sont des leucocytes impliqués dans la résistance contre le cancer et les maladies infectieuses ainsi que dans le rejet des greffes de moelle osseuse. L'activité cytotoxique de ces cellules est contrôlée par deux types de récepteurs transmembranaires à activité antagoniste. Normalement, les cellules autologues sont protégées contre la lyse par les cellules NK grâce à l'interaction de leurs molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I avec des récepteurs d'inhibition exprimés par les cellules NK. Ainsi, alors que les lymphocytes T cytotoxiques sont activés par la reconnaissance du non-soi, l'activité cytotoxique des cellules NK est au contraire tenue en échec par la reconnaissance d'antigènes du soi. La réduction de l'expression des antigènes du CMH ou leur modification, par exemple lors d'infections virales ou de la croissance d'une tumeur, supprimerait l'interaction des récepteurs d'inhibition avec leurs ligands naturels et rendrait les cellules affectées sensibles à l'activité NK.

Une nouvelle famille de récepteurs appelés Ly49 a été identifiée sur les cellules NK. Certaines de ces molécules sont des récepteurs d'inhibition qui interagissent précisément avec les molécules CMH de classe I, d'autres ont plutôt des propriétés activatrices mais l'activité fonctionnelle de la plupart d'entre elles est encore inconnue, faute de réactifs appropriés pour les étudier. De tels réactifs ne sont pas faciles à produire étant donné la grande homologie qui existe entre les molécules Ly49. Toutefois, chacune possède des séquences qui lui sont propres. Cette propriété sert de base à nos chercheurs qui ont notamment comme objectif de générer une banque complète d'anticorps monoclonaux (AcMo) contre les récepteurs Ly49. En mimant en quelque sorte l'action du ligand, les AcMo permettent d'étudier le rôle des différents récepteurs dans la biologie des cellules qui les expriment. On connaît encore peu de choses concernant le répertoire des cellules NK. Les AcMo anti-récepteurs sont de précieux outils pour étudier les propriétés fonctionnelles de ces molécules et pour explorer les voies métaboliques empruntées par les signaux résultant des interactions récepteurs-ligands. La contribution respective des domaines extracellulaire, transmembranaire et cytoplasmique des récepteurs Ly49 dans la réponse des cellules NK est à l'étude. L'identification des molécules cytoplasmiques qui interagissent avec les récepteurs des cellules NK fait aussi partie des objectifs.

Le macrophage est sans doute la cellule la plus essentielle dans la génération d'une réponse immunitaire. La compréhension de ses mécanismes d'activation est loin d'être entièrement élucidée. Une équipe du Centre concentre ses efforts dans la détermination du rôle d'une famille de protéines appelée protéine kinase C (PKC) dans la signalisation intracellulaire et la régulation de l'expression génique dans le macrophage. Les modèles

qui servent de mise en contexte font appel à des parasites intracellulaires. Ils ont été décrits à la section précédente (Interactions hôte-pathogène).

**Rejet de greffe.** La reconnaissance d'antigènes du CMH hétérologues par les lymphocytes T, phénomène appelé alloréactivité, est essentielle à l'initiation de la réponse immunitaire responsable du rejet de greffes lors de transplantations. L'alloréactivité indirecte correspond à la voie classique de présentation d'antigène. La molécule du CMH allogénique est dégradée et les peptides de cette molécule sont présentés aux lymphocytes T du receveur dans un contexte autologue (restriction au soi). L'alloréactivité directe, quant à elle, correspond à la reconnaissance directe de la molécule du CMH allogénique par les lymphocytes T du receveur. De nombreuses études ont démontré l'importance de l'alloréactivité directe dans le processus de rejet aigu. Cependant, l'étude du rôle de la voie d'alloréactivité indirecte dans le processus de rejet a été longtemps négligée. Des travaux récents suggèrent que cette dernière serait tout aussi importante, en particulier au niveau du rejet chronique sur lequel les immunosuppresseurs utilisés cliniquement ont peu d'effet.

Un de nos programmes de recherche vise à déterminer *in vivo* les mécanismes d'activation des voies d'alloréactivité directe et indirecte et leurs contributions dans le rejet de greffes aigu et chronique. Un modèle d'étude de l'alloréactivité a été établi via la caractérisation d'un clone de lymphocyte T ayant une double spécificité. D'un point de vue moléculaire, la réactivité de ce clone correspond à des réactions d'alloréactivité directe et indirecte. L'équipe concernée par cette étude utilise un système de souris transgéniques pour analyser les mécanismes d'alloréactivité directe et indirecte due à une même cellule T. Des croisements entre les différentes lignées de souris utilisées permettront d'étudier le rôle de chaque mécanisme, de façon individuelle ou combinée. L'effet de peptides antagonistes de l'alloréactivité directe ou indirecte sur le rejet de greffes sera également exploré. Ces études seront effectuées autant dans un contexte d'analyse de la réponse de rejet aigu que celle de rejet chronique, qui demeure encore aujourd'hui un des principaux problèmes reliés à la transplantation d'organes.

**Immunité et cancer.** L'immunité antitumorale est un domaine d'étude qui interpelle tous les immunologistes. Si tous s'en préoccupent, plusieurs de nos chercheurs en ont fait carrément leur sphère d'activité. Un des programmes de ce thème vise à élucider les mécanismes sous-jacents au développement de lymphomes thymiques induits par irradiation et les modes de prévention de tels lymphomes. Nos chercheurs ont démontré que les cellules dendritiques du thymus pouvaient entraver le développement de lymphomes. Ils s'intéressent maintenant aux mécanismes responsables de cette abrogation.

Les molécules d'adhésion font partie des récepteurs de surface qui contrôlent les interactions entre les cellules. Un des programmes en cours dans notre Centre a pour but de déterminer le rôle des molécules d'adhésion dans la dissémination des métastases. Les chercheurs concernés posent l'hypothèse que les molécules d'adhésion sont utilisées par les cellules transformées lors des processus d'invasion tumorale. Un modèle de souris à

gène inactivé est utilisé pour étudier le rôle des molécules d'adhésion dans le processus de migration cellulaire et dans le développement des lymphomes malins.

L'invasion tumorale est un processus séquentiel qui débute par le détachement de cellules tumorales de la tumeur primaire et leur intravasation suite à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins au niveau de la tumeur (angiogenèse). Une fois dans la circulation, ces cellules tumorales migrent à travers les parois vasculaires (extravasation) et s'établissent au niveau d'organes périphériques pour former des tumeurs secondaires. La production de métalloprotéinases (MMP) et l'expression des molécules d'adhésion par les cellules tumorales et leur environnement jouent un rôle clé dans les processus d'intravasation et d'extravasation des cellules tumorales. Des études récentes ont démontré que les molécules d'adhésion, notamment de la famille des intégrines, étaient impliquées dans la régulation de l'expression des MMP. Nos chercheurs étudient la régulation de la production des MMP par les cellules cancéreuses via les signaux intracellulaires générés par les molécules d'adhésion exprimées à la surface de celles-ci.

Étant donné le rôle crucial des molécules d'adhésion dans les processus inflammatoires et métastatiques, l'équipe qui s'intéresse à ces récepteurs cellulaires étudie aussi la possibilité de développer de nouvelles approches thérapeutiques basées sur l'inhibition des contacts intercellulaires qui font appel aux molécules d'adhésion. Parmi les approches étudiées figure l'inhibition des contacts intercellulaires via la dégradation enzymatique des molécules d'adhésion exprimées à la surface des leucocytes et de leurs récepteurs à la surface des cellules endothéliales.

Toujours au plan des thérapies anticancéreuses, une autre équipe s'intéresse au mécanisme d'action des immunotoxines dans les cancers hématologiques. Une toxine d'origine végétale, le ricin, conjuguée à un anticorps monoclonal spécifique des lymphocytes B (CD19) est utilisée comme modèle pour évaluer l'influence d'une immunotoxine sur la signalisation dans les cellules B leucémiques. La relation entre les signaux biochimiques induits par cette immunotoxine et ses effets cytotoxiques est également explorée.

**Immunomodulation.** Les effecteurs de l'immunité sont constamment exposés à l'action de facteurs endogènes ou exogènes qui influencent leur comportement. Selon le site anatomique où se trouvent les leucocytes, l'éventail d'agents immunomodulateurs auxquels ils sont confrontés varie énormément. Certains de nos chercheurs s'intéressent précisément à cette question. Un des projets en cours porte sur la caractérisation des propriétés immunomodulatrices de bactéries lactiques et de leurs sous-produits et l'étude de leurs mécanismes d'action. Une autre équipe est plutôt concernée par les interactions entre les neuro-récepteurs et les effecteurs de l'immunité. Sont notamment à l'étude le rôle de neurotransmetteurs monoaminergiques dans la modulation de l'activation des lymphocytes T et B de même que l'évaluation des perturbations neuroimmunologiques dans les accidents vasculaires cérébraux, un problème de santé publique qui préoccupe la population au plus haut point.

Outre les programmes que nous venons de décrire, des recherches exposées dans la section « Interactions hôte-pathogène » et dans la section « Toxicologie environnementale » comportent des aspects qui concernent les fonctions et l'activation des effecteurs de l'immunité. C'est là un exemple concret que les intérêts de recherche des membres ne sont pas cloisonnés dans un thème unique.

## ***Thème « Santé environnementale »***

### *Introduction*

La santé environnementale humaine a reçu en 1995 une reconnaissance institutionnelle suite aux efforts de repositionnement scientifique des membres de l'ancien INRS-Santé. Nous comptons profiter du nouveau contexte institutionnel pour faciliter la collaboration des intervenants issus de l'ancien Institut Armand-Frappier.

Domaine d'étude en santé publique, la santé environnementale tente d'établir des liens entre l'état de santé des populations et leur exposition aux agents chimiques (xénobiotiques) et physiques présents dans l'environnement. La recherche dans ce domaine vise à déterminer et mieux comprendre les liens entre l'exposition aux agents physiques ou chimiques et la manifestation d'une pathologie (toxicité) chez l'humain. Cet axe de recherche s'inscrit tout naturellement dans la mission scientifique du centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier - Santé humaine.

La recherche visant à déterminer le potentiel toxique des xénobiotiques ou agents physiques chez l'humain, dans des conditions déterminées, s'articule autour de deux champs d'activité : l'épidémiologie environnementale et la toxicologie environnementale. Les études épidémiologiques s'appuient sur des cohortes de personnes exposées aux agents à l'étude, alors que la toxicologie repose sur une démarche expérimentale en laboratoire faisant appel à des modèles expérimentaux qui sont soit des organismes substitués pour l'humain, tels les rongeurs, soit des systèmes cellulaires *in vitro*. Les deux approches, qui comportent chacune de par leur nature des points forts et des limites évidentes, sont complémentaires. Nous sommes présentement privilégiés de pouvoir réunir des chercheurs oeuvrant dans l'une ou l'autre de ces disciplines.

Les problématiques de recherche qui seront étudiées dans les prochaines années tiendront compte des expertises des professeurs-chercheurs en place. De plus, un arrimage des problèmes de santé et des situations données d'une contamination environnementale sera favorisé de sorte que des problématiques particulières pourront être étudiées de façon commune par les chercheurs utilisant l'approche épidémiologique et la démarche expérimentale en laboratoire. Déjà, des points de rencontre se manifestent puisque, entre autres, le cancer du sein et les maladies cardio-vasculaires sont étudiés par les deux groupes. Bien que les deux disciplines soient complémentaires dans la résolution globale d'un problème, elles empruntent des voies qui sont nettement différentes au niveau de la

réalisation d'une programmation de recherche. Par conséquent, les deux volets sont ci-après présentés séparément.

➤ **Épidémiologie environnementale**

L'épidémiologie a pour objectif, entre autres, l'identification des causes d'une maladie par l'étude de la distribution de cette maladie dans la communauté et des caractéristiques des personnes atteintes. L'épidémiologie environnementale est la branche de cette discipline qui s'adresse tout particulièrement aux effets nocifs d'agents agresseurs physiques ou chimiques sur l'Homme, que l'exposition soit en milieu de travail, dans l'environnement général, dans les produits de consommation, ou ailleurs. La population et les gouvernements sont fortement préoccupés par les effets possibles des agresseurs environnementaux sur la santé des personnes exposées. L'épidémiologie environnementale cadre donc bien avec la mission de santé publique de l'INRS-Institut Armand-Frappier et avec les préoccupations de la population et des gouvernements.

En dépit de son importance, le domaine de l'épidémiologie environnementale est sous-développé au sein des universités québécoises. L'institution qui investira dans l'épidémiologie environnementale sera perçue comme chef de file d'un domaine hautement visible et important. La présence d'une équipe en épidémiologie à l'INRS-Institut Armand-Frappier est importante, et ceci pour plusieurs raisons: a) cette présence est essentielle pour satisfaire la mission de santé publique de l'Institut; b) la recherche épidémiologique est souvent très visible et attire l'attention de la population et des instances décisionnelles sur l'Institut; c) la recherche épidémiologique est favorisée par la population, par les instances décisionnelles et par les organismes de financement ; d) la présence d'un groupe d'épidémiologistes offre aux autres chercheurs de l'Institut la possibilité d'une collaboration unique; e) le groupe d'épidémiologistes oeuvrant présentement dans notre établissement est reconnu et respecté, une situation de fait dont profite toute la communauté scientifique.

Présentement, il n'y a que deux épidémiologistes à l'INRS-Institut Armand-Frappier, qui supportent une équipe d'une douzaine de personnes. Le groupe jouit d'une réputation internationale dans le domaine de l'épidémiologie environnementale. Une jeune professeure épidémiologiste sera nommée sous peu avec l'aide du programme structurant de professeurs du FCAR. Nous avons développé des méthodes de recherche originales et nous sommes sollicités pour des consultations et des comités d'experts tant au niveau international que national. Les principaux programmes de recherche que nous poursuivons au cours des prochaines années sont les suivants:

***Facteurs de risque pour le cancer.*** Nous avons effectué, à Montréal, une large enquête cas témoins dont l'objectif principal était de décrire les associations entre un grand nombre d'expositions professionnelles, d'une part, et divers types de cancer, d'autre part, afin de déterminer si certaines de ces expositions étaient cancérigènes. Le parachèvement de l'analyse statistique de cette étude constitue une de nos priorités de recherche. Nous avons entrepris une deuxième étude cas témoin focalisant cette fois-ci uniquement sur le

cancer pulmonaire. Cette étude comporte un nombre accru de sujets et permettra donc une évaluation beaucoup plus puissante des facteurs de risque professionnels pour le cancer pulmonaire et permettra, en outre, l'évaluation de l'interaction entre l'usage du tabac et les cancérogènes professionnels. Nous nous proposons de greffer sur ce projet, un autre, dont l'objectif sera d'évaluer le rôle de certains marqueurs génétiques de susceptibilité aux cancérogènes pulmonaires et d'examiner la relation entre les cancérogènes et le dommage génétique mesurable dans le tissu tumoral. En collaboration avec des collègues en biologie moléculaire du cancer, nous chercherons à mieux préciser le processus : susceptibilité + exposition = dommage génétique.

Il existe un intérêt de plus en plus marqué pour évaluer le rôle possible de produits chimiques de l'environnement dans l'étiologie du cancer du sein. Nous avons adapté notre méthodologie d'enquête de cancérogènes professionnels et nous avons entrepris une étude cas témoins visant à évaluer les solvants et d'autres expositions professionnelles comme facteurs de risque possibles pour le cancer du sein. En plus de l'évaluation des produits chimiques comme facteurs de risque potentiels, nous nous proposons d'enquêter sur l'exposition aux champs électromagnétiques. Nous poursuivons aussi une étude qui vise à déterminer si de faibles expositions à l'amiante dans la population générale entraînent des risques accrus de mésothéliome (cancer de la plèvre).

Enfin, nous envisageons participer à d'autres études exposition-cancer : y compris une étude internationale visant à évaluer si les usagers de téléphones cellulaires courent des risques de cancer du cerveau, une étude visant à quantifier la relation entre l'exposition aux produits de combustion de diesel et le risque de cancer pulmonaire, une étude sur les causes environnementales du cancer pulmonaire en Europe de l'est, une évaluation des expositions professionnelles dans une étude américaine du cancer du sein et une étude de cohorte des travailleurs de l'industrie du textile en Australie.

***Effet de la pollution de l'air en milieu urbain sur la mortalité.*** En parallèle avec nos recherches sur l'étiologie du cancer, nous avons entrepris des projets sur un autre thème qui attire beaucoup d'attention des responsables de la santé publique, notamment l'hypothèse que la pollution en milieu urbain, en particulier par les particules inhalées, induise des augmentations aiguës de risque de mortalité due aux maladies coronariennes et respiratoires. Nous effectuons une importante analyse de données montréalaises à ce sujet, et nous participerons à un effort international pour analyser des données américaines.

➤ **Toxicologie environnementale**

Le jeune groupe oeuvrant en toxicologie environnementale est composé de chercheurs qui ont préparé ou ont été recrutés pour mettre en oeuvre le plan de relance de l'INRS-Santé. Ainsi, on retrouve au sein de ce groupe un noyau de quatre chercheurs recrutés en 1997 pour entreprendre des travaux de recherche sur les mécanismes d'action des contaminants de type « *endocrine disruptors* » perturbant les systèmes physiologiques. Leur expertise se situe en immunologie, en endocrinologie et en biologie cellulaire, et elle cible l'ensemble des systèmes physiologiques. Elle s'ajoute à celle des chercheurs oeuvrant en

cancérogène et sur la régulation du système cardio-vasculaire.

La recherche en toxicologie environnementale peut être conceptuellement divisée selon divers critères, soit selon les xénobiotiques, les mécanismes ou les approches méthodologiques, ou selon les pathologies. Au cours des prochaines années, nous avons ciblé les métaux et polluants organiques persistants comme agents chimiques de premier intérêt dans nos travaux. Des collaborations étroites avec des chercheurs de Santé Canada nous permettront également d'inclure les polluants et particules de l'air. Quant aux mécanismes d'action, nous avons déterminé comme étant prioritaires la signalisation cellulaire, la biologie des récepteurs, la biochimie et les tests de fonctions cellulaires, en plus du contrôle de l'expression génique. Ainsi, l'effet de xénobiotiques (insecticides, herbicides et métaux lourds) sur la viabilité et les fonctions des cellules du sang humain, des leucocytes murins, sur les voies de signalisation dans les lymphocytes T et sur les propriétés inflammatoires et l'induction de mort programmée dans les neutrophiles sera étudié, de même que les propriétés de nutriments dans la modulation des réponses immunitaires. De plus, les fonctions biologiques associées à certaines familles de peptides suite à l'exposition à des xénobiotiques soupçonnés d'agir comme de puissants modulateurs de la production, de la libération et/ou de l'action de ces peptides. Pour ce dernier aspect, nos cibles principales sont les métaux et les métalloïdes, aéroportés ou non, utilisés largement dans l'industrie des semi-conducteurs et des microprocesseurs.

Diverses pathologies seront touchées par ces études, dont notamment les maladies auto-immunitaires, le cancer, l'immunodéficience, l'immuno-stimulation et l'infertilité. Ces travaux mettront à profit des modèles animaux ainsi que la culture de cellules humaines et animales. À ce titre, il est important de souligner que le groupe bénéficie d'une excellente infrastructure récemment octroyée par la Fondation canadienne pour l'innovation et le Gouvernement du Québec, à savoir un laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire en santé environnementale humaine.

Par ailleurs, l'expertise retrouvée au Laboratoire de contrôle du dopage sportif, soit l'analyse et le métabolisme des drogues et des médicaments, ainsi que le métabolisme des androgènes et estrogènes, sera mise à profit, notamment dans des études liées au cancer du sein et à la ménopause. Nous développerons, en collaboration avec les chercheurs du Centre de Santé publique de Québec, l'analyse par spectrométrie de masse à haute résolution du rapport  $16\alpha$ -2-hydroxyestrone comme outil diagnostique du cancer du sein. En collaboration avec le Centre de recherche de l'hôpital St-François d'Assise (Université Laval), nous développerons une méthode de détection des métabolites urinaires chez les femmes ménopausées et soumises à l'hormonothérapie avec des phytoestrogènes du lin.

Finalement, il est à noter que certains chercheurs associés à ce volet sont aussi actifs dans des domaines autres que la santé environnementale et qu'ils pourront contribuer aux autres axes de recherche du centre, notamment dans le cadre du thème « microbiologie et immunité ».

## **Thème «Pharmacochimie moléculaire»**

### *Introduction*

Depuis de très nombreuses années, tant le précédent Institut Armand-Frappier que l'ancien INRS-Santé ont développé une infrastructure de recherches, d'analyses et de développement reliée à la pharmacochimie moléculaire. Les chercheurs oeuvrant dans ce secteur ont réussi à articuler des activités de recherche uniques qui ont conduit à une reconnaissance internationale des équipes et de leur institution d'attache. Situées à l'interface des recherches purement chimiques et biologiques, les travaux des membres du secteur profitent de la proximité et de la collaboration des collègues des secteurs voisins. Bien entendu, l'interaction est bidirectionnelle et un partenariat dynamique entre les chercheurs provenant de disciplines complémentaires est en voie d'être instauré à l'intérieur du nouvel INRS-Institut Armand-Frappier. Cette façon de faire est contemporaine puisqu'on assiste à l'heure actuelle, dans toutes les institutions universitaires, à une transformation majeure des approches de recherche, en abordant les problématiques sur une base thématique et non plus strictement disciplinaire. La composition présente du noyau de professeurs-chercheurs rattachés non exclusivement au thème « pharmacochimie moléculaire » fait en sorte que trois axes sont définis à l'intérieur du créneau.

### **> Signalisation peptidique et système physiologiques**

Les peptides constituent une classe de molécules biologiques possédant diverses fonctions. Ainsi, ils peuvent agir comme hormones, facteurs de croissance, agents de signalisation cellulaire, antibiotiques, neurotransmetteurs, neuromodulateurs, etc. Ce spectre d'activités, de même que la spécificité relative des peptides et leur puissance d'action en font des constituants biologiques dont l'établissement des rôles précis constitue un objectif majeur chez les scientifiques oeuvrant dans le domaine biomédical. Ainsi, la compréhension de leur mode d'action à l'échelle moléculaire représente un élément essentiel à l'identification de sondes biologiques du fonctionnement et du développement des organismes, en plus de faciliter la mise au point de dérivés peptidiques ou peptidomimétiques potentiellement utiles comme outils pharmacologiques ou agents thérapeutiques.

L'axe d'étude des messagers peptidiques existe à l'INRS depuis plus d'une dizaine d'années. Soumis au fil des ans à des transformations importantes, résultant notamment des réflexions profondes quant au devenir du Centre INRS-Santé, le groupe associé à cette thématique a néanmoins conservé une vitesse de croisière le plaçant très favorablement à l'avant-plan des laboratoires québécois, canadiens et internationaux oeuvrant dans ce créneau ou dans des disciplines connexes.

Les travaux du groupe ciblent certaines familles de peptides caractérisées entre autres par le rôle unique qu'elles jouent au niveau des systèmes nerveux, endocrinien et cardiovasculaire. Par exemple, une étude multidisciplinaire portant sur l'endothéline, un peptide mitogène possédant des propriétés vasoconstrictrices inégalées, constitue en ce moment

un objectif majeur poursuivi par les membres associés à cet axe de recherche. De façon générale, nous souhaitons mieux définir les fonctions biologiques associées à certaines familles de peptides dans des états physiologiques normaux et dans des conditions de stress aigu ou chronique, telles les physiopathologies.

Les composés polypeptidiques étudiés servent aussi de peptides-modèles pour l'établissement de caractéristiques structurales et biologiques de base, estimées par diverses méthodes spectroscopiques, théoriques et pharmacologiques. Des dérivés synthétiques comportant des modifications chimiques sont alors assemblés puis évalués biologiquement afin d'explorer plus à fond certains paramètres structuraux des molécules. Cette approche permet d'établir les corrélations existant entre l'organisation spatiale des peptides et leurs propriétés biologiques. Parallèlement, l'identification des acides aminés et de façon plus précise des groupements chimiques de la molécule assurant la liaison du peptide à son récepteur cellulaire, lequel est responsable de la réponse biologique, oriente les travaux vers la conception de nouveaux dérivés dont l'arrangement structural respecte la topographie du récepteur protéique. Ces substances dites peptidomimétiques, puisqu'elles reproduisent les effets de peptides parfois complexes et ce, même si leur taille et leur nature sont généralement considérablement différentes de celles de la molécule-modèle, peuvent s'avérer des outils précieux pour caractériser des phénomènes physiologiques et pathologiques.

➤ **Métabolisme des médicaments et contrôle du dopage**

*Contrôle du dopage sportif : métabolisme des agents dopants.* L'Organisation Mondiale de la Santé soulevait en 1993 les problèmes de santé publique causés par le dopage sportif. Les législations de plusieurs pays, conventions, organismes et fédérations sportives internationales ont développé des programmes impliquant notamment des contrôles menés auprès des athlètes. Des études récentes ont démontré que la clientèle des agents dopants et des anabolisants en particulier, est constituée non seulement d'athlètes désirant augmenter leur masse musculaire, leur capacité de récupération à l'entraînement et leur agressivité, mais en plus, d'individus impliqués dans des activités non compétitives, incluant des adolescents soucieux d'améliorer leur apparence physique.

Le laboratoire de contrôle du dopage de notre Centre possède une expertise unique au pays. Il est le seul laboratoire canadien accrédité par le Comité International Olympique et à ce titre, le seul pouvant effectuer les analyses d'échantillons recueillis dans le cadre de programmes nationaux et internationaux de contrôle du dopage sportif. Trois laboratoires sont accrédités en Amérique et mondialement, le réseau en compte vingt-cinq répartis principalement en Europe, mais également en Asie et en Australie. Il a été l'un des six premiers laboratoires mondiaux, établi dès 1974 en vue des Jeux olympiques de Montréal en 1976.

La qualité de l'apport du laboratoire en ce domaine est reconnue mondialement depuis plus de vingt ans. Près de 50 000 échantillons y ont été analysés incluant des événements sportifs majeurs tels des Jeux olympiques (Montréal et Lake Placid), championnats

mondiaux, Jeux du Canada et du Commonwealth, Jeux Centraméricains tenus non seulement au pays mais également à l'étranger. Les fédérations internationales telles l'IAAF (Fédération internationale d'athlétisme amateur) et la FINA (Fédération internationale de natation amateur) utilisent exclusivement notre expertise pour la conduite des analyses effectuées auprès des athlètes américains et étrangers s'entraînant aux États-Unis principalement, ainsi qu'à Cuba, en Jamaïque et au Brésil.

Depuis 1984, le gouvernement canadien par le biais des divers organismes responsables tels Sport Canada, le *Sport Medicine Council* et le Centre canadien sur l'éthique dans le sport nous a confié la réalisation des tests effectués auprès des athlètes amateurs. Ce soutien financier a permis le développement d'un laboratoire unique dont l'expertise est reconnue tant du point de vue analytique et méthodologique qu'au plan de la recherche scientifique.

Nos travaux axés sur le métabolisme et l'excrétion urinaire des substances dopantes tels les agents anabolisants et stimulants, ont grandement contribué à la mise au point des méthodes permettant leur détection. Les études que nous réalisons portent d'une part, sur la connaissance par la caractérisation des métabolites urinaires et l'évaluation des processus de conjugaison, des relations existant entre les voies métaboliques et la structure des agents anabolisants stéroïdiens. Les principales voies ciblées sont : les oxydoréductions, hydroxylations, sulfo- et glucuroconjugaisons.

Nous nous intéressons maintenant tout particulièrement au métabolisme des androgènes naturels tels la DHEA, l'androstènedione et l'androstènediol, précurseurs de la testostérone ainsi qu'à la dihydrotestostérone. Ces produits dont l'importation est illégale au Canada sont cependant disponibles commercialement aux États-Unis. La détermination de l'utilisation des stéroïdes naturels doit être démontrée par comparaison avec les normes établies auprès de populations (multi-ethniques) de référence ainsi que par comparaison des données individuelles (norme personnelle). À ce propos, notre implication dans des programmes internationaux nous permet d'accumuler des données auprès de populations de toutes nationalités. L'identification des métabolites urinaires et des variations observées après la prise des stéroïdes "naturels" nous permet également de développer les sondes diagnostiques. Nous avons observé que l'administration par voie orale de la DHEA et l'androstènedione conduit à la production de métabolites di- et tri-hydroxylés qui ne se retrouvent pas normalement dans les urines alors que l'excrétion d'autres métabolites serait supprimée. La comparaison des voies de conjugaison sulfate et glucuronide est également très informative.

L'étude des distributions statistiques des paramètres du profil stéroïdien recueillis auprès d'athlètes masculins nord-américains nous a permis de publier des intervalles de référence utilisés à des fins de comparaison des résultats individuels. De telles données doivent maintenant être décrites pour les athlètes féminines en tenant compte des facteurs tels l'âge, le cycle ovarien, la prise de contraceptifs oraux, etc. Des données préliminaires ont déjà fait l'objet de rapports spécialisés.

Les sondes proposées pour détecter l'administration des stéroïdes naturels sont des méthodes dites indirectes. Nous étudions d'autre part, la possibilité d'utiliser la spectrométrie de masse d'isotopes stables pour différencier par exemple la testostérone endogène de celle provenant d'une administration. Nous nous intéressons également à l'identification de nouveaux agents dopants et au métabolisme des autres médicaments tels les stimulants.

➤ **Produits naturels et dérivés**

L'extraction de produits naturels et l'analyse de leurs voies métaboliques, de même que la synthèse de composés modifiés constituent d'excellentes approches pour la genèse de médicaments plus prometteurs. Par ailleurs, la conception et la synthèse d'inhibiteurs de protéases et de l'intégrase du VIH comme agents thérapeutiques potentiels de l'infection par ce virus complètent les travaux identifiés précédemment dans la thématique « microbiologie et immunité » et constituent une des préoccupations de l'approche thérapeutique développée dans l'axe « pharmacochimie moléculaire ».

Les travaux suivants seront poursuivis au cours des prochaines années :

**Agents antitumoraux de l'if canadien.** La recherche sur de nouveaux agents antitumoraux constitue depuis longtemps un axe important de recherche et de développement dans notre institution. Par exemple, nous poursuivons depuis plusieurs années déjà, une recherche sur l'if du Canada. Ces travaux prennent de plus en plus d'importance parmi nos projets de recherche, ayant notamment donné lieu à l'enregistrement de trois brevets, en plus de solides publications au cours des dernières années. Quatre axes différents de recherche fondamentale sur l'if canadien seront poursuivis: i) isolement et détermination de structures et stéréochimie de taxanes minoritaires; ii) semi-synthèses de ces composés; iii) études d'activités biologiques en fonction des modifications de structures, modélisation moléculaire des composés synthétisés; iv) semi-synthèses et mécanismes chimiques des études de réarrangement chimiques des taxanes.

**Élaboration de nouvelles structures d'analogues du taxol basée sur la modélisation moléculaire.** Le Taxol<sup>®</sup> (paclitaxel) est présentement un médicament anticancérigène très prometteur. Cependant, une structure améliorée affichant moins d'effets secondaires est en grande demande. Notre approche est basée sur la modélisation moléculaire pour proposer des analogues du Taxol<sup>®</sup> en utilisant la structure cristallographique des microtubules. Nous utiliserons la modélisation moléculaire pour simuler les interactions entre le Taxol<sup>®</sup> et les complexes microtubules. De plus, le rôle de la chaîne latérale en C-13 du Taxol<sup>®</sup> sera explorée. De nouvelles chaînes latérales seront suggérées d'après les résultats de nos modélisations. Les plus prometteuses seront synthétisées et les taxanes obtenues en rattachant ces chaînes seront testées *in vitro* puis *in vivo*. De plus, toujours par modélisation moléculaire, nous essaierons d'optimiser les propriétés antiangiogéniques du Taxol<sup>®</sup>, pour lutter contre les cellules qui lui sont résistantes. De façon similaire, en collaboration avec des chercheurs de l'extérieur, nous poursuivrons la

caractérisation des structures et modes d'action de composés antitumoraux retrouvés d'une part dans un mélange de plantes du Tibet, et d'autre part chez certaines plantes marocaines.

*Les mycotoxines du type trichothécènes : biosynthèse et enzymologie.* Bien qu'un membre de ces mycotoxines fut longtemps considéré comme un agent antitumoral, ces composés se sont avérés trop toxiques. De façon intéressante, nous savons que ces composés sont des contaminants de céréales et c'est ainsi qu'au cours des dernières années nous avons caractérisé la plupart des intermédiaires biosynthétiques. Nous nous concentrons présentement sur les premières étapes des métabolites bicycliques. De plus, nous avons étudié les oxygénations d'un précurseur tricyclique, l'isotrichodermin. Ces travaux permettront d'éventuellement concevoir des inhibiteurs synthétiques de ces moisissures.



## **RESSOURCES HUMAINES**

### ***Directeur***

Pierre Talbot

### ***Professeurs***

Christiane Ayotte

Jacques Bernier

Mathieu Cellier

Michel Charbonneau

Daniel Cyr

Claude Daniel

Albert Descoteaux

Pascale Duplay

Alain Fournier

Michel Fournier

Denis Girard

Claude Hamelin

Édouard Kouassi

Suzanne Lemieux

Daniel Oth

Édouard Potworowski (Directeur général de Bioform Inc.)

Gilles Sauvé (en congé sans solde)

Yves St-Pierre

Jack Siemiatycki

Lise Thibodeau (en congé sabbatique)

Lolita Zamir

### ***Professeur boursier***

Mark Goldberg

### ***Professeur sous octroi***

François Denis

*Professeurs invités, associés ou honoraires*

<i>Nom</i>	<i>Affiliation professionnelle</i>	<i>Statut</i>
Valery Alakhov	Supratek Pharma Inc.	Invité
Raymond Blakley	University of Saskatchewan	Invité
Guy R. Brisson	Retraité de l'INRS-Santé	Honoraire
Bruce Case	Université McGill	Invité
Ih Chu	Santé Canada	Associée
Daniel Desaulniers	Santé Canada	Associé
Georges R. Douglas	Santé Canada	Associé
Warren G. Foster	Santé Canada	Associé
Michel Gérin	Université de Montréal	Invité
Marie-Lise Gougeon	Institut Pasteur	Invitée
Diane Henshell	Indiana University	Invitée
Louis Steven Hermo	Université McGill	Invité
Michel Houde	BioChem Immunosystèmes Inc.	Invité
Luc Montagnier	New York City University	Invité
Samir Mounir	BioChem Pharma Inc.	Invité
Michel Trudel	INRS-Institut Armand-Frappier	Honoraire
Helen Tryphonas	Santé Canada	Invitée
Hubert Vaudry	Université de Rouen, France	Invité
Renaud Vincent	Santé Canada	Associé

**Personnel scientifique**

<i>Nom</i>	<i>Statut</i>	<i>Laboratoire</i>
Sylvie Arbour	assistante de recherche	Édouard Kouassi
Jacques Beaubien	technicien	Mathieu Cellier
Claire Beauchemin	technicienne	Édouard Potworowski
Karina Bonin	technicienne	Claude Daniel
Alain Charlebois	agent technique	Christiane Ayotte
Micheline Chénard	technicienne	Claude Daniel
Denise Cloutier	technicienne	Daniel Oth
Jean-Pierre Couture	agent technique	Christiane Ayotte
Isabelle Deguise	technicienne	Christiane Ayotte
Marcel Desrosiers	technicien	Yves St-Pierre
Mary Désy	agente de recherche	Mark Goldberg
Julie Dufresne	assistante de recherche	Daniel Cyr
Fernando Echeverry	technicien	Claude Daniel
Anahid Fakirian	associée de recherche	Christiane Ayotte
Steve Forest	technicien	Claude Daniel
Marlène Fortier	technicienne	Michel Fournier
Christian Foucault	technicien	Christiane Ayotte
Carole Glavicich	technicienne	Christiane Ayotte
Danielle Goudreault	agente de recherche	Christiane Ayotte
André Goulet	technicien	Claude Daniel
Claudine Hamelin	technicienne	Jacques Bernier

<i>Nom</i>	<i>Statut</i>	<i>Laboratoire</i>
Martin Kane	technicien animalier	Daniel Cyr
Francine Lambert	technicienne	Pierre Talbot
Yvon Lamontagne	technicien	Claude Daniel
Guylaine Lassonde	technicienne	Michel Charbonneau
Benoît Latreille	agent de recherche	Jack Siemiatycki
Claude Lavallée	attaché de recherche	Lise Thibodeau
Nicolas Leberre	agent de recherche	Gilles Sauvé
Doris Legault	technicienne	Yves St-Pierre
Jean-François Lévesque	assistant de recherche	Christiane Ayotte
Yvette Lusignan	technicienne	Suzanne Lemieux
Francine Moreau	technicienne	Claude Daniel
Francine Nadon	technicienne	Michel Trudel
Louise Nadon	agente de recherche	Jack Siemiatycki
Anastasia Nikolakakis	agente de recherche	Lolita Zamir
Marie-Élise Parent	attachée de recherche	Jack Siemiatycki
Manon Peat	technicienne	Christiane Ayotte
Lesley Richardson	agente de recherche	Jack Siemiatycki
Étienne Richer	technicien	Claude Daniel
Joanne Roger	technicienne	Pascale Duplay
Cécile Séguin	technicienne	Michel Trudel
Dominic Therrien	technicien	Claude Daniel
Luc Tessier	technicien	Alain Fournier
Guillaume Thibault	technicien	Christiane Ayotte

<i>Nom</i>	<i>Statut</i>	<i>Laboratoire</i>
Céline Tremblay	technicienne	Lise Thibodeau
Mireille Varin	technicienne	Albert Descoteaux

### *Personnel administratif*

<i>Nom</i>	<i>Statut</i>	<i>Site</i>
Donald Blanchard	documentaliste	Pointe-Claire
Diane Comeau	agente d'administration	Laval
Danielle Groulx	secrétaire de direction	Laval
Josée Labonne	agente de bureau	Pointe-Claire
Francine Leclerc	agente de secrétariat	Pointe-Claire
Jacques Lussier	chargé d'entretien bâtiment	Pointe-Claire
Monique Provost	adjointe administrative	Pointe-Claire et Laval
Louis Sénécal	analyste en informatique	Pointe-Claire
Francine Teasdale	agente de secrétariat	Pointe-Claire et Laval
Éliane Jonckers-Vanvari	secrétaire de direction	Laval



## **FORMATION**

### **Programme de Maîtrise en sciences expérimentales de la santé**

**Directeur de programme :** Michel Charbonneau

Ce programme d'études a comme objectif d'initier l'étudiant à la recherche fondamentale en sciences expérimentales de la santé.

En favorisant des approches moléculaire ou cellulaire, l'étudiant est amené à réaliser des travaux de recherche permettant d'évaluer les conséquences des agents toxiques de l'environnement sur la santé humaine. Dans le cadre de son programme, l'étudiant doit acquérir des connaissances de la relation entre les agresseurs et au moins deux systèmes cibles (endocrinien, nerveux, immunitaire, reproducteur, gastro-intestinal, pulmonaire et cardio-vasculaire).

#### **Cours offerts à l'INRS-Institut Armand-Frappier- Édifice Pointe-Claire**

- SES 9800 Présentation du projet de recherche poursuivi dans le cadre de la maîtrise (1 crédit)
- SES 9801 Techniques en expérimentation animale et biologie cellulaire (2 crédits)
- SES 9802 Principes en toxicologie de l'environnement (3 crédits)
- SES 9803 Techniques en biologie moléculaire et chimie analytique (2 crédits)
- SES 9804 Séminaire de recherche sur les travaux de maîtrise (1 crédit)
- SES 9810 Les agresseurs et le système endocrinien (3 crédits)
- SES 9811 Les agresseurs et le système nerveux (3 crédits)
- SES 9812 Les agresseurs et le système immunitaire (3 crédits)
- SES 9813 Les agresseurs et le système reproducteur (3 crédits)
- SES 9814 Les agresseurs et le système gastro-intestinal (3 crédits)
- SES 9815 Les agresseurs et le système pulmonaire (3 crédits)
- SES 9816 Les agresseurs et le système cardio-vasculaire (3 crédits)
- SES 9830 Cours dans les matières spécialisées (3 crédits)

**Programme de Maîtrise en virologie et immunologie** (offert conjointement avec l'INRS-Institut Armand-Frappier - Microbiologie et Biotechnologie)

**Directeur de programme :** Claire Simard

Ce programme vise à former des spécialistes ayant une compétence dans deux disciplines connexes. Il répond à une demande croissante de décroisement disciplinaire propre à assurer une approche thématique aux problèmes de la santé et de l'environnement. La flexibilité du programme permet de définir, sur une base individuelle, une orientation majeure en virologie ou en immunologie, tout en permettant au candidat d'acquérir une solide connaissance théorique et pratique de la discipline complémentaire. Grâce à la

formation polyvalente qu'il assure, ce programme prépare les candidats soit à poursuivre leur formation au niveau du doctorat, soit à entrer sur le marché du travail.

### **Cours offerts à l'INRS-Institut Armand-Frappier– Campus Laval**

- VIM 6012 Virologie (3 crédits)
- VIM 6013 Immunologie (3 crédits)
- VIM 6014 Relations hôte-virus (3 crédits)
- VIM 6015 Premier séminaire de recherche
- VIM 6016 Deuxième séminaire de recherche
- VIM 6017 Formation professionnelle et méthodologie de la recherche

**Programme de Doctorat en virologie et immunologie** (offert conjointement avec l'INRS-Institut Armand-Frappier - Microbiologie et Biotechnologie)

**Directeur de programme :** Daniel Oth

Ce programme vise à former des chefs de file ayant une formation de base et une ouverture d'esprit propres à solutionner des problèmes pluridisciplinaires. Il répond à une demande croissante de chercheurs capables de s'insérer dans des équipes de recherche mettant à profit des compétences complémentaires pour résoudre des problèmes liés à la santé humaine et animale et à l'environnement ainsi que les biotechnologies qui leur sont associées. La flexibilité du programme permet de définir, sur une base individuelle, une orientation majeure en virologie ou en immunologie, tout en permettant au candidat d'acquérir une solide connaissance théorique et pratique de la discipline complémentaire. Grâce à la formation polyvalente qu'il assure, ce programme prépare les candidats à une carrière de pointe dans les milieux académique, gouvernemental ou industriel.

### **Cours offerts à l'INRS-Institut Armand-Frappier– Campus Laval**

- VIM 6019 Sujets d'actualité en virologie et immunologie (2 crédits)
- VIM 6020 Sujets d'actualité en virologie et immunologie (2 crédits)
- VIM 6023 Séminaire de recherche en virologie et immunologie
- VIM 6024 Séminaire de recherche en virologie et immunologie

\* \* \* \* \*

**Stagiaires postdoctoraux (nombre total : 15)**

**Fawzi Aoudjit** – Régulation de l'expression des métalloprotéinases dans la dissémination du lymphome

Directeur : Yves St-Pierre

**Rahim Bahri-Najafi** – Détermination par RT-PCR de l'expression de gènes de cytokines pro-inflammatoires, sur des cœurs de rats soumis à des infarctus artificiels de deux niveaux de gravité

Directeur : Daniel Oth

**Keltoum Biyah** – Étude au moyen de bioessais spécifiques de certains paramètres relatifs aux mécanismes d'actions de l'endothéline

Directeur : Alain Fournier

**Alice Cherestes** – Réarrangements chimiques des taxanes

Directrice : Lolita Zamir

**Anahid Fakirian** – Étude du dosage et de la caractérisation des agents anabolisants stéroïdiens et de leurs métabolites urinaires

Directeur : Christiane Ayotte

**Kenneth Finsson** – Rôle des hormones stéroïdiennes dans la régulation de la connexine 37 et 43 dans l'épididyme du rat

Directeur : Daniel Cyr

**Hélène Jacomy** – Caractérisation de la neuroinvasion des coronavirus humains et développement d'un modèle animal

Directeur : Pierre Talbot

**Marie-Élise Parent** – Épidémiologie et biostatistiques

Directeur : Jack Siemiatycki

**Philippe Roby** – Isolement de l'enzyme de conversion de l'endothéline et détermination de la structure minimale du substrat pour activité

Directeur : Alain Fournier

**Eva Roig** –

Directeur : Mathieu Cellier

**Andrew Rooney** – Immunotoxicologie de l'environnement

Directeur : Michel Fournier

**Samir Taga** – Études des signaux de transduction induits dans les neutrophiles

Directeur : Denis Girard

**Pierre Tremblay** – Développement d'un test diagnostique pour la mesure d'activité collagénolytique dans les liquides synoviaux de patients arthritiques

Directeur : Yves St-Pierre

**Jian Hui Wu** – Utilisation de la modélisation moléculaire pour concevoir des taxanes bioactifs

Directrice : Lolita Zamir

**Junzeng Zhang** – Purification et identification des taxanes isolés des aiguilles de l'if canadien

Directrice : Lolita Zamir

### ***Étudiants réguliers au Doctorat (nombre total : 14)***

**Nathalie Arbour** – Démonstration du neurotropisme et de la neuroinvasion des coronavirus humains

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

**Anna-Karine Bélizaire** – Identification de ligands peptidiques spécifiques à des marqueurs endothéliaux (ICAM et VEGF) pour fins de ciblage lors de thérapie génique

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Yves-St-Pierre

**Hélène Bélanger** – Expression dans la plante et évaluation de l'immunogénicité d'un épitope protecteur du virus respiratoire syncytial humain

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Michel Trudel

**Annie Boucher** – Autoimmunité induite par les coronavirus dans la sclérose en plaques

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

**Anick Chalifour** – Caractérisation biologique de récepteurs des cellules NK appartenant à la famille Ly-49

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Suzanne Lemieux

**Frédéric Chano** – Régulation de l'activité de facteurs de transcription impliqués dans la réponse des macrophages au LPS par la protéine kinase C

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Albert Descoteaux

**Benoit D'Amours** – Caractérisation fonctionnelle de mutants thermosensibles précoces immédiats du cytomégalo virus humain  
Programme : Virologie et Immunologie  
Directeur : Claude Hamelin

**Marc Desforges** – Mutants de la protéine M du virus de la stomatite vésiculaire : mécanismes menant à l'infection persistante de cellules neurales et caractérisation de l'infection de cultures primaires du système nerveux  
Programme : Virologie et Immunologie  
Directeur : Pierre Talbot

**Pierre-Olivier Estève** – Rôle et régulation des métalloprotéinases dans les gliomes  
Programme : Virologie et Immunologie  
Directeur : Yves St-Pierre

**Monica Graziano** – Rôle des sous-populations de cellules épithéliales médullaires du thymus  
Programme : Virologie et Immunologie  
Directeur : Édouard Potworowski

**François-André Lalonde** – Identification d'une famille d'endonucléases exprimées chez les lymphocytes T humains pouvant être impliqués dans le processus de la mort cellulaire programmée  
Programme : Virologie et Immunologie  
Directeur : Lise Thibodeau

**Benoit Ochiatti** – Rôle de ICAM-1 dans la formation des métastases  
Programme : Virologie et Immunologie  
Directeur : Yves St-Pierre

**Khampoune Sayasith** – Étude de mutagenèse et analyse fonctionnelle des activités enzymatiques de l'intégrase du virus de l'immunodéficience humaine de type 1  
Programme : Virologie et Immunologie  
Directeur : Gilles Sauvé

**Mathilde Yu** – Paramètres génétiques, moléculaires et cellulaires impliqués dans la vaccination contre l'infection par le coronavirus murin neurotrope  
Programme : Virologie et Immunologie  
Directeur : Pierre Talbot

***Étudiants libres en recherche 3<sup>e</sup> cycle (nombre total : 9)***

**Mohamed Abdouh** – Caractérisation moléculaire du récepteur 5-HT1A des lymphocytes  
Directeur : Édouard Kouassi

**Bruce Adams** – Effets des contaminants sur le système endocrinologique

Directeur : Daniel Cyr

**Martin Coupal** – Analyse conformationnelle de peptides cardio-actifs

Directeur : Alain Fournier

**Alain Gendron** – Altération de la réponse immunitaire lors d'un accident cérébro-vasculaire aigu

Directeur : Édouard Kouassi

**Asa Holm** –

Directeur : Albert Descoteaux

**Sanae Ibrahimi** –

Directeur : Gilles Sauvé

**Carole Lavigne** –

Directeur : Gilles Sauvé

**Stéphane Pillet** – Immunotoxicologie des métaux lourds et reproduction

Directeur : Michel Fournier

**Lijie Zhong** – Indoor air pollution and lung cancer in women : a case-control study from Shanghai, China

Directeur : Mark Goldberg

### ***Étudiants réguliers à la Maîtrise (nombre total : 49)***

**Carole Abi Farah** – Purification partielle et étude de l'enzyme catalysant la conversion de l'isotrichodermine en 15-déacétylcalonectrine chez *Fusarium culmorum*

Programme : Microbiologie appliquée

Directrice : Lolita Zamir

**Mélanie Audet** – Immunotoxicologie chez les rapaces

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Michel Fournier

**Isabelle Bégin** – Activité de la dopamine- $\beta$ -hydroxylase (DBH) et les mécanismes du stress

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Michel Charbonneau

**Annie Bergeron** – Implication des résidus cystéines lors de l'interaction de la molécule d'endothéline avec ses récepteurs

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Alain Fournier

**Myriam Binet** – Effets cellulaires des contaminants environnementaux persistants dans le mécanisme de cancérogenèse chez l'humain

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Michel Charbonneau

**Karina Bonin** – Étude des mécanismes de rejet de greffe dans un modèle d'alloréactivité restreinte aux antigènes de classe II du CMH

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Claude Daniel

**Geneviève Bouchard** – Caractérisation de lymphocytes T anti-myéline et coronavirus humain OC43 dans la sclérose en plaques

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

**Richard Boudreau** – Mécanismes possibles de prévention du lymphome thymique radio-induit par les cellules hermétiques thymiques IDA3.1

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Edouard Potworowski

**Anouk Breton** – Étude des mécanismes d'activation du macrophage

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Albert Descoteaux

**Isabelle Caron** – *Taxus canadensis* : nouveaux taxanes. Isolement, purification et détermination de l'activité biologique de nouveaux taxanes

Programme : Microbiologie appliquée

Directrice : Lolita Zamir

**Caroline Chabot** – Les interférences vitaminiques dans la mesure de la créatinine urinaire

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Guy R. Brisson

**Sylvie Chabot** – Rôle immunostimulateur de bactéries probiotiques retrouvées dans le yogourt : Étude de cytokines

Programme : Microbiologie appliquée

Co-directeur : Daniel Oth

**Benoit Champagne** – Protéolyse de ICAM-1 par l'élastase de leucocyte

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Yves St-Pierre

**Céline Charbonneau** – Étude de l'implication des résidus cystéines de l'endothéline-1 lors de la liaison à son récepteur

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Alain Fournier

**Julie Champoux** – Effets de la glutamine sur le système immunitaire des grands brûlés

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Jacques Bernier

**Martin Coupal** – Analyse conformationnelle de peptides cardio-actifs

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Alain Fournier

**Louis De Leseleuc** – Rôle immunostimulateur d'extraits de bactéries probiotiques retrouvées dans le yogourt. Étude de cytokines

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Daniel Oth

**Pascal De Noncourt** – Modulation de l'expression d'ICAM-1 dans la métastase du lymphome

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Yves St-Pierre

Co-directeur : Édouard Potworowski

**Philippe Desharnais** – Le tributylétain (TBT) un contaminant environnemental peut engendrer de multiples altérations au niveau de l'homéostasie cellulaire

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Jacques Bernier

**Julie Edwards** – Conséquences de l'infection coronavirale sur des cellules neurales

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

**Régina Escarné** – Effets des xénoestrogènes sur le système immunitaire des Queues à tache noire (*Notropis hudsonius*) en relation avec la charge pathogénique

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Michel Fournier

Co-directeur : Daniel Cyr

**Véronic Fortin** – Dosage par RT-PCR quantitatif de l'ARN codant pour des cytokines après stimulation *in vivo*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Daniel Oth

**Sandrine Gagné** – Étude de mécanismes d'immunodéficiences utilisant la gp160 du VIH et le MHV3 chez la souris

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Lise Thibodeau

**Mélanie Giroux** – Étude du rôle de la protéine kinase C dans la régulation de l'expression de la cyclooxygénase-2 et de la production de prostaglandine

Programme : Virologie et immunologie

Directeur : Albert Descoteaux

**Manon Girard** – Identification et caractérisation des lymphocyte du porc à l'aide du cytomètre en flux pour pouvoir ensuite évaluer la réponse immunitaire du porc face à un vaccin génétique contre un virus affectant le porc

Programme : Virologie et immunologie

Directeur : Yves St-Pierre

**Simon Girard** – Domaine des cellules NK

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Suzanne Lemieux

**Nadia Guérin** – Évaluation comparative de l'immunotoxicité d'un médicament antinéoplasique administré sous forme libre ou associé à un polymère de synthèse

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Suzanne Lemieux

**Marc Joannette** – Rôle de la protéine Ly-49 dans la transduction des signaux

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pascale Duplay

**Carl Lafontaine** – Implication des MMP et ICAM-1 dans la dissémination des cellules lymphomateuses

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Yves St-Pierre

**Maxime Lalancette** – Développement de peptides inhibiteurs de l'activité collagénolytique combinant les bibliothèques peptidiques phagiques et la cytométrie en flux

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Yves St-Pierre

**Chantal Langlois** – Études structure-activité de dérivés de l'endothéline-1

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Alain Fournier

**Stéphane Lapointe** – Implication de l'épitéstostérone sulfoconjuguée dans l'obtention de ratios testostérone-épitéstostérone naturellement élevés. Identification des sondes potentielles

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Christiane Ayotte

**Myriam Létourneau** – Synthèse et analyse de dérivés phosphatés et sulfatés de l'endothéline-1

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Alain Fournier

**Jean-François Lévesque** – Importance clinique de l'excrétion urinaire des stéroïdes sulfo-conjugués lors de contrôle antidopage

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Christiane Ayotte

**Ninon Lyrette** – Caractérisation biochimique, cinétique et perturbation de la choline acétyl-transférase (ChAT) suite à l'administration d'organochlorés

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Michel Charbonneau

**Hortense Makui** – Étude de la régulation de l'expression du gène NKAMP1 chez l'homme, au cours de la différenciation des cellules phagocytaires en utilisant la lignée modèle HL-60

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Mathieu Cellier

**Tina Miletti** – Interactions entre les coronavirus humains et les cellules leucocytaires

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

**Jean-Guy Némorin** – Caractérisation des mécanismes par lesquels la protéine tyrosine phosphatase CD45 participe à la transduction des signaux d'activation chez les lymphocytes

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pascale Duplay

**Nhi Nguyen** – Mécanismes de cytotoxicité du mercure sur les lymphocytes, les monocytes et les polynucléaires humains

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Édouard Kouassi

**Martin Pelletier** – Réponses physiologiques des neutrophiles humains et des HL-60 à des xénobiotiques

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Denis Girard

**Mathieu Pharand-Charbonneau** – Rôle de la protéine NEF dans la pathogenèse associée à l'infection par le VIH

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Lise Thibodeau

**Danielle Poirier** – Rôle des récepteurs aux hydrocarbures et aux œstrogènes dans les défaillances immunitaires induites par les hydrocarbures polycycliques aromatiques

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Jacques Bernier

**Charles Privé** – Identification de la molécule exprimée par *Leishmania infantum* qui est responsable de l'induction de la production d'interleukine-12 chez des macrophages d'hôtes résistant à l'infection

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Albert Descoteaux

**Anik St-Denis** – Implication de la protéine kinase C (PKC)- $\alpha$  dans la régulation des fonctions du macrophage reliées aux maladies infectieuses

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Albert Descoteaux

**Patrick St-Pierre** – Oxygénation du Trichodiène par un système acellulaire de *Fusarium culmorum*

Programme : Microbiologie appliquée

Directrice : Lolita Zamir

**Anik Savoie** – Interactions entre la VAA-1 et les neutrophiles humains

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Denis Girard

**Jupiter Sene** – Construction d'un virus VIH qui porte une délétion dans le gène Nef et étude du rôle de ce gène dans la pathogenèse associée à l'infection virale

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Lise Thibodeau

**Sophie Tessier** – Identification du domaine de liaison des récepteurs de l'endothéline ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub> en utilisant des sondes photosensibles

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Alain Fournier

**Mélanie Viau** – Interactions entre les coronavirus humains et les cellules neurales

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

### ***Étudiants libres en recherche 2<sup>e</sup> cycle (nombre total : 11)***

**Mo Daojun** – Daily mortality in susceptible subgroups of the general population in relation to particulate air pollution

Directeur : Mark Goldberg

**Jean-François Dermine** –

Directeur : Albert Descoteaux

**Simone Dumas** – Occupational risk factors for cancer of the rectum

Directeur : Jack Siemiatycki

**Xiaoming Fu** –

Directeur : Gilles Sauvé

**Ye Hua** – Occupational risk factors for renal cell cancer

Directeur : Jack Siemiatycki

**Odette Laplante** – Risques de cancer associés à l'exposition à l'amiante dans le milieu professionnel

Directeur : Jack Siemiatycki

**Sarah Lenz** – Alcohol consumption and the risk of postmenopausal breast cancer

Directeur : Mark Goldberg

**Marie-Andrée Régis** – Mise au point d'un bioessai du TNF spécifiquement adapté au porc

Directeur : Daniel Oth

**Marie-Claude Rousseau** – Synthèses de trichothécènes et de taxanes

Directeur : Lolita Zamir

**Patrick Soucy** –

Directeur : Gilles Sauvé

**Annie Viau** – Rôle de p62dok dans la transduction des signaux des lymphocytes T

Directrice : Pascale Duplay

### ***Diplômés de 1998 – Maîtrise en sciences expérimentales de la santé***

**Isabelle Bégin** – Activité de la dopamine- $\beta$ -hydroxylase (DBH) et les mécanismes du stress

Directeur : Michel Charbonneau

**Céline Charbonneau** – Étude de l'implication des résidus cystéines de l'endothéline-1 lors de la liaison à son récepteur

Directeur : Alain Fournier

**Martin Coupal** – Analyse conformationnelle de peptides cardio-actifs

Directeur : Alain Fournier

**Geneviève Dorval** – La sécrétion de facteurs de croissance par les cellules endothéliales suite à une exposition au benzo(a) et au pyrène : implication de ce phénomène dans le développement de l'artériosclérose

Directeur : Michel Charbonneau

**Stéphane Lapointe** – Implication de l'épitestostérone sulfoconjuguée dans l'obtention de ratios testostérone-épitestostérone naturellement élevés. Identification des sondes potentielles

Directeur : Christiane Ayotte

Co-directeur : Michel Sylvestre

**Ninon Lyrette** – Caractérisation biochimique, cinétique et perturbation de la choline acétyl-transférase (ChAT) suite à l'administration d'organochlorés

Directeur : Michel Charbonneau

### ***Diplômés de 1999 – Maîtrise en sciences expérimentales de la santé***

**Annie Bergeron** – Évaluation des méthodes synthétiques pour l'élaboration d'analogues de l'endothéline-1 comportant un lien amide intramoléculaire

Directeur : Alain Fournier

**Myriam Létourneau** – Évaluation de méthodes de phosphorylation, de sulfatation et de cyclisation de l'endothéline-1

Directeur : Alain Fournier

**Jean-François Lévesque** – L'importance clinique de l'excrétion urinaire des stéroïdes sulfoconjugués lors de contrôles antidopage

Directrice : Christiane Ayotte

### ***Diplômés de 1998– Maîtrise en virologie et immunologie***

**Aïcha Daher** – Influence de l'irradiation paternelle sur l'incidence de leucémie chez la descendance et sur l'expression de certains gènes régulateurs de l'hématopoïèse

Directeur de recherche : Daniel Oth

Co-directeur : Jean-Paul Descôteaux

**Francis Davoine** – Exposition aux champs magnétiques et molécules d'adhésions : études *in vivo* et *in vitro*

Directrice de recherche : Rosemonde Mandeville

**Nathalie Desrosiers** – Comparaison des cellules résistantes au tamoxifène (MCF-7TMX) aux cellules multirésistantes (MCF-7ADR)

Directrice de recherche : Rosemonde Mandeville

**Sandrine Gagné** – Étude de mécanismes d'immunodéficiences utilisant la gp160 du VIH et le MHV3 chez la souris

Directrice de recherche : Lise Thibodeau

Co-directrice : Lucie Lamontagne

**Claude Lachance** – Implication du CD13 dans l'infection de cellules neurales humaines par le coronavirus 229E

Directeur de recherche : Pierre Talbot

**Cathy Poirier** – Expression de la p53 et promotion des tumeurs cérébrales : effet *in vitro* et *in vivo* des champs magnétiques

Directrice de recherche : Rosemonde Mandeville

**Isabelle Robert** – Identification de mutations du gène p53 dans les tumeurs cérébrales initiées par le ENU chez des rats Fischer exposés aux champs magnétiques

Directrice de recherche : Rosemonde Mandeville

**Dana Zmeureanu** – Étude de la phosphorylation de la tyrosine et du cycle cellulaire lors des différents stades de maturation intrathymique des lymphocytes T par un protocole multiparamétrique en cytométrie en flux

Directeur de recherche : Yves St-Pierre

### ***Diplômés de 1999– Maîtrise en virologie et immunologie***

**Geneviève Bouchard** – Caractérisation de lymphocytes T anti-myéline et coronavirus humain OC43 dans la sclérose en plaques

Directeur : Pierre Talbot

**Richard Boudreau** – Mécanismes possibles de prévention du lymphome thymique radio-induit par les cellules hermétiques thymiques 1DA3.1

Directeur : Édouard Potworowski

**Benoit Champagne** – Protéolyse de ICAM-1 par l'élastase de leucocyte

Directeur : Yves St-Pierre

**Anick St-Denis** – Implication de la protéine kinase C (PKC)- $\alpha$  dans la régulation des fonctions du macrophage reliées aux maladies infectieuses

Directeur : Albert Descoteaux

**Patrick St-Pierre** – (M.Sc. Microbiologie appliquée) Oxygénation du Trichodiène par un système acellulaire de *Fusarium culmorum*

Directrice : Lolita Zamir

### ***Diplômée de 1999– Maîtrise en microbiologie appliquée***

**Carole Abi-Farah** – Purification partielle et étude de l'enzyme catalysant la conversion de l'isotrichodermine en 15-déacétylcalonectrine chez *Fusarium culmorum*

Directrice : Lolita Zamir

***Diplômés de 1998 - 1999 – Doctorat en virologie et immunologie***

**Khampoune Sayasith** – Étude de mutagenèse et analyse fonctionnelle des activités enzymatiques de l'intégrase du virus de l'immunodéficience humaine de type I

Directeur de recherche : Gilles Sauvé

Co-directeur : Jocelyn Yelle

**Mathilde Yu** – Paramètres génétiques, moléculaires et cellulaires impliqués dans la vaccination contre l'infection par le coronavirus murin neurotrophe

Directeur : Pierre Talbot



## **RECHERCHE**

**Christiane AYOTTE**

### **Métabolisme des médicaments et contrôle du dopage**

Ses domaines principaux d'intérêt portent sur la connaissance des voies de métabolisme et d'excrétion des agents dopants en utilisant principalement la chromatographie en phase gazeuse, la chromatographie liquide à haute performance et la spectrométrie de masse. Les travaux des dernières années ont permis l'identification et la caractérisation des métabolites urinaires de stéroïdes anabolisants androgènes synthétiques incluant les processus de conjugaison. Les relations existant entre les voies métaboliques et la structure des agents sont également étudiées. Par l'étude statistique du profil des stéroïdes naturels urinaires des athlètes nord-américains, des seuils ont été développés permettant la discrimination des niveaux normaux des agents naturels tels la testostérone.

Divers travaux ont permis la mise au point de méthodes analytiques portant notamment sur la résolution chirale des métabolites de stimulants et de narcotiques, l'identification du clenbutérol (agoniste- $\beta$ ) en tant qu'agent dopant et la caractérisation de la pémoline urinaire.

\* \* \* \* \*

**Jacques BERNIER**

### **Effets des opiacés sur la réponse immunitaire**

Collaboratrice interne : Christiane Ayotte

Collaborateur externe : M. Choinière, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Le but de ce projet est de déterminer l'effet de la buprénorphine sur la réponse immunitaire et caractériser le mécanisme d'action. Il y a très peu d'études sur l'effet de la buprénorphine sur la réponse immunitaire. Il est généralement admis que les opiacés ont des actions négatives sur la réponse immunitaire. Toutefois, nos résultats sur l'étude de l'effet de la brûlure chez la souris montrent que la buprénorphine augmente la réponse des lymphocytes T dans les groupes témoins. L'analyse de la production de l'ARNm de la transcortine au niveau des hépatocytes, bien que préliminaire, montre une augmentation du message chez les groupes recevant l'analgésique et une normalisation après la brûlure. Il est donc possible d'envisager que l'augmentation de la transcortine réduise les taux de cortisol libre. Puisqu'il est démontré que le cortisol a un effet négatif sur les cellules T, il peut donc exister un lien étroit entre l'action de cet opiacé sur la production de CBG et la modulation de la réponse immunitaire. Les études sur la réponse immunitaire ont été faites. Les résultats montrent que la buprénorphine n'est pas un immunosuppresseur. Les analyses de la CBG sont sur le point

d'être finalisées. Finalement, le dosage des métabolites de la buprénorphine sera fait sous peu.

\* \* \* \* \*

### **Étude de la bioactivité de l'interleukine-6 chez les patients brûlés**

Collaborateur externe : Dominique Garrel, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Le but de ce projet est de déterminer s'il existe différentes formes d'IL-6 circulantes chez les patients brûlés. Rationnel : Il existe une discordance entre les valeurs d'IL-6 obtenues par les essais biologiques et immunoenzymatiques. Plusieurs groupes de recherche ont démontré l'existence de protéases membranaires chez les cellules U937, une lignée lymphoblastique humaine. Il est possible d'envisager que l'IL-6 soit clivée au niveau membranaire et libérée sous forme inactive dans l'environnement cellulaire. Puisque les tests de dosage utilisent des combinaisons d'anticorps monoclonaux spécifiques à différents épitopes de l'IL-6, nous croyons que ces essais immunochimiques détectent plusieurs formes d'IL-6 actives et/ou inactives. Ce projet est donc important pour l'analyse et l'interprétation des résultats de la littérature scientifique sur le rôle de l'IL-6 dans la brûlure.

Méthodologie: Des sérums de patients brûlés seront obtenus à différents temps à la suite de la brûlure (jours 4, 7, 14 et 21). Des analyses des concentrations d'IL-6 seront faites par immunochimie (ELISA) et par des essais biologiques. Par la suite, les molécules d'IL-6 seront isolées par immunoaffinité en utilisant des anticorps dirigés contre des épitopes en position C- ou N-terminale. Le poids moléculaire des formes d'IL-6 sera déterminé par électrophorèse sur gel SDS-PAGE et immunobuvardage. La production d'IL-6 par les cellules des patients brûlés sera aussi déterminée *in vitro*. L'utilisation d'inhibiteur de protéases permettra de cibler sommairement le type de protéases impliquées dans cette réaction. Nos études ont démontré que l'IL-6 était clivée. Toutefois, aucune corrélation n'a pu être établie, démontrant que notre hypothèse était fausse.

\* \* \* \* \*

### **Effet de la supplémentation en glutamine sur la réponse immunitaire à la suite d'un traumatisme par brûlure chez la souris**

Collaborateur externe : Dominique Garrel, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Le but de l'étude est de déterminer si un supplément en glutamine peut améliorer la réponse immunitaire à la suite d'une brûlure grave. Le traumatisme par brûlure entraîne un état d'hypermétabolisme. La glutamine est une composante essentielle dans la synthèse des protéines et des nucléotides. Cet acide aminé est aussi un substrat énergétique important pour les cellules en division rapide comme les lymphocytes. Bien qu'il s'agisse d'un acide aminé non essentiel, il devient rapidement en concentration limitante à la suite d'un stress métabolique. Plusieurs études ont aussi démontré que la glutamine jouait un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale. Il est donc important de déterminer et de comprendre comment la glutamine pourrait augmenter les défenses immunitaires à la

suite d'un stress par brûlure. Les résultats obtenus montrent que la glutamine ne permet pas d'éviter l'immunosuppression lorsque ajoutée *in vitro* chez des souris ayant reçu des diètes avec un contenu lipidique normal ou élevé. Toutefois, un effet bénéfique de la glutamine a été observé lorsque les souris brûlées ont reçu une diète faible en lipide. Les études de l'effet de la glutamine *in vivo* sont présentement en cours.

\* \* \* \* \*

#### **Études des séquelles des brûlures graves**

Responsable du projet : Dominique Garrel, Centre hospitalier de l'Université de Montréal  
Collaborateur externe : M. Choinière, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Le but de ce projet est de comprendre les mécanismes responsables de la diminution de la réponse immunitaire chez les grands brûlés. Nos travaux ont permis de démontrer que l'inflammation découlant de la brûlure diminue la sévérité de l'immunosuppression. De plus, l'administration d'une diète faible en lipide permet d'inhiber l'apparition de l'immunosuppression. Des études sur les mécanismes responsables de cette réponse améliorée sont en cours.

\* \* \* \* \*

#### **Effects of enteral glutamine supplementation on infectious morbidity and length of care in severely burned patients**

Responsable du projet : Dominique Garrel, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Le but de ce projet est de déterminer si un apport supplémentaire en glutamine améliore la condition des patients gravement brûlés. Cette année, neuf patients ont été inclus dans l'étude. Puisqu'il s'agit d'une étude en triple aveugle, aucun résultat n'a été pour le moment colligé.

\* \* \* \* \*

#### **Immunotoxicity of metals**

Responsable du projet : Michel Fournier  
Collaborateur interne : Édouard Kouassi

La partie de ce projet sous ma responsabilité est de déterminer l'effet des métaux sur la signalisation intracellulaire des lymphocytes T humains. Les méthodes de purification des cellules T humaines ont été mises au point. Les études sur l'apoptose et l'activation des tyrosines kinases sont en cours.

\* \* \* \* \*

#### **Fetal organ thymic culture as organ assay for EDCs**

Responsable du projet : Michel Fournier  
Collaborateurs internes : Daniel Cyr  
Édouard Potworowski

La partie sous ma responsabilité est d'étudier la modulation des récepteurs à l'estrogène (ER) et au glucocorticoïde dans les thymus. La forme bêta du ER n'est pas exprimée chez la souris comparativement à la forme alpha fortement exprimée. Les études des effets des immunotoxiques sur l'expression de ces récepteurs sont présentement en cours.

\* \* \* \* \*

**Mathieu CELLIER**

### **Étude de l'implication des protéines membranaires de type Nramp dans les interactions hôte-parasite**

L'étude des interactions moléculaires entre le parasite et la cellule hôte permet de développer notre connaissance de la biologie des cellules phagocytaires et d'identifier des cibles possibles d'intervention thérapeutique visant à augmenter la résistance naturelle aux infections.

Nramp1, exprimé spécifiquement dans les cellules phagocytaires humaines, est un gène potentiellement impliqué dans la défense contre l'agent infectieux responsable de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*). L'expression des fonctions effectrices et souvent délétères des cellules phagocytaires est soumise à un contrôle strict au cours de leur différenciation, qui peut être modulé lors de l'infection et lors des réponses inflammatoires et immunitaires.

Dans l'objectif de caractériser les mécanismes du contrôle de l'expression du gène NRAMP1 humain au cours de la différenciation myéloïde, nous utiliserons notamment la lignée HL60 qui exprime le gène en réponse à différents agents capables d'induire sa différenciation en cellules plus matures de type granulocyte, monocyte ou macrophage (phagocytes). Les régions actives du promoteur du gène NRAMP1 seront caractérisées en utilisant la technique de transfection transitoire avec différentes constructions couplées à un gène rapporteur. Des lignées transfectées de manière stable seront générées afin d'étudier plus en détail l'activation transcriptionnelle du gène au cours de la différenciation et de l'activation des phagocytes.

La protéine NRAMP1 est nécessaire pour contrôler la croissance intracellulaire de nombreuses espèces de mycobactéries, mais sa fonction biochimique reste inconnue. Afin de définir le rôle de la protéine NRAMP1 dans les fonctions des cellules phagocytaires, nous générerons des antisérums spécifiques contre des fragments de la protéine permettant de la caractériser et de déterminer sa localisation intracellulaire dans les cellules phagocytaires au repos et lors de leurs interactions avec des mycobactéries (*M. bovis* BCG). NRAMP1 appartient à une famille de protéines membranaires présentant une conservation de la séquence peptidique remarquable, qui suggère un type structural ou fonctionnel montrant de nombreuses analogies avec des familles de transporteurs/canaux ioniques caractérisés fonctionnellement. L'existence d'une copie du gène Nramp dans le génome des mycobactéries fournit l'opportunité de tester directement le rôle des protéines de type Nramp dans la

croissance cellulaire chez ces bactéries. Pour cela nous construirons des souches mutantes de *M. smegmatis* et *M. bovis* BCG en inactivant leur copie du gène Nramp et étudierons l'effet de l'absence de la protéine correspondante sur la croissance des mycobactéries *in vitro* et sur leur survie intracellulaire à l'intérieur des cellules phagocytaires.

\* \* \* \* \*

**Michel CHARBONNEAU**

### **Toxicologie environnementale**

La toxicologie est l'étude des effets nocifs des substances chimiques et agents physiques sur les organismes biologiques. La société moderne s'inquiète des perturbations de la santé qui peuvent être causées par les substances chimiques présentes dans l'environnement. Le rôle du toxicologue consiste à poursuivre des études scientifiques en vue de prédire les risques à la santé des humains ou des écosystèmes.

Notre équipe s'intéresse aux risques à la santé humaine. Elle travaille à comprendre les mécanismes d'action des organochlorés, une famille de contaminants persistants et bioaccumulables retrouvés dans l'environnement et les tissus humains. Nos travaux portent plus particulièrement sur l'hexachlorobenzène (HCB) et le DDT, deux composés anciennement utilisés comme pesticides. L'effet de ces composés sur le foie et le sein est au centre de nos préoccupations.

Au niveau du foie, un désordre métabolique, la porphyrie, est induit par l'HCB chez le rat femelle mais pas chez le rat mâle. Le rôle des hormones stéroïdiennes estrogènes dans le mécanisme de toxicité est étudié en raison du dimorphisme sexuel dans la toxicité chez l'animal. Les femelles sont aussi nettement plus sensibles au développement de cancer du foie. Des cultures primaires d'hépatocytes permettent d'évaluer les perturbations à l'échelle moléculaire causées par ces produits, plus particulièrement au niveau du contrôle de la division cellulaire. Au niveau du cancer du sein, l'épidémiologie suggère un rôle entre cette pathologie et l'exposition aux organochlorés.

L'équipe utilise des cultures de lignées de cellules mammaires humaines pour déterminer l'action de ces composés (HCB, DDE,  $\beta$ -hexachlorocyclohexane) sur les mécanismes moléculaires responsables de la prolifération cellulaire. Les résultats des travaux démontrent que l'HCB est un agent mitogène pour les cellules épithéliales mammaires et que cette action ne s'opère pas via le récepteur aux estrogènes mais plutôt via la voie de signalisation de l'EGF (*epidermal growth factor*). L'effet de l'exposition concomitante à la progestérone est aussi étudié. Ces travaux permettront de mieux évaluer les risques de cancer du sein chez les populations de femmes exposées.

\* \* \* \* \*

**Daniel CYR**

**Établissement d'un laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire en santé environnementale humaine**

Collaborateurs internes : Jacques Bernier  
Denis Girard

Subvention d'équipements pour l'établissement de ce laboratoire.

\* \* \* \* \*

**Effects of municipal effluent on endocrine disruption, immune function and parasitic load in the spot tail shiner**

Collaborateur interne : Michel Fournier  
Collaborateur externe : D. Marcogliese, Centre St-Laurent

Au cours des dernières années plusieurs études en Europe et aux États Unis ont rapporté que les effluents municipaux contiennent des contaminants qui agissent comme substances oestrogéniques. Ces substances peuvent avoir des conséquences importantes sur la physiologie des animaux, en particulier les mâles qui ont des niveaux très faibles d'œstrogènes. Ce projet vise à déterminer la présence et les effets de xénoestrogènes dans les eaux usées de la communauté urbaine de Montréal et de leurs effets sur la santé physiologique des poissons. À long terme nous visons à déterminer si le transfert d'effets causés par ces substances oestrogéniques vers le haut de la chaîne alimentaire dont l'humain.

\* \* \* \* \*

**Rôle de l'épissage des ARNm au cours de la spermatogenèse**

Responsable du projet : Carlos Morales, Université McGill  
Collaborateur externe : Louis Hermo, Université McGill

La régulation de la spermatogenèse est complexe et requière l'expression spatio-temporelle de gènes impliqués dans la différenciation des cellules germinales. La régulation de l'expression génétique durant la spermatogenèse est régulée par différents signaux endocriniens. L'expression de ces gènes est contrôlée non seulement au niveau de la transcription et de la traduction d'ARNm en protéines mais plusieurs études laissent croire qu'il existe aussi une importante régulation au niveau de la maturation des ARNm. L'objectif de ce projet est d'identifier les ribonucléoprotéines (snRNP) impliquées dans l'épissage d'ARNm durant la spermatogenèse et de démontrer leur expression aux différents stades de développement.

\* \* \* \* \*

**Literature review of the physical/chemical and toxicological attributes of siloxane-based surfactants associated with reproductive and endocrine-related toxicity**

Collaborateur interne : Michel Charbonneau

Revue de littérature sur la toxicité des siloxanes.

\* \* \* \* \*

**Human daily intake and mammalian immunotoxicity and reproductive toxicity of organotin**

Responsable du projet : Gerard. Cooke, Santé Canada

Collaborateurs externes : Barbara F. Hales, Université McGill  
Bernard Robaire, Université McGill  
Carlos Morales, Université McGill  
Louis Hermo, Université McGill  
James Brawer, Université McGill  
Jacquetta Trasler, Université McGill

De plus en plus les humains sont exposés à des matériaux provenant des plastiques tels que l'étain organique. Ce projet étudie les effets d'exposition *in utero* au tributylétain sur le fonctionnement sexuel chez le rat adulte. Ce projet utilise une approche multidisciplinaire de physiologie, biologie cellulaire et moléculaire.

\* \* \* \* \*

**Effects of *in utero* exposure to persistent organic pesticides on development and reproduction**

Responsable du projet : Bernard Robaire, Université McGill  
Collaborateurs externes : Barbara F. Hales, Université McGill  
Gerard Cooke, Santé Canada  
Carlos Morales, Université McGill  
Louis Hermo, Université McGill  
James Brawer, Université McGill  
Jacquetta Trasler, Université McGill

Des études récentes ont rapporté la présence de différents contaminants organochlorés dans le liquide folliculaire des femmes. La présence de ces contaminants suggère que l'embryon peut être exposé à ces contaminants. Ce projet vise à déterminer s'il y a des conséquences importantes sur le développement et le fonctionnement sexuel de rats adultes qui ont été exposés à des mélanges de contaminants organochlorés durant leur développement embryonnaire. Ce projet utilise une approche multidisciplinaire de physiologie, biologie cellulaire et moléculaire.

\* \* \* \* \*

**Fetal thymic organ culture as organ assay for endocrine disrupting chemicals**

Responsable du projet : Michel Fournier

Collaborateurs internes : Jacques Bernier  
Edouard Potworowski

Développement et validation de la méthode de culture de thymus embryonnaire comme bioessai pour la détermination du potentiel de modulation endocrinien de contaminants de l'environnement.

\* \* \* \* \*

**Validation of an amphibian model to assess the effects of persistent organic pesticides on amphibian physiology**

Responsable du projet : Michel Fournier

Collaborateurs externes : D. Marcogliese, Centre St-Laurent  
S. Ruby, Université Concordia

Détermination de l'effet de l'exposition à des contaminants toxiques persistants sur la santé d'amphibiens.

\* \* \* \* \*

**Assessment of municipal effluent on endocrine disruption, immune function and resistance in rainbow trout**

Collaborateur interne : Michel Fournier

Collaborateurs externes : D. Marcogliese, Centre St-Laurent

Nous avons démontré que les poissons dans le Saint-Laurent près de l'Île de Montréal sont exposés à des xénoestrogènes, en particulier les poissons en aval des effluents municipaux. L'objectif de ce projet est de déterminer les conséquences de cette exposition sur le système endocrinien et immunitaire des poissons, et d'identifier les mécanismes physiologiques et biochimiques responsables pour une telle modulation.

\* \* \* \* \*

**Étalement du frai chez l'omble chevalier**

Responsable du projet : Céline Audet, Institut des sciences de la mer, UQAR

Collaborateur externe : Joël de la Noüe, Université Laval

L'étalement du frai chez l'omble chevalier en modifiant la photopériode représenterait un avantage important pour les éleveurs. L'objectif de ce projet est de déterminer s'il est possible de modifier la période de frai de l'omble chevalier et de déterminer si cela entraîne des conséquences néfastes sur la qualité des gamètes et de la croissance de ces poissons.

\* \* \* \* \*

**Claude DANIEL**

**Contribution des voies d'alloréactivité directe et indirecte aux antigènes de classe II du CMH dans le processus de rejet de greffes.**

La reconnaissance d'antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) hétérologues par les lymphocytes T, phénomène appelé alloréactivité, est essentielle à l'initiation de la réponse immunitaire responsable du rejet de greffes lors de transplantations. L'alloréactivité indirecte correspond à la voie classique de présentation d'antigène. La molécule du CMH allogénique est dégradée et les peptides de cette molécule sont présentés aux lymphocytes T du receveur dans un contexte autologue (restriction au soi). L'alloréactivité directe, quant à elle, correspond à la reconnaissance directe de la molécule du CMH allogénique par les lymphocytes T du receveur.

De nombreuses études ont démontré l'importance de l'alloréactivité directe dans le processus de rejet aigu. Cependant, l'étude du rôle de la voie d'alloréactivité indirecte dans le processus de rejet a été longtemps négligée. Des travaux récents suggèrent que cette dernière serait tout aussi importante, en particulier au niveau du rejet chronique sur lequel les immunosuppresseurs utilisés cliniquement ont peu d'effet.

Notre programme de recherche vise à déterminer *in vivo* les mécanismes d'activation des voies d'alloréactivité directe et indirecte et leurs contributions dans le rejet de greffes aigu et chronique. Nous avons établi un modèle d'étude de l'alloréactivité chez la souris en démontrant qu'un clone T CD4+, restreint par l'antigène H-2 I-Ek et spécifique pour un peptide de l'hémoglobine (Hb), est également alloréactif contre l'antigène H-2 I-Ep. D'un point de vue moléculaire, la réactivité normale de ce clone contre l'épitope Hb présenté dans un contexte du soi (I-Ek) est analogue à une réaction d'alloréactivité indirecte.

En collaboration avec le Dr Paul Allen (Washington University), nous utiliserons un système de souris transgéniques pour analyser les mécanismes d'alloréactivité directe (I-Ep) et indirecte (peptide Hb/I-Ek) aux antigènes de classe II due à une même cellule T. Des croisements entre les différentes lignées de souris utilisées permettront d'étudier le rôle de chaque mécanisme, de façon individuelle ou combinée. Nous évaluerons également l'effet de peptides antagonistes de l'alloréactivité directe ou indirecte sur le rejet de greffes. Finalement, ces études seront effectuées autant dans un contexte d'analyse de la réponse de rejet aigu que celle de rejet chronique, qui demeure encore aujourd'hui un des principaux problèmes reliés à la transplantation d'organes.

\* \* \* \* \*

### **Laboratoire d'histocompatibilité**

Ce laboratoire, créé il y a 25 ans, assure, au sein d'un réseau de trois laboratoires appelé Québec-Transplant, le service de typage immunologique des tissus, en vue d'établir la compatibilité entre donneurs et patients en attente d'une greffe d'organe. Ce service est disponible 24 heures sur 24. Les tests sont effectués pour les greffes de rein, de cœur, de cornée, de poumon et de pancréas. Divers tests de typage moléculaire à la fine pointe ont été récemment ajoutés aux tests sérologiques classiques.

\* \* \* \* \*

**François DENIS**

### **Établissement d'un laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire pour l'étude de l'apoptose dans le cancer, les maladies auto-immunes et infectieuses**

Subvention d'équipements pour l'établissement de ce laboratoire.

\* \* \* \* \*

### **Role of specific cellular immunity, host factors and viral escape on the outcome of primary HIV-1 infection**

Responsable du projet : Rafick-Pierre Sékaly, Institut de recherches cliniques de Montréal

Collaborateurs externes : Ursula Utz, NIAIDS, NIH, Bethesda, Maryland

Eric Cohen, Université de Montréal

Étude des mécanismes moléculaires de l'apoptose

\* \* \* \* \*

**Albert DESCOTEAUX**

### **Macrophage PKC-alpha in the phagocytosis and control of intracellular parasites**

Le macrophage joue un rôle important dans la réponse immunitaire grâce à son potentiel anti-microbien et anti-tumoral et à sa capacité à stimuler l'activité des lymphocytes T. Ces fonctions du macrophage ne sont pas constitutives, étant plutôt acquises (activation) en présence de molécules activatrices, telles des cytokines ou des molécules d'origine microbienne. En se liant à un récepteur à la surface d'un macrophage au repos, ces molécules activatrices stimulent des cascades biochimiques spécifiques, aussi appelées voies de signalisation intracellulaires, qui sont requises pour l'expression de gènes et la synthèse protéique. Cette série d'événements intracellulaires culmine en l'acquisition de phénotypes

permettant au macrophage de jouer son rôle dans la réponse immunitaire. L'objectif à long terme de mon programme de recherche est une meilleure compréhension, au niveau moléculaire, des mécanismes d'activation du macrophage. Cette connaissance est un pré-requis essentiel pour le développement de nouvelles approches pharmacologiques basées sur la manipulation sélective des voies de signalisation intracellulaires du macrophage afin de stimuler le système immunitaire.

Pour l'étude des voies de signalisation intracellulaires impliquées dans l'activation du macrophage, nous avons choisi de concentrer nos efforts sur le rôle d'une famille de sérine/thréonine kinases, appelée *protein kinase C* (PKC). On sait que les PKC en général jouent un rôle clé dans la signalisation intracellulaire et la régulation de l'expression génique. Un de nos objectifs consiste à déterminer le rôle précis que jouent les différents membres de la famille des PKC dans (i) la réponse macrophage à des molécules d'origine microbienne et (ii) la phagocytose.

Nous nous intéressons aussi à l'interaction, au niveau moléculaire, entre le parasite *Leishmania* et le macrophage. Bien que l'intérieur d'un macrophage semble à prime abord un milieu très inhospitalier, de nombreux microbes (incluant virus, bactéries et protozoaires) ont choisi d'y élire résidence avec succès. Évidemment, ces microbes ont dû développer des stratégies leur permettant de déjouer ou manipuler la réponse immunitaire de l'hôte. Une de ces stratégies consiste à moduler en leur faveur les voies de signalisation intracellulaires du macrophage. Puisque le parasite *Leishmania* interfère avec les PKC et l'activation du macrophage, l'étude des mécanismes sous-jacents nous permettra de mieux comprendre la régulation des fonctions du macrophage.

Dans le macrophage, *Leishmania* se multiplie à l'intérieur d'une vacuole appelée phagolysosome. En utilisant des mutants de virulence génétiquement définis, nous avons observé que *Leishmania* possède la capacité de moduler la biogenèse de sa vacuole lors de l'établissement de l'infection. Nous prévoyons que la détermination de la composition moléculaire des vacuoles induites par des mutants de virulence contribuera à élucider et comprendre des problèmes fondamentaux de pathogenèse microbienne.

\* \* \* \* \*

### **Mécanismes immunitaires de la résistance aux cancers et aux infections et du rejet des greffes d'organes**

Collaborateurs internes : Mathieu Cellier  
Claude Daniel  
Pascale Duplay

Subvention d'équipements pour l'établissement de laboratoires étudiant ces mécanismes.

\* \* \* \* \*

**Pascale DUPLAY**

## **Rôle de la tyrosine phosphatase CD45 dans l'activation des lymphocytes T**

La reconnaissance d'un antigène, présenté par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface d'une cellule présentatrice de l'antigène, est la fonction majeure des lymphocytes T. Selon l'état d'activation ou de maturation du lymphocyte T, cette reconnaissance mène à différentes réponses biologiques telles la prolifération, la sécrétion de cytokines, l'inactivation fonctionnelle (anergie) ou encore l'apoptose. Un même récepteur, le récepteur à l'antigène des lymphocytes T (ou TcR), est à l'origine de cette variété de réponses. L'interaction TcR-antigène/CMH mène dans tous les cas, et en quelques secondes, à la phosphorylation, sur leurs résidus tyrosine, de protéines membranaires ou cytoplasmiques, activant ainsi différentes cascades de signalisation.

L'importance des phénomènes de phosphorylation dans l'activation des lymphocytes T est clairement établie. Cependant, l'induction de phosphotyrosines suite à l'engagement du TcR est un phénomène transitoire, montrant que des phosphatases seraient impliquées dans le retour à l'état basal. Cet aspect de la régulation de la phosphorylation est encore mal connu. Outre cet effet "inhibiteur", les tyrosines phosphatases jouent aussi un rôle activateur, dans la mesure où elles peuvent déphosphoryler des sites régulateurs négatifs. C'est le cas par exemple de la phosphatase CD45, la mieux caractérisée, et qui joue un rôle prépondérant dans l'efficacité du signal par le TcR. Ce projet a pour but de clarifier le mécanisme d'action d'une tyrosine phosphatase cruciale dans la signalisation par le TcR : CD45.

L'un des mécanismes d'action bien connu de CD45 dans l'amplification du signal par le TcR est de déphosphoryler un résidu tyrosine C-terminal sur Lck ou Fyn, ayant pour conséquence d'activer ces kinases. Outre son rôle dans l'activation des kinases de la famille *src*, divers éléments suggèrent que CD45 puisse exercer son rôle d'amplificateur du signal du TcR par d'autres mécanismes. Nous avons récemment montré que dans des cellules T Jurkat CD45<sup>-/-</sup>, le fait d'exprimer la kinase Lck de manière constitutivement active (se passant donc de l'étape d'activation par CD45) ne suffisait pas à restaurer complètement le signal par le TcR. D'autre part, il a été montré que, dans des cellules Jurkat, la dimérisation de CD45 (induite par l'addition d'EGF à des cellules exprimant une chimère EGFR/CD45) abolissait l'influx calcique initié par l'oligomérisation du TcR. Ceci indique que CD45 est aussi nécessaire dans une phase plus tardive de la réponse. CD45 pourrait donc jouer un rôle en aval de l'activation de Lck, comme par exemple celui de molécule adaptatrice, recrutant des molécules importantes dans la transmission du signal du TcR. Ce rôle de molécule adaptatrice pourrait être couplé à son activité enzymatique, assurant ainsi la déphosphorylation de nouveaux substrats, différents des kinases de la famille *src*. A l'opposé, l'activité adaptatrice de CD45 pourrait être complètement indépendante de son activité enzymatique. Ce projet s'attachera donc à :

- 1- Mieux définir comment CD45 participe aux cascades de signalisation induites par stimulation du TcR, et ce en aval des kinases de la famille *src*.

- 2- Déterminer l'importance de chacun des domaines de la molécule CD45 et de son activité enzymatique dans cette fonction "adaptatrice".
- 3- Identifier de nouvelles molécules se liant à CD45, par des approches biochimiques et génétiques, et évaluer leur rôle dans la transmission du signal initié par le TcR.

\* \* \* \* \*

### **Rôle des récepteurs Ly-49 et de la molécule DAP-12 dans la transduction des signaux**

Collaborateur interne : Suzanne Lemieux

Une nouvelle famille de récepteurs inhibiteurs, les récepteurs à ITIM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif*), a été récemment identifiée. Ces récepteurs possèdent dans leur portion intracytoplasmique un ou plusieurs motifs possédant une tyrosine dont la séquence consensus est la suivante: [(I/L/V)YXXX(L/V)]. Les récepteurs à ITIM sont présents à la surface de différentes cellules hématopoïétiques (cellules B, T, NK, mastocytes et macrophages) et transmettent des signaux qui régulent négativement l'activation cellulaire. De façon surprenante, il existe pour tous ces récepteurs inhibiteurs, des formes activatrices très homologues dans leurs domaines extracytoplasmiques mais ne possédant pas d'ITIM dans leurs domaines intracytoplasmiques. Les règles gouvernant l'expression des isoformes inhibitrices ou activatrices n'ont pas encore été élucidées. La fonction de ces isoformes dépend vraisemblablement de leur co-association avec d'autres molécules.

Les récepteurs Ly-49 appartiennent à cette famille de récepteurs à ITIM. Ils sont exprimés dans les cellules NK et dans les cellules T NK1+. Neuf membres de la famille ont été identifiés (Ly-49A-I). Chez la souris, ce sont les seuls récepteurs capables de lier les molécules du CMH I qui ont été caractérisées fonctionnellement jusqu'à présent. Le pontage des récepteurs Ly-49 peut délivrer un signal négatif et/ou un signal positif à la cellule NK, selon le récepteur Ly-49 considéré. Bien que très homologues, les neuf membres de la famille Ly-49 possèdent des séquences uniques : la présence d'un acide aminé chargé positivement dans le domaine transmembranaire n'est observée que pour certains membres de la famille Ly-49 et le nombre de sites de phosphorylation sur tyrosine présent dans la partie intracytoplasmique varie de zéro à deux selon le récepteur Ly-49 considéré.

Récemment, DAP-12, une molécule capable d'interagir avec un récepteur d'activation des cellules NK a été identifiée chez l'homme. Cet homodimère s'associe de façon non covalente par l'intermédiaire d'un résidu chargé négativement présent dans sa partie transmembranaire. L'homologue murin a été cloné et son association avec les récepteurs Ly-49D et Ly-49H a été rapportée. Par contre son association avec Ly-49C, récepteur possédant une charge positive dans sa portion transmembranaire, n'a pas été étudiée. De plus, très peu d'informations sont disponibles sur les mécanismes par lesquels DAP-12 transmet à la cellule un signal d'activation.

Nous nous proposons donc : d'identifier les molécules qui interagissent avec un récepteur Ly-49 donné et analyser l'influence de la phosphorylation sur tyrosine sur ces interactions; de déterminer la contribution respective des domaines cytoplasmique et transmembranaire de

Ly-49 dans la réponse de la cellule; d'étudier le rôle de DAP-12 dans la transduction des signaux.

\* \* \* \* \*

### **Rôle de la tyrosine phosphatase TC-PTP dans l'activation et le développement des cellules T**

Collaborateur externe : Michel Tremblay, Université McGill

La protéine tyrosine phosphatase, T cell-PTP ou TC-PTP, est exprimée dans la majorité des tissus. Cependant, cette phosphatase est retrouvée en quantité plus importante dans les lymphocytes, ce qui suggère que cette phosphatase pourrait jouer un rôle important dans la fonction des lymphocytes. Le Dr Michel Tremblay a récemment montré que des souris déficientes pour l'expression de TC-PTP (souris TC-PTP<sup>-/-</sup>) présentaient des défauts importants dans la lymphopoïèse des cellules B et l'érythropoïèse. Chez ces souris, par contre, le développement des macrophages et des cellules T paraît normal. L'inactivation de TC-PTP touche aussi de façon importante les fonctions des lymphocytes T et B puisque des cellules spléniques TC-PTP<sup>-/-</sup> ne répondent plus *in vitro* à des mitogènes. Il est donc important d'examiner le rôle de TC-PTP dans l'activation des lymphocytes. Ces souris représentent un modèle de choix pour étudier ce point. En collaboration avec Michel Tremblay, nous avons entrepris d'étudier la participation de TC-PTP dans la fonction et la signalisation des lymphocytes T et des thymocytes. Ce projet s'attache à : étudier la participation de TC-PTP aux cascades de signalisation induites par stimulation du TcR et définir l'étape à laquelle cette phosphatase joue un rôle et à analyser l'importance de cette phosphatase au cours de la maturation des thymocytes.

\* \* \* \* \*

**Alain FOURNIER**

### **Synthèse et caractérisation biologique des récepteurs de l'endothéline au moyen d'analogues synthétiques**

Ce projet de recherche a pour but d'élucider les exigences structurales des récepteurs de l'endothéline (ET) et d'établir le mécanisme d'action de ce peptide dans le contrôle du système cardio-vasculaire. Nous comptons donc au cours des prochaines années poursuivre une étude de structure-activité afin de développer des analogues spécifiques à chacun des sous-types de récepteur de l'endothéline. Nous nous proposons aussi de mettre au point des inhibiteurs de l'enzyme de conversion du précurseur de ET. Ces dérivés peptidiques seront aussi utilisés pour l'assemblage d'une matrice d'affinité pour l'isolation de l'enzyme de conversion. Finalement, nous évaluerons au moyen de bioessais spécifiques, les effets biologiques et le mécanisme d'action de ET dans la modulation du tonus vasculaire.

\* \* \* \* \*

---

**Michel FOURNIER**

**Immunotoxicologie de l'environnement**

Collaborateurs internes : Jacques Bernier  
Pauline Brouseau  
Daniel Cyr  
Édouard Kouassi

Un pesticide peut, par diverses voies, intoxiquer un organisme et ainsi diminuer son système immunitaire et ses mécanismes de résistance; celui-ci peut alors devenir plus susceptible à des infections. Nous avons élaboré un projet dans le but d'étudier cette question de plus en plus cruciale. Il s'agit tout d'abord d'évaluer les effets de toxiques modèles sur la plupart des composantes du système immunitaire. Les substances étudiées appartiennent aux pesticides de l'environnement ou xénobiotiques, à savoir : les insecticides (organochlorés, organophosphorés et carbamates), les herbicides et les métaux lourds (particulièrement le cadmium et le mercure). Le premier volet des recherches consiste à étudier le potentiel immunotoxique de ces composés dans des modèles murins, afin de mettre en évidence des marqueurs de toxicité applicables à la faune ou à l'humain.

Le deuxième volet de ces travaux se situe sur le plan de la vérification des données obtenues au laboratoire, chez des espèces de terrain dans les conditions naturelles d'exposition. Ainsi, en collaboration avec des chercheurs du TOXEN et d'autres institutions (Réseau canadien des centres de toxicologie, Ministères provinciaux et fédéraux, INRA, US EPA, Fonds mondial pour la nature, etc.), nous poursuivons des travaux touchant plusieurs espèces fauniques. Ainsi, nous vérifions la compétence immunitaire de différentes espèces exposées à des toxiques soit dans des situations contrôlées (vison, canard morillon, omble chevalier, ver de terre, etc.) soit directement dans la nature (phoque commun, béluga, balbuzard). Pour plusieurs espèces les résultats de terrain peuvent être confirmés avec des expositions *in vitro* (myes, choquemort, etc.). Cette dernière approche nous permet d'ailleurs d'évaluer les mécanismes d'actions des contaminants de l'environnement. Nous collaborons de plus à plusieurs grands projets internationaux (ours polaire dans l'Arctique, béluga dans l'Arctique et le St-Laurent, populations d'alligators et de tortues en Floride).

Pour l'humain nous nous intéressons plus particulièrement aux effets sur la santé de l'exposition aux aliments contaminés. Ces travaux s'appliquent principalement aux humains consommant des produits de la chasse ou de la pêche, ou dont les sources alimentaires dépendent en très grande partie de la nature.

\* \* \* \* \*

**Réseau en santé environnementale**

Responsable du projet : Peter Campbell, INRS-Eau

Collaboration à l'intérieur du réseau UQ sur la problématique de la santé environnementale.

\* \* \* \* \*

**Toxicité des modulateurs endocriniens**

Collaborateurs internes : Pauline Brousseau

Daniel Cyr

Collaborateur externe : Philip Spear, Université du Québec à Montréal

Synthèse des connaissances sur les substances ayant un potentiel de modulation endocrinien dans le but de revoir les critères de qualité des eaux de surface.

\* \* \* \* \*

**Field assessment of immune system in trout naturally exposed to different levels of mercury**

Collaborateur interne : Daniel Cyr

Collaborateur externe : L. Lockhard, Freshwater Institute

Étude de la compétence immunitaire de truites naturellement exposées à divers niveaux de mercure.

\* \* \* \* \*

**Effets d'effluents municipaux sur la physiologie du poisson**

Responsable du projet : Daniel Cyr

Collaborateur externe : D. Marcogliese, Centre St-Laurent

Détermination des effets d'effluents municipaux sur la santé de poissons du fleuve St-Laurent.

\* \* \* \* \*

**Markers of halogen toxicity in St. Lawrence beluga whales**

Collaborateurs externes : T. Colborn, World Wildlife Fund

P. Béland, Institut National d'Écotoxicologie du St-Laurent

H. Dubeau, Université du Québec à Montréal

Évaluation de la compétence immunitaire de bélugas exposés à divers contaminants.

\* \* \* \* \*

**Immunotoxicité et génotoxicité de mélanges de contaminants**

Collaborateurs internes : Pauline Brousseau

Edouard Potworowski

Collaborateurs externes : Francine Denizeau, Université du Québec à Montréal

Charles Brochu, Ministère de l'Environnement et de la Faune

Étude du potentiel génotoxique et immunotoxique de mélanges de contaminants représentatifs de la contamination de poissons des Grands-Lacs et du St-Laurent dans le but de déterminer les risques à la santé humaine liés à la consommation de ces poissons.

\* \* \* \* \*

**Validation of an amphibian model to assess the effects of POPs on amphibian physiology**

Collaborateurs internes : Pauline Brousseau

Daniel Cyr

Collaborateurs externes : D. Marcogliese, Centre St-Laurent

S. Ruby, Université Concordia

Détermination de l'effet de l'exposition à des contaminants toxiques persistants sur la santé d'amphibiens.

\* \* \* \* \*

**Immunotoxicity of metals**

Collaborateurs internes : Jacques Bernier

Édouard Kouassi

Étude de la sensibilité de cellules immunitaires humaines exposées à des niveaux de métaux lourds tels que retrouvés dans le plasma humain de diverses populations.

\* \* \* \* \*

**FTOC as organ assay for endocrine disruptors**

Collaborateurs internes : Jacques Bernier

Daniel Cyr

Edouard Potworowski

Développement et validation de la méthode de culture de thymus embryonnaire comme bioessai pour la détermination du potentiel de modulation endocrinien de contaminants de l'environnement.

\* \* \* \* \*

**Denis GIRARD**

### **Interactions interleukine-15 et neutrophiles**

Ce projet vise essentiellement à élucider par quels mécanismes cette cytokine peut influencer la physiologie cellulaire du neutrophile afin d'en expliquer son rôle dans l'inflammation.

\* \* \* \* \*

### **Interactions xénobiotiques et systèmes physiologiques**

Collaborateurs internes : Jacques Bernier  
Daniel Cyr  
Édouard Kouassi

Il s'agit d'un projet visant à mieux comprendre comment les contaminants environnementaux peuvent altérer différents systèmes physiologiques tels, endocrinien, immunitaire, etc.

\* \* \* \* \*

### **Immunotoxicologie et neutrophiles**

Il s'agit d'un projet visant à mieux comprendre comment les contaminants environnementaux peuvent altérer les réponses cellulaires des neutrophiles.

\* \* \* \* \*

### **Le toxaphène dans l'écosystème marin du St-Laurent : état de la contamination écotoxicologie et santé humaine**

Collaborateurs externes : Catherine Couillard, Institut Maurice Lamontagne  
Jean-Pierre Gagné, Université du Québec à Rimouski  
Michel Lebeuf, Institut Maurice Lamontagne  
Charles J. Roberge, Association du Cancer de l'Est du Québec  
Gary Stern, Ministère des Pêches et Océans

Ma participation dans ce projet est d'étudier l'interaction entre le polluant « toxaphène » et les neutrophiles.

\* \* \* \* \*

### **Le toxaphène dans l'écosystème marin du St-Laurent : état de la contamination, écotoxicologie et santé humaine. Volet 4 : effets du toxaphène sur la réponse immunitaire humaine**

Collaborateur externe : Charles J. Roberge, Association du Cancer de l'Est du Québec

Ma participation dans ce projet est d'étudier l'interaction entre un polluant, le toxaphène, et les neutrophiles.

\* \* \* \* \*

**Mark GOLDBERG**

### **Cancer du sein**

Collaborateurs externes : Nancy Mayo, Université McGill  
John Vena, SUNY, Buffalo, NY

Je participe à trois études. La première, pour laquelle je suis le chercheur principal, est une étude cas témoins. Le but principal de cette étude est de déterminer s'il y a des expositions chimiques et physiques dans le milieu professionnel qui sont associées au cancer du sein chez les femmes postménopausées. À ce jour, environ 1,300 sujets ont été recrutés dans l'étude. La première phase du travail a consisté en une collecte de données et elle a pris fin en juin 1998. La deuxième phase du projet est en cours et consiste à compléter l'encodage des expositions et les analyses statistiques.

La deuxième étude est menée en collaboration avec le Professeur Nancy Mayo (chercheur principal) de l'Université McGill. L'objectif de ce projet est de déterminer la distribution du temps alloué aux différentes procédures et traitements pour le cancer du sein dans la province de Québec entre 1979 et 1999. Il nous est possible d'étudier les tendances séculaires ainsi que les variations du temps d'attente dans la province. Ce projet est important puisqu'il vise à s'assurer que les services nécessaires aux femmes atteintes soient rendus dans un délai raisonnable. Évidemment, ce projet est particulièrement pertinent étant donné le climat de coupures importantes imposées par le système de santé.

La troisième étude sera menée en collaboration avec le professeur John Vena de SUNY, Buffalo, New York. Les objectifs sont les mêmes que ceux de l'étude de Montréal, sauf que cette étude comprend des femmes préménopausées et postménopausées. Nous utilisons des données obtenues dans le cadre d'une étude cas témoins déjà complétée à Buffalo. La démarche de cette étude consiste à faire la traduction des descriptions d'emplois au niveau des expositions (par notre équipe d'hygiénistes industriels et de chimistes) et de faire les analyses statistiques. Le projet a débuté en octobre 1998.

\* \* \* \* \*

### **Pollution de l'air**

Collaborateur externe : John C. Bailar III, Université de Chicago

J'ai deux vastes études en cours. L'objectif de ce projet, pour lequel je suis le co-chercheur principal avec le Professeur John C Bailar III, Université Chicago, est de déterminer s'il y a

des sous-groupes dans la population générale qui sont susceptibles de développer des problèmes de santé à court terme à cause de la pollution de l'air.

L'autre projet, commencé en 1998, est extrêmement important pour la santé publique puisque les standards de qualité de l'air sont basés principalement sur les résultats de ces deux études. Le but de ce projet est de déterminer si les analyses qui étaient déjà publiées par les auteurs originaux sont exactes (l'étape de vérification) et de développer de nouvelles analyses pour mieux comprendre les associations. Ce projet est administré par l'Université d'Ottawa. Nous envisageons que le projet durera entre trois et cinq ans.

\* \* \* \* \*

**Claude HAMELIN**

### **Étude génétique du cytomégalo virus humain**

Collaborateurs internes : Peter Tijssen, INRS-Institut Armand-Frappier - Microbiologie et Biotechnologie  
François Shareck, INRS-Institut Armand-Frappier - Microbiologie et Biotechnologie

Trois mutants de température du cytomégalo virus humain (HCMV ts), affectés au niveau de la synthèse d'une protéine précoce-immédiate (IE), ont été isolés et étudiés dans notre laboratoire. Les mutants ts446 et ts504 sont déficients dans la production de certaines isoformes des protéines IE1 et IE2, essentielles à la réplication virale. Le mutant ts504 produit, en outre, une protéine aberrante de 150 kDa; alors que le mutant ts486 ne produit aucune protéine IE fonctionnelle. Des expériences de sauvetage de marqueurs nous ont permis de situer les trois mutations sur le fragment *Hind* III-E de l'ADN HCMV qui contient, entre autres, le bloc complet des gènes IE majeurs (IE1/2, IE3 et IE4) et leur promoteur. En sous-clonant et séquençant cette région de l'ADN viral, tant sauvage que mutante, nous avons pu déterminer la position exacte et connaître la nature précise de chacune des mutations. L'expression des protéines précoces-immédiates du HCMV étant liée au degré de différenciation de la cellule hôte, nous avons alors vérifié par hybridation de type Northern et immunobuvardage de type Western l'expression de ces protéines par les souches mutantes dans des lignées cellulaires avec différents degrés de différenciation (Caco-2, IAFP-1, AV3, THP-1 et U-937), en présence ou non d'esters de phorbol. Les résultats obtenus montrent une expression aberrante de certaines de ces protéines à température restrictive, variant selon la lignée cellulaire utilisée et résultant probablement de l'accumulation de ces protéines non fonctionnelles, normalement autorégulatrices. Ces mêmes résultats font également apparaître l'épissage différentiel du gène IE1/2 comme étant un facteur décisif dans la permissivité de la cellule. De telles découvertes sont attribuables au fait que les souches HCMV ts (que nous sommes les seuls à posséder) nous permettent d'étudier la synthèse et les fonctions des protéines précoces-immédiates lors de l'infection en prenant le virus dans son ensemble, plutôt qu'en utilisant certains gènes et promoteurs séparément comme dans la plupart des travaux actuels. Ces souches mutantes pourraient également s'avérer fort utiles dans l'étude de la latence et de la réactivation du HCMV, une fonction très méconnue en dépit de sa grande importance médicale.

**Activités antimicrobiennes et anticancéreuses**

Responsable du projet : Pierre Marsot, INRS-Océanologie  
Collaborateurs externes : Abdelilah Benosman, UQAR  
Jean-Pierre Gagné, UQAR  
Michel Morissette, INRS-Océanologie  
Charles Roberge, Association du Cancer de l'Est du Québec

Cinq souches phytoplanctoniques de l'estuaire du St-Laurent ont été isolées, identifiées et reproduites en cultures monospécifiques volumineuses *in vitro*. Il s'agit des espèces *Phaeodactylum tricornutum*, *Chlorella oocystis*, *Dunaliella salina*, *Nitzschia rosenstockii* et *Chlamydomonas palla*. La biomasse algale a été fractionnée selon les caractéristiques chimiques déterminées par la polarité des solvants. Les solvants ont été utilisés par ordre croissant de polarité : hexane, éther diéthylique, dichlorométhane, méthanol et eau. Une aliquote des cinq fractions subissant un traitement supplémentaire pour en retirer les fractions acides, basiques et neutres. Les vingt-deux sous-fractions obtenues pour chaque espèce d'algues ont fait l'objet d'essais antibactérien, antiviral et anticancéreux. Les microalgues ont toutes démontré des activités antibactériennes, antivirales et anticancéreuses à partir de l'une ou l'autre de leurs fractions. La diatomé *Phaeodactylum tricornutum* et la chlorophycée *Chlorella oocystis* ont fourni le plus grand nombre d'extraits actifs contre les bactéries *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella choleraesuis* et *Streptococcus aureus*. Les trois autres espèces d'algues ont été actives principalement contre *Bacillus subtilis*. Cette dernière bactérie s'est avérée la plus sensible vis-à-vis l'ensemble des extraits de microalgues. Par contre, aucun des extraits testés n'a affecté la croissance de *Escherichia coli*. Les activités antivirales des extraits d'algues visaient principalement les virus à ADN (Vaccin et HSV-1). C'est le cas des extraits obtenus de *Nitzschia rosenstockii* et de *Chlorella oocystis* affectant uniquement les virus à ADN et à ARN (Polio-2 et RSV). Toutes les souches d'algues ont montré des activités contre l'une ou l'autre des lignées de cellules cancéreuses (HeLa, Hep-2, Caco-2 et Raji). Une spécificité d'action, après 24 h ou 48 h d'incubation, a été observée à partir d'extraits de *Dunaliella salina* contre les cellules épithéliales HeLa, des extraits de *Chlorella oocystis* contre les cellules épithéliales Caco-2 et lymphoblastiques Raji; des extraits de *Phaeodactylum tricornutum* contre les cellules Raji, et des extraits de *Chlamydomonas palla* et de *Nitzschia rosenstockii* contre les cellules HeLa. Les résultats obtenus montrent clairement tout le potentiel des microalgues comme sources de substances bioactives d'intérêt médical. Ce projet de recherche était de taille en examinant simultanément les propriétés antibactériennes, antivirales et anticancéreuse d'une grande variété d'extraits chimiques en provenance de cinq espèces d'algues nouvellement isolées et produites à haute échelle.

\* \* \* \* \*

**Édouard KOUASSI**

**Caractérisation pharmacologique du récepteur 5-HT1A de la sérotonine sur les lymphocytes**

Collaborateurs externes : Paul Albert, Institut de recherche en neurosciences, Ottawa  
Elliot Drobetsky, Centre de recherche Guy-Bernier, Hôpital  
Maisonneuve-Rosemont

Nous avons montré que les lymphocytes T et B expriment l'ARNm et la protéine du récepteur 5-HT1A, et que ceux-ci sont augmentés dans les cellules activées. Ces résultats permettent de mieux connaître les bases moléculaires de l'action de la sérotonine sur les cellules du système immunitaire.

\* \* \* \* \*

**Altérations neuroimmunologiques lors de l'ischémie cérébrale aiguë chez le rat**

Collaborateurs externes : Patrick Du Souich, Université de Montréal  
Jeanne Teitelbaum, Centre de recherche Guy-Bernier, Hôpital  
Maisonneuve-Rosemont

Nous avons mis au point un modèle d'ischémie cérébrale aiguë chez le rat pour étudier les altérations neuroimmunologiques induites par les accidents vasculaires cérébraux, et pour mieux comprendre les relations entre le cerveau et l'immunité.

\* \* \* \* \*

**Immunotoxicité du mercure**

Collaborateur interne : Denis Girard

Nous avons montré que le mercure accélère l'apoptose et la nécrose des neutrophiles humains.

\* \* \* \* \*

**Identification de substances toxiques de l'environnement et analyse de leurs mécanismes d'action sur le système immunitaire**

Collaborateur interne : Michel Fournier  
Collaborateur externe : Doudou Ba, Université Cheikh Anta Diop de Dakar  
Jean-Pierre Revillard, Université Lyon 1.

Nous avons commencé un projet de coopération internationale pour déterminer les niveaux d'exposition aux toxiques d'environnement au Sénégal, et leurs effets sur le système immunitaire

\* \* \* \* \*

---

## Mécanismes de stimulation du métabolisme oxydatif des neutrophiles par les endotoxines bactériennes

Nous avons montré que les mécanismes de stimulation de la production du peroxyde d'hydrogène par le lipide A (composante active des endotoxines bactériennes) impliquent l'activation des protéines tyrosines kinases et des protéines kinases C, mais non la mobilisation du calcium intracellulaire.

\* \* \* \* \*

### Augmentation du métabolisme oxydatif des neutrophiles par le GM-CSF *in vivo*

Collaborateur externe : Denis-Claude Roy, Centre de recherche Guy-Bernier, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

L'administration *in vivo* du facteur de croissance des granulocytes et des macrophages (GM-CSF) entraîne une augmentation du métabolisme oxydatif des neutrophiles en réponse aux endotoxines bactériennes. Cet effet peut contribuer à la prévention des infections bactériennes chez les patients recevant une chimiothérapie intensive et une greffe de moelle osseuse autologue.

\* \* \* \* \*

**Suzanne LEMIEUX**

### Les récepteurs fonctionnels des cellules NK

Les cellules NK (*Natural Killer*) sont des leucocytes impliqués dans la résistance contre le cancer et les maladies infectieuses ainsi que dans le rejet des greffes de moelle osseuse. L'activité cytotoxique de ces cellules est contrôlée par deux types de récepteurs transmembranaires à activité antagoniste. Certains de ces récepteurs se lient à des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Alors que les lymphocytes T cytotoxiques sont activés par la reconnaissance du non-soi, l'activité cytotoxique des cellules NK est au contraire tenue en échec par la reconnaissance d'antigènes du soi. La réduction de l'expression des antigènes du CMH ou leur modification, par exemple lors d'infections virales ou de la croissance d'une tumeur, supprimerait l'interaction des récepteurs d'inhibition avec leurs ligands naturels et rendrait alors les cellules sensibles à l'activité NK. Chez la souris, une dizaine de récepteurs appartenant à une même famille de protéines appelées Ly-49 ont été identifiés. Certains de ceux-ci ont été caractérisés comme étant des récepteurs d'inhibition, d'autres comme des récepteurs d'activation mais l'activité fonctionnelle d'un grand nombre d'entre eux est encore totalement inconnue faute de réactifs appropriés pour les étudier. Le fait qu'il s'agisse de molécules très homologues complique la sélection d'anticorps qui soient spécifiques d'un seul récepteur.

Nous utilisons présentement une banque de phages recombinants exprimant des peptides caractéristiques de divers récepteurs comme mode de criblage pour la sélection de nouveaux réactifs. Nous nous intéressons également au rôle des cellules exprimant des récepteurs Ly-49 particuliers dans le contrôle d'infections virales. Enfin, à l'aide d'anticorps anti-Ly-49C que nous avons produits, nous étudions les signaux engendrés par l'engagement de ce récepteur et les conditions qui modulent ses propriétés. Comme Ly-49C est un récepteur qui se lie à un grand nombre de ligands, nous croyons que la nature des signaux qu'il peut transmettre peut varier selon la molécule à laquelle il se lie.

\* \* \* \* \*

**Daniel OTH**

### **Influence de l'irradiation interne et externe du mâle sur le taux de leucémie dans la descendance**

Des souris mâles de la lignée N5 ont été irradiés de façon externe (exposition aux rayons X) ou interne (injection de tritium) et les taux de leucémies, ainsi que l'expression de deux cytokines impliquées dans l'hématopoïèse, ont été étudiés dans la descendance. Les résultats, publiés en 1998, montrent certes un certain effet de ces irradiations paternelles, mais cependant peu inquiétant par son amplitude et sa fréquence, pour la santé humaine.

\* \* \* \* \*

### **Production des cytokines inflammatoires IL-1 $\beta$ et IL-6 au cours de l'infarctus expérimental chez le rat**

Collaborateur externe : Albert Adam, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

Une cinquantaine d'échantillons de muscle cardiaque de rats témoins, ou ayant été artificiellement soumis à un infarctus, nous ont été confiés par le Dr Adam. Nous y avons déterminé de façon semi-quantitative l'expression de gènes impliqués dans l'inflammation et l'apoptose (IL-1, TNF, IL-6), en fonction du statut pathologique des cœurs à partir desquels les échantillons avaient été prélevés.

\* \* \* \* \*

### **Influence du parvovirus bovin sur la production de cytokines inflammatoires par les monocytes et les macrophages alvéolaires de porcs**

Collaborateur interne: Serge Dea, INRS-Institut Armand-Frappier - Microbiologie et Biotechnologie

Des cellules sanguines, ainsi que des macrophages alvéolaires de porcs ont été exposés *in vitro* à deux souches de parvovirus vivants, ainsi qu'à différentes préparations témoins (virus inactivés, enveloppes vides, surnageants de cultures virales). L'expression de cytokines

impliquées dans l'inflammation (TNF, IL-1, IL-6, IL-10) a été étudiée par RT-PCR soit quantitatif, soit semi-quantitatif, soit par bioessai (TNF).

\* \* \* \* \*

### **Influence de bactéries et de produits bactériens retrouvés dans le yogourt, sur le système immunitaire**

Neuf souches de bactéries lactiques pouvant être ajoutées au yogourt, ainsi que des exopolysaccharides (EPS) sécrétés par une de ces souches, sont présentement étudiées *in vitro* quant à leurs capacités de stimuler des cytokines soit inflammatoires (TNF) soit « orienteuses » (IL-12) soit de type Th1 (IFN $\gamma$ ) soit de type Th2 (IL-4). Les cellules immunocompétentes utilisées viennent soit de la souris, soit de l'humain.

\* \* \* \* \*

### **Influence des bactéries et de produits bactériens retrouvés dans le yogourt, sur la susceptibilité à l'apoptose de tumeurs du colon humaines**

Les produits décrits dans le projet précédent sont étudiés quant à leur capacité de modifier le comportement de tumeurs du colon humain, en culture : expression de Fas (distinction entre forme membranaire et forme soluble) et de FasL, de p53, p21, production de TNF et d'IL-6.

\* \* \* \* \*

### **Développement d'un vaccin recombinant contre l'infection par le virus du syndrome reproducteur et respiratoire des porcs**

Collaborateur interne: Serge Dea, INRS-Institut Armand-Frappier – Microbiologie et Biotechnologie

Contribution à l'étude immunologique, dans le projet impliquant le virus porcin SRRP, avec les mêmes réactifs que pour le projet décrit plus haut, dans lequel était impliqué le parvovirus.

\* \* \* \* \*

**Edouard POTWOROWSKI**

### **Rôle de la medulla thymique**

Les lymphocytes T participent à la reconnaissance des substances étrangères et à leur élimination sélective de l'organisme. L'apprentissage de ces fonctions complexes se fait dans le thymus, au contact de cellules qui forment la trame (ou "stroma") du thymus.

Le but de ce projet est d'élucider les interactions lympho-stromales au niveau du thymus, tant en ce qui a trait aux molécules impliquées dans les échanges de signaux intercellulaires, qu'en ce qui touche les modifications cellulaires résultant de ces interactions.

Nos efforts sont focalisés sur les intervenants des interactions lympho-stromales au niveau de la médulla thymique. Nous testons le résultat de ces interactions au niveau de la maturation sélective et de la sortie des thymocytes. Ces travaux utilisent des techniques d'immunologie cellulaire et moléculaire telles que la cytométrie de flux, l'hybridation *in situ*, les souris transgéniques et le clonage moléculaire.

\* \* \* \* \*

### **Interactions cellulaires dans la leucomogénèse du thymus**

Ce projet vise à élucider d'une part les mécanismes sous-jacents au développement de lymphomes thymiques induits par irradiations, et d'autre part les modes de prévention de tels lymphomes. Nous avons récemment démontré que les cellules dendritiques du thymus pouvaient abroger le développement de lymphomes. Nos travaux focalisent sur les mécanismes sous-jacents à cette abrogation. Nous participons également aux travaux de l'équipe du professeur Yves St-Pierre sur les molécules régulatrices des métastases lymphomateuses.

\* \* \* \* \*

### **Effet des toxiques environnementaux sur le développement du système immunitaire**

Responsable du projet: Michel Fournier

Ces travaux font partie d'un projet d'équipe. Notre participation consiste à examiner au stade prénatal l'effet des toxiques sur le développement du thymus. Nous employons des cultures de thymus fœtaux pour ensuite examiner le développement des sous-populations de thymocytes par cytofluorométrie et l'architecture stromale par immunohistochimie.

\* \* \* \* \*

**Gilles SAUVÉ**

### **Développement d'agents anti-viraux et d'anti-inflammatoires**

Conception et synthèse de nouvelles molécules et leur évaluation biologique et structurale.

\* \* \* \* \*

**Jack SIEMIATYCKI**

### **Risques de cancer dus aux expositions professionnelles**

Notre équipe a entrepris un important projet de recherche, basé sur une approche innovatrice, visant à décrire les associations entre un grand nombre d'expositions professionnelles et divers types de cancer afin de déterminer si certaines de ces expositions étaient cancérigènes. Cette large enquête cas témoins à Montréal nous a valu la réputation de chef de file dans la méthodologie des enquêtes en épidémiologie environnementale. Nous avons complété l'analyse des facteurs de risques pour le cancer de la vessie, pour le cancer de la prostate, et pour le mélanome de la peau. Nous achevons les analyses pour le cancer du poumon. Nous avons aussi complété des analyses sur la cancérigénicité d'une cinquantaine de substances chimiques. En plus des analyses sur les facteurs de risques en milieu de travail, nous avons aussi complété des analyses sur les risques de cancer liés au tabagisme et à la classe sociale.

\* \* \* \* \*

### **Risques de cancer du poumon dus aux expositions professionnelles et autres expositions environnementales**

Nous entreprenons une vaste étude cas témoins sur le cancer du poumon. Le projet étudiera la relation entre le cancer du poumon et plusieurs facteurs de risques: les expositions professionnelles, le tabagisme passif, le radon domestique, l'environnement domestique, et des marqueurs de susceptibilité.

\* \* \* \* \*

### **L'évaluation des expositions professionnelles en épidémiologie**

Un deuxième groupe d'activités gravite autour de notre expertise dans l'évaluation des expositions professionnelles en épidémiologie. D'une part, nous effectuons des projets visant à évaluer ou à développer des outils pour la recherche dans le domaine (c.a.d. le développement d'une matrice emploi-expositions, le développement de questionnaires spécialisés). D'autre part, nous participons à des projets de recherche ou notre rôle consiste à évaluer les expositions professionnelles des cas et des témoins de l'étude (un sur le rôle possible de l'exposition parentale sur l'étiologie de la leucémie chez l'enfant et un autre sur la relation entre l'exposition à l'acide sulfurique en milieu de travail et le risque de cancer du poumon).

\* \* \* \* \*

## Risque de cancer dû à l'exposition à l'amiante dans l'environnement général

Afin de clarifier si de faibles expositions à l'amiante dans la population générale comportent des risques accrus de cancer, nous avons entrepris une étude de mortalité par cancers pulmonaires, une étude d'incidence de mésothéliome et un ensemble de petites études complémentaires visant à estimer les expositions passées de la population féminine des régions asbestifères du Québec.

\* \* \* \* \*

**Yves ST-PIERRE**

### **Molécules d'adhésion et protéases extracellulaires dans le développement des lymphocytes T et de la leucémie lymphoïde**

Collaborateur interne : Édouard Potworowski

Collaborateurs externes : Ghislain Opdenakker, Rega Institute for Medical Research, Belgique

André Cantin, Université de Sherbrooke

Bernt Arnold, German Cancer Research Center, Allemagne

Tim Springer, Harvard University, Boston

Anna Kossakowska, Foothills Medical Centre, Calgary

Phil King, Memorial, Sloan-Kettering Cancer Center, New York

Ronald Crystal, Cornell University, New York

Stefan Urbanski, Foothills Medical Centre, Calgary

L'invasion tumorale est un processus séquentiel qui débute par le détachement de cellules tumorales de la tumeur primaire et leur entrée dans la circulation sanguine. Une fois dans la circulation, les cellules tumorales migrent à travers les parois vasculaires (extravasation) et s'établissent au niveau d'organes périphériques pour former des tumeurs secondaires. Des études récentes indiquent que les molécules d'adhésion exprimées à la surface de l'endothélium vasculaire pourraient jouer un rôle important dans la capacité des cellules tumorales à s'établir et à croître dans les organes périphériques. Notre hypothèse de travail suppose que le contact avec les cellules endothéliales, via les molécules d'adhésion, induirait l'expression des gènes codant pour les métalloprotéinases (MMP) et leurs inhibiteurs naturels (TIMPs). La bioactivité des MMP serait critique dans la capacité des cellules cancéreuses à migrer à travers l'endothélium et la matrice extracellulaire sous-jacente. Notre objectif général vise donc à étudier la relation entre la molécule d'adhésion ICAM-1 et l'induction des gènes MMP et TIMP dans le lymphome. Le projet fait appel à un modèle expérimental murin que nous avons développé avec le laboratoire du Dr Édouard Potworowski et qui nous permet d'étudier le rôle d'un gène sur la croissance et la dissémination des cellules tumorales *in vivo*. Nous utilisons des vecteurs d'expressions (sens et antisens) eucaryotiques et mesurons l'effet de la surexpression ou l'inhibition des gènes MMP et TIMP sur le potentiel métastatique d'une lignée de lymphomes malins. Nous étudions également la dissémination des cellules malignes dans des souches de souris transgéniques pour les molécules d'adhésion

et les MMP impliquées lors du processus d'extravasation des cellules tumorales. Ces résultats nous permettront d'inclure, dans les modèles existant du processus métastatique, le rôle des molécules d'adhésion dans la régulation des gènes MMP et TIMP lors du ciblage (*homing*) des cellules malignes vers les organes cibles.

\* \* \* \* \*

### ***In vitro* and *in vivo* studies on proteolytic cleavage of cell adhesion molecules by serine proteases**

Étant donné le rôle crucial des molécules d'adhésion dans les processus inflammatoire et métastatique, notre laboratoire étudie la possibilité de développer de nouvelles approches thérapeutiques basées sur l'inhibition des contacts intercellulaires médiés par les molécules d'adhésion. Parmi les approches étudiées figure l'inhibition des contacts intercellulaires via la dégradation enzymatique des molécules d'adhésion exprimées à la surface des leucocytes et de leurs récepteurs à la surface des cellules endothéliales vasculaires. Le projet, de nature fondamentale, vise donc à étudier le potentiel de nouvelles protéases comme agents modulateurs de la réponse inflammatoires. Le projet a également comme objectif d'identifier les molécules de surface susceptibles à la dégradation protéolytique par les sous-classes d'hydrolases. Ces études nous permettront de développer une stratégie anti-adhésion par l'utilisation de protéases exogènes dans le traitement de maladies inflammatoires.

\* \* \* \* \*

### **Criblage d'inhibiteurs de protéases dans le traitement des maladies inflammatoires et le cancer**

Nous avons mis au point une nouvelle technique: le FASC (*Fluorescent-Activated Substrate Conversion*). Cette technique faisant appel à des principes fondamentaux de la cytométrie en flux, nous permet de mesurer l'activité protéolytique dans les liquides physiologiques, notamment les liquides synoviaux et céphalo-rachidiens de patients atteints de maladies dégénératives. La technique nous permettra également de définir le répertoire de l'activité enzymatique lors des maladies dégénératives afin de les cibler par l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques qui seront identifiés par le criblage. Une première étude portant sur une cohorte de 230 patients atteints de diverses formes d'arthrite a été récemment réalisée en collaboration avec les groupes des professeurs Ghyslain Opdenakker et Bernard Grillet en Belgique. Des études futures nous permettront d'établir, s'il y a lieu, une corrélation entre le répertoire d'activité enzymatique et le déroulement de la maladie. Une étude clinique, dans le cadre de notre participation au Réseau Canadien de l'Arthrite, est prévue avec la collaboration du Dr Henri-André Ménard.

\* \* \* \* \*

**Développement d'un vaccin recombinant contre l'infection par le virus du syndrome reproducteur et respiratoire des porcs (SRRP)**

Responsable du projet : Serge Dea, INRS-Institut Armand-Frappier – Microbiologie et Biotechnologie

Collaborateur interne : Daniel Oth

Collaborateur externe : Bernard Massie, Institut de recherche en biotechnologie

Le syndrome reproducteur et respiratoire porcin (SRRP) représente un problème majeur pour l'industrie de l'élevage des porcs au Canada et autres pays producteurs de porcs. Des taux de mortalité importants consécutifs à des problèmes de la reproduction chez les truies, ainsi qu'une fréquence accrue de problèmes respiratoires, mettent en péril la rentabilité de cette industrie. Un virus appartenant au genre Artérovirus a été identifié comme l'agent étiologique primaire de la maladie. Les objectifs de ce programme de recherche sont de développer un vaccin de type recombinant induisant chez les animaux une réponse immunitaire spécifique contre les déterminants antigéniques majeurs du virus. Notre participation à ce travail consiste à caractériser par l'utilisation de la cytométrie en flux, la réponse immunitaire du porc en réponse à l'infection virale et à l'administration de vaccins recombinants. Des résultats préliminaires nous démontrent que l'infection par le virus SRRP induit un dérèglement local de l'activité protéolytique extracellulaire, possiblement responsable de l'immunosuppression caractéristique de l'infection par le virus SRRP.

\* \* \* \* \*

**Détection de bactéries par cytométrie en flux dans les sols contaminés lors des processus de bioremédiation des sols contaminés**

Responsable du projet : Richard Villemur, INRS-Institut Armand-Frappier – Microbiologie et Biotechnologie

Nous participons activement au développement de nouveaux protocoles d'analyses multiparamétriques applicables à la recherche fondamentale et appliquée. Dans le cadre d'un projet mené par le laboratoire du Dr Richard Villemur, nous participons au développement de nouveaux protocoles axés sur la détection de bactéries durant les processus de bioremédiation des sols.

\* \* \* \* \*

**Pierre TALBOT**

**Neuropathogénèse par les coronavirus humains**

Collaborateur interne : François Denis

Collaborateurs externes : Jack Antel, Institut neurologique de Montréal, Université McGill  
Neil Cashman, Institut neurologique de Montréal et Center for Research in Neurodegenerative Diseases, Toronto  
Marc Tardieu, Service de neurologie, Université de Paris-Sud

Jia Newcombe, Institute of Neurology, London  
Robert Day, Institut de recherches cliniques de Montréal et  
Université de Sherbrooke

Les coronavirus sont responsables du tiers des rhumes chez l'être humain et ont été associés à des maladies respiratoires plus graves comme l'asthme, des pneumonies et le syndrome de la mort subite du nourrisson, des maladies entériques de types entérocolites nécrosantes, et des maladies neurologiques comme le Parkinson et la sclérose en plaques (SEP). Étant donné que le coronavirus murin provoque chez des souris génétiquement susceptibles une maladie chronique qui ressemble beaucoup à la sclérose en plaques chez l'être humain, notre hypothèse de travail est que les coronavirus humains pourraient être associés à des maladies neurologiques inflammatoires comme la SEP. Cette maladie neurologique démyélinisante inflammatoire de type autoimmunitaire affecte près de 12 000 Québécois, une fréquence de une personne sur 500 qui correspond à celle retrouvée dans d'autres régions nordiques comme la Scandinavie et le nord de l'Europe.

Nos travaux en cours consistent à : 1) caractériser l'infection persistante et l'évolution moléculaire des coronavirus humains dans des cultures de cellules neuronales et gliales humaines; 2) évaluer et caractériser la neuroinvasion des coronavirus humains dans le tissu cérébral humain par détection d'ARN viral en RT-PCR et hybridation *in situ*; 3) caractériser l'infection de cellules leucocytaires par les coronavirus humains comme voie possible de propagation vers le système nerveux central; 4) caractériser l'infection par les coronavirus humains de cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique du cerveau humain et d'astrocytes, microglies et oligodendrocytes en cultures primaires, 5) évaluer et caractériser l'activation par le coronavirus humain de la production de cytokines inflammatoires chimiokines, métalloprotéinases et oxyde nitrique par des lignées cellulaires et des cultures primaires d'astrocytes et de cellules microgliales et enfin 6) démontrer et caractériser la réplication du coronavirus humain dans le système nerveux central de souris, afin de mettre au point un modèle animal d'étude de la neuropathogenèse par le coronavirus humain.

\* \* \* \* \*

### **Caractérisation des réactions lymphocytaires croisées myéline-coronavirus dans la sclérose en plaques**

Collaborateur interne : François Denis

Collaborateur externe : Pierre Duquette, Hôpital Notre-Dame, Montréal

La sclérose en plaques se caractérise par l'activation inexplicée de lymphocytes spécifiques à divers antigènes de la myéline, leur pénétration dans le système nerveux central et la destruction immunitaire de la gaine de myéline qui facilite normalement la transmission des influx nerveux. Notre hypothèse de travail est que l'infection par le coronavirus humain pourrait activer ces lymphocytes auto-réactifs chez des individus génétiquement pré-disposés à ce que ces lymphocytes reconnaissent des structures partagées entre des protéines coronavirales et d'autres de la myéline (mimétisme moléculaire). Ces lymphocytes activés pourraient migrer vers le système nerveux central en pénétrant la barrière hémato-

encéphalique et être activés localement par une infection virale persistente et/ou la reconnaissance d'antigènes de la myéline. L'inflammation locale spécifique et non spécifique pourrait attaquer la gaine de myéline.

Ayant déjà montré des réactions lymphocytaires croisées entre un coronavirus humain et un antigène de la myéline, nous avons maintenant mis au point un protocole de production de clones de lymphocytes T humains et avons démontré de la présence de clones de lymphocytes T reconnaissant à la fois les coronavirus humains 229E ou OC43 et les protéines de la myéline MBP ou PLP dans le sang périphérique de patients atteints de la sclérose en plaques. Nous comptons maintenant caractériser les structures moléculaires partagées, vérifier si ces clones lymphocytaires migrent vers les système nerveux central et si ces réactivités immunologiques aberrantes sont spécifiques à la sclérose en plaques.

\* \* \* \* \*

### **Mécanismes associés à l'infection persistante de cellules du système nerveux central par un virus neurotrope**

Responsable du projet : Laurent Poliquin, Département des sciences biologiques, UQAM

Plusieurs maladies neurodégénératives, dont la sclérose en plaques et la panencéphalite sclérosante subaiguë, peuvent être associées à des infections virales persistantes. Bien que plusieurs modèles d'étude existent, certains mécanismes qui influencent l'établissement et le maintien d'une infection persistante restent à identifier. Le virus de la stomatite vésiculaire (VSV) est un virus normalement très cytotoxique en infection aiguë mais certaines mutations, au niveau de la protéine de la matrice M, peuvent participer à l'induction d'une infection persistante. Des mutants de la protéine M de VSV peuvent engendrer une infection persistante sur des cultures primaires issues du système nerveux central ainsi que sur des lignées de cellules représentatives de neurones. Pour mieux comprendre ce processus, nous tenterons de voir si des mécanismes de défense naturelle qui altèrent la réplication virale peuvent favoriser une infection persistante en n'éliminant que partiellement le virus. Le VSV représente un outil intéressant afin d'étudier les processus par lesquels certains virus neurotropes réussissent à persister au niveau des cellules du système nerveux central et à éventuellement y déclencher des pathologies. Idéalement, pour étudier de façon complète l'infection persistante induite par les mutants de VSV et relier le tout *in vivo*, il conviendra de poursuivre l'étude sur des animaux adultes afin de caractériser des désordres neurologiques associés à l'infection persistante.

\* \* \* \* \*

**Lise THIBODEAU**

### **Le virus de l'immunodéficience humaine: prévention et pathogenèse**

Notre programme de recherche comprend deux axes principaux: la prévention par le développement d'un vaccin sous-unitaire contre le virus de l'immunodéficience humaine

(VIH) et l'étude de la pathogenèse associée à une infection par le VIH, notamment les mécanismes d'induction de la mort cellulaire programmée, appelé aussi l'apoptose.

**Prévention** : Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) est causé par un rétrovirus, le VIH. On estime qu'à ce jour 33 millions de personnes dans le monde sont porteuses du virus. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime, qu'il pourrait y avoir entre 40 et 75 millions de personnes infectées par le VIH dans le monde d'ici quelques années. Face à cette épidémie, la mise au point d'un vaccin anti-SIDA capable d'enrayer la propagation de la maladie est impérative. Le VIH étant principalement transmis par la voie sexuelle, nous nous intéressons particulièrement aux mécanismes d'induction d'une immunité mucoale par des IgA sécrétaires.

Nous étudions également la structure fine de la glycoprotéine de l'enveloppe à l'aide d'anticorps monoclonaux que nous avons produits dans notre laboratoire. La dissection fine de l'anatomie de la gp160/120, l'identification des épitopes capables d'induire une réponse tant humorale que cellulaire, de même que ceux responsables de la cytopathologie, devrait conduire, non seulement à une meilleure compréhension de la pathogenèse induite par le VIH, mais aussi à de meilleures stratégies dans le développement de vaccins et dans la mise au point de nouveaux traitements.

**Pathogenèse** : L'intégrité du soi est assurée par un réseau très complexe d'organes, de tissus lymphoïdes et de cellules circulantes qui constituent le système immunitaire. Cependant, dans certains cas, le système immunitaire n'assure plus ses fonctions normales de protection. L'exemple le plus connu d'immunodéficience acquise est celui du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), causé par le VIH. Durant la longue phase asymptomatique qui suit l'infection et qui précède la maladie, le nombre de lymphocytes CD4+ infectés par le virus paraît trop faible pour expliquer la perte de fonctions par une destruction directe des cellules CD4+ par le virus.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la déplétion des lymphocytes T auxiliaires. Une hypothèse intéressante serait à l'effet que les déficiences immunologiques qui conduisent au SIDA, seraient le résultat d'un suicide cellulaire programmé des lymphocytes T, causé par une interférence du VIH avec les processus de signalisation inter- et intracellulaires. Des résultats obtenus par d'autres chercheurs ainsi que dans notre laboratoire sont en faveur de cette hypothèse. La mort cellulaire programmée suit un signal de transduction incomplet, elle requiert la synthèse de protéines et est associée à l'activation d'une endonucléase. Le processus est caractérisé par la fragmentation de l'ADN cellulaire au niveau des liens internucléosomiques en oligonucléotides de 200, ou de multiples de 200 paires de bases.

Nous étudions les mécanismes qui conduisent à l'apoptose, de plus, nous nous intéressons à la purification de l'enzyme qui catalyse la fragmentation de l'ADN ainsi qu'au clonage du gène qui code pour cet enzyme.

\* \* \* \* \*

**Michel TRUDEL**

### **Développement de vaccins de nouvelles générations**

La recherche effectuée porte présentement sur l'infection à virus respiratoire syncytial et à virus para-influenza 3, responsables de pneumonies chez les enfants. Les travaux présentement effectués concernent l'identification et la caractérisation des épitopes responsables de l'induction de l'immunité humorale et cellulaire ainsi que leur utilisation comme vaccins synthétiques ou recombinants. L'équipe s'emploie également à définir différents modèles animaux pour étudier le traitement des maladies infectieuses.

\* \* \* \* \*

**Lolita ZAMIR**

### **Biosynthèse des Trichothécènes et Apotrichothécènes**

Collaborateurs externes : Françoise Sauriol, Queen's University  
Orval Mamer, Université McGill

Les trichothécènes sont des mycotoxines formées par des moisissures qui contaminent les graines (blé, maïs, etc.) et qui constituent donc un danger pour les humains et les animaux ainsi que pour l'agriculture canadienne. Les objectifs à long terme de ce programme de recherche consistent à trouver des moyens efficaces pour bloquer la formation de ces mycotoxines sans aucun effet secondaire. Les objectifs à court terme sont de découvrir les étapes de la formation des trichothécènes ou leur biosynthèse pour pouvoir bloquer les étapes qui sont spécifiques aux moisissures.

\* \* \* \* \*

### **Découverte de nouveaux médicaments anticancérigènes basée sur une nouvelle hypothèse**

Collaborateurs externes : Françoise Sauriol, Queen's University  
Orval Mamer, Université McGill  
Gerry Batist and Moulay Alaoui-Jamali, Hôpital Juif de Montréal.

Ce projet a commencé par la découverte dans l'if du Canada de taxanes (composés de la même famille que le taxol ou paclitaxel, médicament étonnamment efficace dans le traitement de plusieurs types de cancers) avec un squelette unique. Ce taxane n'avait *a priori* aucun des groupements du paclitaxel reconnus comme étant nécessaires pour l'activité unique du paclitaxel sur la tubuline. Malgré cela, ce composé avait une activité de moitié de celle du paclitaxel. La seule explication pour cette activité était une nouvelle hypothèse que nous essayons de vérifier. Nous vérifions des structures hypothétiques avec des calculs de modélisation moléculaire. D'un autre côté, nous effectuons les synthèses chimiques de ces

composés. Les analyses RMN de ces composés seront faites en partie à Kingston, et en partie chez la compagnie Pharmacor. Les analyses de spectrométrie de masse seront faites par notre collaborateur le Dr Orval Mamer. L'activité anticancérogène sera vérifiée par nos collaborateurs oncologues du Centre Appliquée sur la recherche sur le Cancer à l'hôpital Juif de Montréal. Nous avons débuté ce projet il y a quelques mois et nous espérons pouvoir en un an ou deux, ou bien prouver notre hypothèse ou bien la réfuter.

\* \* \* \* \*

### **Identification systématique des taxanes contenus dans l'if du Canada.**

Collaborateurs externes : Françoise Sauriol, Queen's University,  
Orval Mamer, Université McGill

Nous avons été les premiers en 1992 à découvrir que notre petit if rampant *Taxus canadensis* (l'if du Pacifique et l'if européen sont d'énormes arbres) est très différent des autres ifs, non seulement par son aspect physique mais aussi par le contenu de ses taxanes. En particulier, il a un taxane abondant dans ses aiguilles et qui lui est spécifique. On ne le retrouve que dans l'écorce d'un seul autre if et en tant que traces! En fait, très peu de temps après notre publication un groupe de l'industrie pharmaceutique américaine Abbott a confirmé ce résultat avec des extraits de l'if canadien qu'ils avaient reçus du Québec. Depuis, nous avons découvert d'autres structures spécifiques à cet if. Il est important d'identifier tous les taxanes dans cet if car ces structures vont nous aider à comprendre la biosynthèse des taxanes dans l'if canadien. En effet, une famille de structures uniques que nous avons appelées les canadensènes découvertes en 1995, 1997 et 1998 suggère fortement que l'if du Canada utilise des voies de biosynthèse différentes de celles des autres ifs.

\* \* \* \* \*

### **Réarrangements chimiques du taxane abondant de l'if du Canada.**

Collaborateurs externes : Françoise Sauriol, Queen's University  
Orval Mamer, Université McGill

Notre taxane abondant isolé des aiguilles de l'if du Canada montre aussi des réactions chimiques uniques. Nous avons réussi à fabriquer des noyaux de taxanes intéressants qui n'existent pas dans la nature et que nous pouvons utiliser pour étudier les effets de structure et activité. À nouveau les analyses de RMN et de masse spectrométrie sont faites chez nos collaborateurs de longue date, les Drs Sauriol et Mamer. Nos objectifs sont de comprendre la chimie de ce taxane pour pouvoir le manipuler à notre guise et préparer des taxanes uniques.

\* \* \* \* \*

### **Biotransformation des taxanes**

Collaborateurs externes : Françoise Sauriol, Queen's University  
Orval Mamer, Université McGill

L'objectif à long terme pour le projet précédent ainsi que pour ce projet est de pouvoir obtenir des structures uniques à volonté. Une approche est d'utiliser des réactions chimiques. Dans ce projet, nous utilisons des micro-organismes pour ce même objectif. L'avantage des micro-organismes est que la réaction est facile à faire, et on peut obtenir des composés qui sont impossibles à produire en synthèses chimiques au laboratoire. En fait, nous avons réussi en peu de temps à introduire des groupes hydroxylés dans des positions stratégiques dans des taxanes. Ce projet est très prometteur. Les analyses de RMN et de spectrométrie de masse des composés obtenus sont à nouveau effectuées chez les Drs Sauriol et Mamer.

\* \* \* \* \*

### **Biosynthèse des taxanes de l'if du Canada.**

Collaborateurs externes : Françoise Sauriol, Queen's University  
Orval Mamer, Université McGill

Il a été démontré par le laboratoire de Croteau que la biosynthèse du paclitaxel dans l'if procède de la façon suivante: tout d'abord un composé hydrocarbure (n'ayant aucun substituant oxygéné), entièrement cyclisé (tricyclique, ayant les trois cycles principaux présents dans le paclitaxel) est le précurseur biosynthétique du paclitaxel. Les étapes suivantes étant sans doute l'oxygénation séquentielle des trois cycles puis l'ajout de la chaîne latérale. Cependant, nous avons découvert en 1995 dans l'if canadien le premier taxane, que nous avons nommé canadensène pour souligner son origine. Ce taxane n'est pas entièrement cyclisé (il est bicyclique) et de plus est entièrement oxygéné, et tous les groupements oxygénés ont la même stéréochimie qui est retrouvée dans le paclitaxel. En 1997 et 1998, nous avons trouvé encore deux membres de cette famille aussi bicycliques et oxygénés. Cette découverte suggère fortement que la biosynthèse du paclitaxel et des autres taxanes dans l'if du Canada est différente de ce qui se passe dans l'if du Pacifique. Il n'est pas surprenant que la nature utilise deux voies différentes pour produire le même composé, dépendant de l'organisme. En effet, dans nos travaux antérieurs aux États-Unis nous avons trouvé que la biosynthèse des acides aminés aromatiques suit des voies différentes selon l'organisme. Pour effectuer des études de biosynthèse, il faut tout d'abord faire un inventaire des métabolites se trouvant dans l'if, ce que nous avons presque terminé (les seuls taxanes non identifiés sont très minoritaires). La seconde étape est de trouver une méthode d'incorporation efficace, ce qui est en cours. De plus, avec la collaboration d'une pépinière nous avons réussi à faire des boutures de jeunes racines de *Taxus canadensis* et de *Taxus cuspidata* (l'if japonais que l'on retrouve aussi au Canada et qui contient les mêmes taxanes que l'if du Pacifique). La troisième étape est de comparer les taxanes des deux jeunes boutures pour vérifier qu'il y a les mêmes taxanes que dans les plantes matures. Ensuite nous arriverons aux phases excitantes de vérifier la biosynthèse des taxanes dans l'if canadien.

## PUBLICATIONS

(nombre total : 131)

### Liste des publications de 1998

- ANDERSON, M., FREELAND, S., JOHANSSON, M.H., WALLIN, R., SANDBERG, J.K., CHAMPERS, B.J., CHRISTENSSON, B., LENDAHL, U., LEMIEUX, S., SALCEDO, M. and LJUNGGREN, H.-G. Mosaic mice reveal insights into control of Ly49C inhibitory receptor expression in NK cells. *J Immunol*, **161** : 6475-6479, 1998.
- AOUDJIT, F., POTWOROWSKI, E. and ST-PIERRE, Y. Bi-directional induction of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 during T lymphoma/ endothelial cell contact: implication of ICAM-1. *J Immunol*, **160** : 2967-2973, 1998.
- AOUDJIT, F., POTWOROWSKI, E.F. and ST-PIERRE, Y. The metastatic characteristics of murine lymphoma cell lines *in vivo* are manifested after target organ invasion. *Blood*, **91** : 623-629, 1998.
- AOUDJIT, F., POTWOROWSKI, E.F., SPRINGER, T.A. and ST-PIERRE, Y. Protection from lymphoma cell metastasis in ICAM-1 mutant mice: a post-homing event. *J Immunol*, **161** : 2333-2338, 1998.
- ARBOUR, N. and TALBOT, P.J. Persistent infection of neural cell lines by human coronaviruses. *Adv Exp Med Biol*, **440** : 575-581, 1998.
- AYOTTE, C. Rapports d'accréditation soumis à la Commission Médicale du Comité International Olympique 1991-1998.
- AYOTTE, C., CHARLEBOIS, C. and GOUDREAU, D. Analytical reports – IOC accreditation, *Reports submitted to the IOC Medical Commission* 1991-1998.
- BENQUET, C. and KOUASSI, E. Lipid A-induced oxidative stress requires protein tyrosine kinases and protein kinase C activation, but not intracellular calcium mobilization in human polymorphonuclear leukocytes. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, **41** : 207-210, 1998.
- BERNIER, J., JOBIN, N., EL EMPTOZ-BONNETON A., PUGEAT, M. M. and GARREL, D. R. Decreased corticosteroid-binding globulin in burn patients: Relationship with IL-6 and fat nutritional support *Crit Care Med*, **26** : 452-460, 1998.
- BLAKLEY, B., YOLE, M.J., BROUSSEAU, P., BOERMANS, H. and FOURNIER, M. Effect of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D), trifluralin and triallate herbicides on immune function. *Vet Hum Toxicol*, **40** : 5-10, 1998.
- BLAKLEY, B., YOLE, M.J., BROUSSEAU, P., BOERMANS, H. and FOURNIER, M. Effect of pentachlorophenol on immune function. *Toxicology*, **125** : 141-148, 1998.
- BOUDREAU, R., ST-PIERRE, Y., BEAUCHEMIN, C. and POTWOROWSKI, E. TL antigen is not linked to radio-induced thymic lymphoma. *Cell Immunol*, **184** : 161-167, 1998.
- BROUSSEAU, P., PAYETTE, Y., BLAKLEY, B., BOERMANS, H., FLIPO, D., TRYPHONAS, H. and FOURNIER, M. *Handbook Immunol Meth* CRC Press. Boston, USA, 141p, 1998.
- CAMUS, M., SIEMIATYCKI, J. and MEEK, B. Nonoccupational exposure to chrysotile asbestos and risk of lung cancer. *New Engl J Med*, **338** : 1565-1571, 1998.
- CARTIER, F., REMY-JOUET, I., FOURNIER, A., VAUDRY, H. and DELARUE, C. : Mechanism of action of endothelin-1 in the frog adrenal gland. *Ann NY Acad Sci*, **839** : 526-528, 1998.
- CASTONGUAY, M. and CYR, D.G. Effects of water temperature on spontaneous and thyroxine-stimulated locomotor activity of Atlantic cod (*Gadus morhu*). *J Fish Biol*, **53** : 303-313, 1998.
- CHAGNON, F., LAMARRE, A., LACHANCE, C., KRAKOWSKI, M., OWENS, T., LALIBERTÉ, J.-F. and TALBOT, P.J. Characterization of the expression and immunogenicity of the ns4b protein

- of human coronavirus 229E. *Can J Microbiol*, **44** : 1012-1017, 1998.
- CHAMPAGNE, B., TREMBLAY, P., CANTIN, A. and ST-PIERRE, Y. Proteolytic cleavage of intercellular adhesion molecule-1 by human neutrophil elastase. *J Immunol*, **161** : 6398-6405, 1998.
- CIURLI, C., POSNETT, D.N., SÉKALY, R.-P. and DENIS, F. Highly biased CDR3 usage in restricted sets of  $\beta$  chain variable regions during viral superantigen 9 response. *J Exp Med*, **187** : 253-258, 1998.
- CYR, D.G, IDLER, D.R., AUDET, C., MCLEAVE, J.M. and EALES, J.G. Effects of long-term temperature acclimation on thyroid function, growth and reproductive status of male Atlantic cod, *Gadus morhua*. *Gen Comp Endocrinol*, **109** : 24-36, 1998.
- DAHER, A., VARIN, M., LAMONTAGNE, Y., OTH, D. Effect of pre-conception external or internal irradiation of N5 male mice and the risk of leukemia in their offspring. *Carcinogenesis*, **19** : 1553-1558, 1998.
- DANIEL, C., GRAKOU, A. and ALLEN, P.M. Inhibition of an *in vitro* CD4+ T cell alloresponse using altered peptide ligands. *J Immunol*, **160** : 3244-3250, 1998.
- DANIEL, C., HORVATH, S. and ALLEN, P.M. A basis for alloreactivity: MHC helical residues broaden the peptide recognition by the TCR. *Immunity*, **8** : 543-552, 1998.
- DE GUISE, S., MARTINEAU, D., BELAND, P. and FOURNIER, M. Effect of *in vitro* exposure of beluga whale (*Delphinapterus leucas*) lymphocytes to selected organochlorines. *J Toxicol Environ Health*, **55** : 479-493, 1998.
- DENIS, F., RHÉAUME, E., AOUAD, S.M., ALAM, A., SÉKALY, R.-P. and COHEN, L.Y. The role of caspases in T cell development and the control of immune responses. *Cell Mol Life Sci*, **54** : 1005-1019, 1998.
- DESCOTEAUX, A. *Leishmania* Cysteine Proteinases: Virulence factors in quest of a function. *Parasitol Today*, **14** : 220-221, 1998.
- DESCOTEAUX, A., MENGELING, B.J., BEVERLEY, S.M. and TURCO, S.J. *Leishmania donovani* has distinct mannosylphosphoryl-transferases for the initiation of elongation phases of lipophosphoglycan repeating unit biosynthesis *Mol Biochem Parasitol*, **94** : 27-40, 1998.
- DESJARDINS, M. and DESCOTEAUX, A. Survival strategies of *Leishmania donovani* in mammalian host macrophages. *Res Immunol*, **149** : 689-692, 1998.
- DUMONT, Y., FOURNIER, A. and QUIRION, R. : Expression and characterization of the neuropeptide Y Y<sub>5</sub> receptor subtype in the rat brain. *J Neurosci*, **18** : 5565-5574, 1998.
- ESNEU, M., DELARUE, C., FOURNIER, A., CONLON, J.M. and VAUDRY, H. : Neuroendocrine control of frog adrenocortical cells by calcitonin gene-related peptide. *Ann NY Acad Sci*, **839** : 382-383, 1998.
- ESTÈVE, P.-O., TREMBLAY, P., HOUDE, M., ST-PIERRE, Y. and MANDEVILLE, R. *In vitro* expression of MMP-2 and MMP-9 in glioma cells following exposure to inflammatory mediators. *Biochim Biophys Acta*, **1403** : 85-96, 1998.
- FLIPO, D., FOURNIER, M., BENQUET, C., LE BOULAIRE, C., LABELLA, F.S. and PINSKY, C. Suppression of cellular functional parameters of mouse lymphocytes and macrophages by *in vitro* exposure to static magnetic field (SMF). *J Toxicol Environ Health*, **53** : 101-114, 1998.
- GAGNÉ, S., THIBODEAU, L. and LAMONTAGNE, L. Clonal deletion of some V $\beta$ -T cells in peripheral lymphocytes from C56BL/6 mice infected with MHV3. *Adv Exp Med Biol*, **440** : 485-489, 1998.
- GÉRIN, M., SIEMIATYCKI, J., DÉSY, M. and KREWSKI, D. Associations between several sites of cancer and occupational exposure to benzene, toluene, xylene and styrene: results of a case-control study in Montreal. *Am J Ind Med*, **34** : 144-156, 1998.
- GIRARD, D., BOIANI, N. and BEAULIEU, A.D. Human neutrophils express the interleukin-15

receptor alpha (IL-15Ra) but not IL-9Ra. *Clin Immunol Immunopathol*, **88** : 232-240, 1998.

**GOLDBERG, M.S.** (Monographie) Regroupement montréalais pour la qualité de l'air. Pollution atmosphérique et impacts sur la santé et de l'environnement dans la grande région de Montréal. Montreal: Direction de la santé publique, Régie régionale de la santé et des services sociaux de Montréal-Centre, 1998.

**GOLDBERG, M.S.** (Rapport technique) A review of the literature regarding the relationship between smoking tobacco and developing back pain. Contrat Attorney General of Washington State, Seattle, Washington, USA, 1998.

**GOLDBERG, M.S., MAYO, N.E., LEVY, A.R., SCOTT, S.C. and POITRAS, B.** Adverse reproductive outcomes among women exposed to low levels of ionizing radiation from diagnostic radiography for adolescent idiopathic scoliosis. *Epidemiology*, **9** : 271-278, 1998.

**GONZALEZ, B.J., BASILLE, M., VAUDRY, D., FOURNIER, A. and VAUDRY, H.:** Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Ann Endocrinol*, **59** : 364-505, 1998.

**GONZALEZ, B.J., BASILLE, M., VAUDRY, D., FOURNIER, A., CAZIN, L. and VAUDRY, H.:** Neurotrophic activity of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Ann NY Acad Sci*, **839** : 551-552, 1998.

**GRAZIANO, M., ST-PIERRE, Y., BEAUCHEMIN, C., DESROSIERS, M. and POTWOROWSKI, E.F.** The fate of thymocytes labeled *in vivo* with CFSE. *Exp Cell Res*, **240** : 75-85, 1998.

**HONG, M., YON, L., FOURNIER, A., VAUDRY, H. and PELLETIER, G.:** Effect of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, (PACAP) on tyrosine hydroxylase gene expression in the rat adrenal medulla. *Ann NY Acad Sci*, **865** : 478-481, 1998.

**JEANDEL, L., OKUNO, A., KOBAYASHI, T., KIKUYAMA, S., TOSTIVINT, H., LIHRMANN, I., CONLON, J.M., FOURNIER, A., TONON, M.C. and VAUDRY, H.:** Effects of the two somatostatin variants somatostatin-14 and [Pro<sup>2</sup>, Met<sup>13</sup>] somatostatin-14 on receptor binding, adenylyl cyclase

activity and GH release from the frog pituitary. *J Neuroendocrinol*, **10** : 187-192, 1998.

**KOUASSI, E. and PAYETTE, Y.** Intracellular levels of calcium assay using flow cytometry. In: *Handbook of Immunol Meth* (P. Brousseau, H. Tryphonas, B. Blakley, H. Boermans and M. Fournier, eds), CRC Press, Series on Pharmacology and Toxicology Handbooks, p. 105-113, 1998.

**KOUASSI, E. and PAYETTE, Y.** Natural killer cell cytotoxicity assay with <sup>51</sup>Cr. In: *Handbook of Immunol Meth* (P. Brousseau, H. Tryphonas, B. Blakley, H. Boermans and M. Fournier, eds), CRC Press, Series on Pharmacology and Toxicology Handbooks, p. 57-64, 1998.

**KOUASSI, E. and PAYETTE, Y.** Oxidative burst assay using flow cytometry. In: *Handbook of Immunol Meth* (P. Brousseau, H. Tryphonas, B. Blakley, H. Boermans and M. Fournier, eds), CRC Press, Series on Pharmacology and Toxicology Handbooks, p. 49-56, 1998.

**LABBÉ, P., PELLETIER, M., OMARA, F.O. and GIRARD, D.** Functional responses of human neutrophils to sodium sulfite (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>) *in vitro*. *Hum Exp Toxicol*, **17** : 600-605, 1998.

**LACHANCE, C., ARBOUR, N., CASHMAN, N.R. and TALBOT, P.J.** Involvement of aminopeptidase N (CD13) in infection of human neural cells by human coronavirus 229E. *J Virol*, **72** : 6511-6519, 1998.

**MARCOGLIESE, D.J., NAGLER, J.J. and CYR, D.G.** Effects of exposure to contaminated sediments on the parasite fauna of American plaice (*Hippoglossoides platessoides*). *Bull Environ Contam*, **61** : 88-95, 1998.

**MARSOT, P., GAGNÉ, J.P., BENOSMAN, A., ROBERGE, C., MORISSETTE, M., D'AMOURS, B. et HAMELIN, C.** (Rapport de recherche présenté au FRSQ). Activités antimicrobiennes et anticancéreuses phytoplanctoniques du St-Laurent, 1998.

**MAYO, N.E., GOLDBERG, M.S., and KIND, P.** Calibrating the EQ-5D for a Canadian population. *Proceedings from the EuroQol Plenary Meeting, Rotterdam 1997. Center for Health Policy and Law,*

Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands: 25-40, 1998.

MONTERO, M., YON, L., ROUSSEAU, K., ARIMURA, A., FOURNIER, A., DUFOUR, S. and VAUDRY, H. : Distribution, characterization and GH-releasing activity of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in the european eel, *Anguilla anguilla*. *Endocrinology*, **139** : 4300-4310, 1998.

MONTERO, M., YON, L., ROUSSEAU, K., ARIMURA, A., FOURNIER, A., DUFOUR, S. and VAUDRY, H. : Localization of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in the central nervous system of the european eel *Anguilla anguilla* : Stimulatory effect of PACAP on GH secretion. *Ann NY Acad Sci*, **865** : 475-477, 1998.

OMARA, F., BLAKLEY, B., BROUSSEAU, P. and FOURNIER, M. Immunotoxicity of essential elements. In: J. ZELIKOF, Edit., *Metal Immunotoxicol*. Taylor and Francis Publishers, Padstow, UK, PP. 231-262, 1998.

OMARA, F.O., FLIPO, D., BROCHU, C., DENIZEAU, F., BROUSSEAU, P., POTWOROWSKI, E.F. and FOURNIER, M. Lack of suppressive effects of mixtures containing low levels of methyl mercury (MeHg), polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and arochlor biphenyls (PCBS) on mixed lymphocyte reaction, phagocytic and natural killer cell activities of rat leukocytes *in vitro*. *J Toxicol Environ Health*, **54** (7) : 561-577, 1998.

PARENT, M.E., SIEMIATYCKI, J. and FRITSCHI L. Occupational exposures and gastric cancer. *Epidemiology*, **9** : 48-55, 1998.

QIN, Y., DUQUETTE, P., ZHANG, Y., TALBOT, P.J., POOLE, R. and ANTEL, J.P. Clonal expansion and somatic hypermutation of VH genes of B cells from cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Clin Invest*, **102** : 1045-1050, 1998.

REMY-JOUET, I., CARTIER, F., LESOUHAITIER, O., KUHN, J.M., FOURNIER, A., VAUDRY, H. and DELARUE, C. : Mechanism of action of endothelins on adrenocortical cells. *Horm Metab Res*, **30** : 341-345, 1998.

ST-DENIS, A., CHANO, F., TREMBLAY, P., ST-PIERRE, Y. and DESCOTEAUX, A. Protein kinase C- $\alpha$  modulates lipopolysaccharide-induced functions in a murine macrophage cell line. *J Biol Chem*, **273** : 32787-32792, 1998.

SALCEDO, M., ANDERSSON, M., LEMIEUX, S., VAN KAER, L., CHAMBERS, B.J. and LJUNGGREN, H.-G. Fine tuning of natural killer cell specificity and maintenance of self tolerance in MHC class I-deficient mice. *Eur J Immunol*, **28** : 1315-1321, 1998.

SHEN, N., WEIDERPASS, E., ANTILLA, A., GOLDBERG, M.S., VASAMA-NEUVONEN, K., BOFFETA, P., VAINIO, H.U., and PARTANEN, T.J. Epidemiology of occupational and environmental risk factors related to ovarian cancer. *Scand J Work Environ Health*, **24** : 175-182, 1998.

SIEMIATYCKI, J. and BOFFETTA, P. Is it possible to investigate the quantitative relation between asbestos and mesothelia in a community-based study? *Am J Epidemiol*, **148** : 143-147, 1998.

SIZUN, J., ARBOUR, N. and TALBOT, P.J. Comparison of immunofluorescence with monoclonal antibodies and RT-PCR for the detection of human coronaviruses 229E and OC43 in cell culture. *J Virol Methods*, **72** : 145-152, 1998.

STEWART, P.A., STEWART, W.F., SIEMIATYCKI, J., HEINEMAN, E.F. and DOSEMECI, M. Questionnaires for collecting detailed occupational information for community-based case control studies. *Am Ind Hyg Assoc J*, **59** : 39-44, 1998.

TALBOT, P.J. Triggering of autoimmune diseases by molecular mimicry of self-antigens by microbial pathogens: a possible link between coronaviruses and multiple sclerosis. *Med Upd Ther Diag Prev* **1** : 45-47, 1998.

THIBODEAU, L. and COLLIN, P. *In vitro* anti-HIV-1 and HIV-2 virucidal properties of the F-5 gel, a potentially new vaginal microbicide for STD prevention. *Proc 12<sup>th</sup> World AIDS Conference*, Monduzzi Ed. 229-232, 1998.

TOSTIVINT, H., LIHRMANN, I., BUCHARLES, C., VIEAU, D., COULOUARN, Y., BOUTELET, I.,

- FOURNIER, A., CONLON, J.M. and VAUDRY, H. :** A second somatostatin gene is expressed in the brain of the frog *Rana ridibunda*. *Ann NY Acad Sci*, **839** : 496-497, 1998.
- TRUCHON, G., BÉGIN, D., LESAGE, J., GOLDBERG, M.S., TALBOT, D., DROLET, D., and GÉRIN, M.** Urinary excretion of thioethers related to styrene exposure. *J Occup Health*, **40** : 350-355, 1998.
- TRYPHONAS, H., FOURNIER, M., LACROIX, F., MCGUIRE, P., HAYWARD, S., BRYCE, F., FLIPO, D. and ARNOLD, D.** Effects of Great Lakes fish consumption on the immune system of sprague-dawley rats investigated during a two-generation reproductive study. Part II: Quantitative and Functional Aspects. *Regul Toxicol Pharmacol*, **27** : 40-54, 1998.
- TRYPHONAS, H., MCGUIRE, P., FERNIE, S., MILLER, D., STAPLEY, R., BRYCE, F., ARNOLD, D. and FOURNIER, M.** Effects of Great Lakes fish consumption on the immune system of sprague dawley rats investigated during a two-generation reproductive study. Part I: body and organ weights, food consumption and haematological parameters. *Regul Toxicol Pharmacol*, **27** : 28-39, 1998.
- VAUDRY, D., BASILLE, M., ANOUAR, Y., FOURNIER, A., VAUDRY, H. and GONZALEZ, B.J.:** The neurotrophic activity of PACAP on rat cerebellar granule cells is associated with activation of the protein kinase A pathway and *c-fos* gene expression. *Ann NY Acad Sci*, **865** : 92-99, 1998.
- VAUDRY, D., GONZALEZ, B.J., BASILLE, M., ANOUAR, Y., FOURNIER, A. and VAUDRY, H.** PACAP stimulates both *c-fos* gene expression and cell survival in rat cerebellar neurons through activation of the protein kinase A pathway. *Neuroscience*, **84** : 801-812, 1998.
- YON, L., BREAUULT, L., CONTESSE, V., BELLANCOURT, G., DELARUE, C., FOURNIER, A., LEHOUX, J.G., VAUDRY, H. and GALLO-PAYET, N.** Localization, characterization and second messenger coupling of PACAP receptors in the fetal human adrenal gland during the second trimester of gestation. *J Clin Endocrinol Metab*, **83** : 1299-1305, 1998.
- YON, L., BREAUULT, L., CONTESSE, V., BELLANCOURT, G., DELARUE, C., FOURNIER, A., LEHOUX, J.G., GALLO-PAYET, N. and VAUDRY, H. :** Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptors in the fetal human adrenal gland. *Ann NY Acad Sci*, **865** : 416-419, 1998.
- YON, L., MONTERO, M., BELLANCOURT, G., FOURNIER, A., CHARTREL, N. and VAUDRY, H. :** Involvement of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in the regulation of frog adrenal steroidogenesis. *Ann NY Acad Sci*, **839** : 384-385, 1998.
- ZAMIR, L. O., ZHANG, J. KUTTERER, K. SAURIOL, F. MAMER, O. KHIAT, A. and BOULANGER, Y.** 5-Epicanadensene and other novel Metabolites of *Taxus canadensis*. *Tetrahedron*, **54** : 15845-15860, 1998.

### Liste des publications de 1999

**AOUDJIT, F., MASURE, S., OPDENAKKER, G., POTWOROWSKI, E.F. and ST-PIERRE, Y.** Gelatinase B (MMP-9) but not its inhibitor (TIMP-1) dictates the growth of experimental thymic lymphoma. *In J Cancer*, **82** : 743-747, 1999.

**ALEXANDRE, D., ANOUAR, Y., JEGOU, S., FOURNIER, A. and VAUDRY, H. :** A cloned frog VIP/PACAP receptor exhibits pharmacological and tissue distribution characteristics of both VPAC<sub>1</sub> and VPAC<sub>2</sub> receptors in mammals. *Endocrinology*, **140** : 1285-1293, 1999.

**ARBOUR, N., CÔTÉ, G., LACHANCE, C., TARDIEU, M., CASHMAN, N.R. and TALBOT, P.J.** Acute and persistent infection of human neural cell lines by human coronavirus OC43. *J Virol* **73** : 3338-3350, 1999.

**ARBOUR, N., ÉKANDÉ, S., CÔTÉ, G., LACHANCE, C., CHAGNON, F., TARDIEU, M., CASHMAN, N.R. and TALBOT, P.J.** Persistent infection of human oligodendrocytic and neuroglial cell lines by human coronavirus 229E. *J Virol* **73** : 3326-3337, 1999.

**BLAKLEY, B., YOLE, M.J., BROUSSEAU, P., BOERMANS, H. and FOURNIER, M.** Effect of organophosphate, chlorpyrifos, on immune function. *Toxicology*, **41** : 140-144, 1999.

- BOULANGER, Y., BIRON, É., KHIAT, A. and FOURNIER, A.: Conformational analysis of biologically active truncated linear analogues of endothelin-1 using NMR and molecular modeling. *J Pept Res*, **53** : 214-222, 1999.
- CADIEUX, A., MONAST, N.P., POMERLEAU, F., FOURNIER, A. and LANOUE C.: Bronchoprotector properties of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in guinea pig and human airways – Effect of pulmonary inflammation. *Amer J Resp Crit Care Med*, **159** : 235-243, 1999.
- CARTIER, F., DELARUE, C., RÉMY-JOUET, I., KODJO, M.K., FOURNIER, A. and VAUDRY, H.: The stimulatory effect of endothelin-1 on frog adrenocortical cells is mediated through both the phospholipase C and the adenylyl cyclase transduction pathways. *Mol Cell Endocrinol*, **147** : 27-36, 1999.
- COUPAL, M., DE LÉAN, A., McNICOLL, N. and FOURNIER, A.: Development of *p*-benzoylbenzoylated [N,C- $\tau$ ANF(99-126)]pBNP32 (pBNP1) and affinity photolabeling of the bovine NPR-A receptor. *Biochem Biophys Res Comm*, **258** : 81-86, 1999.
- COUPAL, M., DELÉAN, A., McNICOLL, N. and FOURNIER, A.: Design of benzophenone probes derived from [N,C,  $\tau$ ANP(1-28)]pBNP32 (pBNP1) for the photoaffinity labeling of the bovine natriuretic peptide receptor type-A (NPR-A). *Proceedings of the 25<sup>th</sup> European Peptide Symposium*, S. Bajusz and F. Hudecz eds., 572-573, 1999.
- CYR, D.G., HERMO L, EGENBERGER N, MERTINEIT C, TRASLER J., and LAIRD D.W. Cellular immunolocalization of occludin during embryonic and postnatal development of the mouse testis and epididymis. *Endocrinology*, **140** (8) : 3815-3825, 1999.
- DEPATIE, C., CHALIFOUR, A., PARÉ, C., LEE, S.-H., VIDAL, S. and LEMIEUX, S. Assessment of Cmv1 candidate by genetic mapping and *in vivo* antibody depletion of NK cell subsets. *Int Immunol*, **11** : 1541-1551, 1999
- DUFRESNE J. and CYR D.G. Effects of short-term methylmercury exposure on metallothionein I, II and III mRNA levels in the testis and epididymis of the rat. *J Androl*, **20** : 769-778, 1999.
- FOURNIER, M., BROUSSEAU, P., CYR, D., PILLET, S., ROONEY, A., SENÉCAL, L. et VOCCIA, I. (Rapport de recherche) Les modulateurs endocriniens. *Ministère Environnement et Faune du Québec*, 263 p. 1999.
- GEORGE, T.C., ORTALDO, J.R., LEMIEUX, S., KUMAR, V. and BENNETT, M. Tolerance and alloreactivity of the Ly49D subset of murine NK cells. *J Immunol*, **163** : 1859-1867, 1999.
- GOLDBERG, M.S., MAYO, N.E., LEVY, A. and SCOTT, S. (Lettres) Re: Adverse reproductive outcomes among women exposed to low levels of ionizing radiation from diagnostic radiography for adolescent idiopathic Scoliosis. *Epidemiology*, **10** : 202-203, 1999.
- JEANDEL, L., YON, L., CHARTREL, N., GONZALEZ, B., FOURNIER, A., CONLON, J.M. and VAUDRY, H.: Characterization and localization of pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide (PACAP) binding sites in the brain of the frog *Rana ridibunda*. *Journal of Comparative Neurology*, **412** : 218-228, 1999.
- KREWSKI, D., BURNETT, R., GOLDBERG, M.S. and SIEMIATYCKI, J. (Rapports techniques) Report of the validation of the Harvard Six-cities and American Cancer Society cohort studies. Health Effects Institute, Cambridge, MA, March 31, 1999.
- LEE, K., NAGLER, J.J., FOURNIER, M., LEBEUF, M., and CYR, D.G. Toxicological characterization of marine sediments from Baie des Anglais on the St. Lawrence Estuary. *Chemosphere*, **39** : 1019-1035, 1999.
- PETRALIA, S.A., VENA, J.E., FREUDENHEIM, J.L., MICHALEK, A., GOLDBERG, M.S., BLAIR, A., BRASURE, J. and GRAHAM, S. Risk of premenopausal breast cancer and patterns of established breast cancer risk factors among teachers and nurses. *Am J Indust Med*, **35** : 137-141, 1999.
- ST-PIERRE, Y., AOUDJIT, F., LALANCETTE, M., POTWOROWSKI, E. Dissemination of T cell lymphomas to target organs : a posthoming event implicating ICAM-1 and Matrix Metalloproteinases. *Leukem Lymph*, **34** : 53-61, 1999.

- TALBOT, P., DALENÇON, D., LAMBERT, F., ALAIN, R., ARTAULT, J.-C., BORG, J. and SARLIÈVE, L.L. Les oligodendrocytes en culture infectés par le coronavirus murin représentent-ils un modèle de démyélinisation virale. *Médecine Sciences* **15** : XII-XIV, 1999.
- VAUDRY, D., GONZALEZ, B.J. BASILLE, M., FOURNIER, A. and VAUDRY, H.: Neurotrophic activity of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on rat cerebellar cortex during development. *Proc Natl Acad Sci USA*, **96** : 9415-9420, 1999.
- ZAMIR, L.O., CHERESTES, A. D.; NIKOLAKAKIS, A.; SAURIOL, F. and MAMER, O. Rearrangement of the major taxane from *Taxus canadensis*. II. *Tetrahed Lett*, **40** : 7917-7920, 1999.
- ZAMIR, L.O., NIKOLAKAKIS, A. HUANG, L., ST-PIERRE, P., SAURIOL, F. SPARACE, S. and MAMER, O. Biosynthesis of 3-acetyldeoxy-nivalenol and Sambucinol : Identification of the Two Oxygenation Steps after Trichodiene. *J Biol Chem*, **274** : 12269-12277, 1999.
- ZAMIR, L.O., NIKOLAKAKIS, A., SAURIOL, F. and MAMER, O. Biosynthesis of Trichothecenes and Apotrichothecenes. *J Agric Food Chem*, **47** : 1823-1835, 1999.
- ZAMIR, L.O., ZHANG, J. WU, J. SAURIOL, F. and MAMER, O. Taxanes from *Taxus canadensis* needles. *Tetrahedron*, **55** : 14323-14340, 1999.
- ZAMIR, L.O., ZHANG, J., WU, J., SAURIOL, F. and MAMER, O. Five Novel Taxanes from *Taxus canadensis*. *J Nat Prod*, **62** : 1268-1273, 1999.
- ZAMVIL, S., FREEDMAN, M., TALBOT, P.J., RANSOHOFF, R. and RAINE, C. S. Highlights from the Fifth International Congress of the International Society of Neuroimmunology. *J Neuroimmunol*, **97** : 4-8, 1999.
- ZHONG, L., GOLDBERG, M.S., GAO, Y.-T. and JIN, F. A case-control study of lung cancer and indoor air pollution arising from Chinese-style cooking among nonsmoking women living in Shanghai, China. *Epidemiology*, **10** : 607-616, 1999.
- Liste des publications sous presse en 1999*
- AYOTTE, C. and GOUDREAU, D. The detection of new synthetic drugs in athletes' urine samples. *Toxin Reviews on Doping Drugs, J Toxicol*.
- AYOTTE, C. International Encyclopedia of Women & Sports, (Berkshire Reference Works and Macmillan Reference 1999 sur invitation). *Drugs and Drug testing*.
- BOFFETTA, P. BURDORF, A., GOLDBERG, M., MERLER, E. and SIEMIATYCKI, J. Towards the coordination of European research on carcinogenic effects of asbestos. *Scand J Work Environ Health*.
- BOUCHARD, N., FOURNIER, M. and PELLETIER, E. Effects of butyltin compounds on hemocytes phagocytosis activity of three marine bivalves. *J Toxicol Environ Chem*.
- BOUZIDE, A. and SAUVÉ, G. Regioselective deprotection of *p*-methoxybenzyl ethers of furanose derivatives. *Tetrahed Lett*.
- BROUSSEAU, P., PELLERIN-MASSICOTTE, J., MORIN, Y., CYR, D., BLAKLEY, B., BOERMANS, H., and FOURNIER, M. Evaluation on the effects of exposures to heavy metals on phagocytic activity of hemocytes from *Mya Arenaria*. *Toxicology*.
- CHILMONCZYK, S., SANCHEZ-DARDON, J., VOCCIA, I., MONGE, D. and FOURNIER, M. Flow cytometric assessment of cellular immune functions in Fish. *Ann Rev Fish Dis*.
- DESJARDINS, M. and DESCOTEAUX, A. Phagocytosis of *Leishmania*: interaction with the host and intracellular trafficking. In: *Phagocytosis and pathogens* (S. Gordon and A. Tartakoff, eds). JAI Press.
- EALES, J.G., BROWN, S.B., CYR, D.G., ADAMS, B.A., and FINNISON, K.R. Thyroid hormone deiodination as an index of thyroidal status in fish. In *Methods for Endocrine Disruption*, L. Folmar ed.
- ENJUANES, L., BRIAN, D.A., CAVANAGH, D., HOLMES, K.V., LAI, M.C., LAUDE, H., MASTERS, P., ROTTIER, P., SIDDELL, S. G., SPAAN, W.J.M., TAGUCHI, F. and TALBOT P.J. «Coronaviridae.» In: *Virus Taxonomy*, Seventh

report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Murphy, F.A., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Ghabrial, S.A., Jarvis, A.W., Martelli, G.P., Mayo, M.A., and Summers, M.D., eds., Academic Press, New York.

FOURNIER, M., BROUSSEAU, P, TRYPHONAS, H., and CYR, D.G. Immunological functions. In "Endocrine Disruptors: An Evolutionary Perspective" L. Guillette, editor. *Taylor and Francis Publishers*.

GOLDBERG, M.S., DEWAR, R., SIEMIATYCKI, J., DÉSY, M. and RIBERDY, H. Risks of developing cancer in relation to living near a municipal solid waste landfill site in Montreal, Quebec: Results from a population-based case-control study. *Arch Environ Health*.

GOLDBERG, M.S., SCOTT, S.C., and MAYO, N.E. A review of the literature concerning the association between cigarette smoking and the development of non-specific back pain and related outcomes. *Spine*.

LALANCETTE, M., AOUDJIT, F., POTWOROWSKI, E. and ST-PIERRE, Y. Resistance of ICAM-1-1 deficient mice to metastasis overcome by increased aggressiveness of lymphoma cells. *Blood*.

NAGLER, J.J. , ADAMS, B., and CYR, D.G.. Ovulation, egg quality and hatch success of American plaice (*Hippoglossoides platessoides*) held in captivity. *Trans Am Fish Soc*.

ST-PIERRE, Y., and POTWOROWSKI, E.F. T cell control of extracellular matrix degradation. *Dev Immunol*.

ST-PIERRE, Y., and POTWOROWSKI, E.F. Interplay between cell adhesion molecules and expression of extracellular proteases in the regulation of T cell function. *Recent Res Dev Immunol*.

SANCHEZ-DARDON, J., VOCCIA, I., HONTELA, A., CHILMONCZYK, S., DUNIER, M., BOERMANS, H., BLAKLEY, B. and FOURNIER, M. Immunomodulation by heavy metals tested individually or in mixtures in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* exposed *in vivo*. *Environ Toxicol Chem*.

SCOTT, S., GOLDBERG, M.S., MAYO, N.E., STOCK, S. and POITRAS, B. The relationship between cigarette smoking and back pain in adults. *Spine*.

THIBODEAU, L., DAUDEL, R. et MONTAGNIER, L. Perspectives vaccinales et immunothérapeutiques dans la lutte contre le SIDA. V. Kouzmivov Eds. UNESCO Press.

TOSTIVINT, H., LIHRMANN, I., JEANDEL, L., BOUTELET, I., BUCCHARLES, C., CHARTREL, N., KOBAYASHI, T., KIKUYAMA, S., FOURNIER, A., CONLON, J.M. and VAUDRY, H. : Molecular cloning of two somatostatin precursors in the frog brain. Differential localization of the mRNAs and binding affinity of the two somatostatin variants. *Proceedings of the 13<sup>th</sup> International Congress of Comparative Endocrinology*.

TROP, S., STEFF, A.-M., DENIS, F., WIEST, D. and HUGO, P. Unique signaling properties of the pre-TCR map to distinct regions of pT $\alpha$ . *Eur J Immunol*.

VAUDRY, H., YON, L., CONTESSE, V., CARTIER, F., LESOUHAITIER, O., REMY-JOUET, I., BELLANCOURT, G., KODJO, M., ROUBOS, E., PELLETIER, G., FOURNIER, A., CONLON, J.M. and DELARUE, C. : Paracrine and neuroendocrine control of adrenocortical cells in amphibians. *Proceedings of the 13<sup>th</sup> International Congress of Comparative Endocrinology*.

VOCCIA, I., DARDON-SANCHEZ, J., DUNIER, M., CHILMONCZYK, S. and FOURNIER, M. Effect of chemicals representative of pulp mill effluents on the competence of lymphoid trout cells (*Oncorhynchus mykiss*). In: *Fish Wingspread*, Rolland, R., Edit. SETAC Press.

ZHONG, L., GOLDBERG, M.S., PARENT, M-É. and HANLEY, J. The risk of developing lung cancer and exposure to fumes from Chinese-style cooking: A review. *Scand J Work Environ and Health*.

## COMMUNICATIONS

(nombre total : 112)

- FOURNIER, M., BLAKLEY, B., BOERMANS, H.** and **BROUSSEAU, P.** Basic toxicological concepts in immunotoxicology. Chapitre St-Laurent, Québec, June 1998.
- LACROIX, A., FOURNIER, M., CYR, D.** and **BROUSSEAU, P.** American plaice as a good model in immunotoxicology . Chapitre St-Laurent, Québec, June 1998.
- OMARA, F.O., VINCENT, R., BLAKLEY, B.** and **FOURNIER, M.** Toxicity of urban air pollution particles in rodent lymphoid cells is reversible by the antioxydant N-Acetylcysteine. Chapitre St-Laurent, Québec, June 1998.
- OMARA, F.O., FLIPO, D. BROCHU, C. DENIZEAU, F., POTWOROWSKI, E.F., BROUSSEAU, P.** and **FOURNIER, M.** Immunotoxicity of complex mixtures in rat and human. Chapitre St-Laurent, Québec, June 1998.
- JOBIN, N., GARREL, D., BERNIER, J.** Role of endotoxin inflammatory response on immunosuppression in burn animal model. 10<sup>th</sup> Congress of the International Society Burn Injury, Jerusalem, Israel, June 1998.
- ST-PIERRE, Y.** Control of Lymphoma Metastasis by Cell Adhesion Molecules. Sponsored by the Alberta Heritage Foundation for Medical Research Host: Dr. Anna Kossakowska, Cancer Biology Research Group. Foothills Hospital, University of Calgary, Calgary, AB. June 4, 1998.
- ABDOUH, M., RIAD, M., PAQUETTE, Y., DROBETSKY, E.** et **KOUASSI, E.** Régulation mitogénique de l'expression du récepteur 5-HT1A des lymphocytes au niveau de l'ARN messager et de la protéine. Journée de la recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, QC, 12 juin 1998.
- TESSIER, J., GEADAH, D., ABDOUH, M., NAUD, E.** et **KOUASSI, E.** Taux de sérotonine dans les sérums animaux. Journée de la recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, QC, 12 juin 1998.
- OCHIETTI, B., ST-PIERRE, Y., VINOGRADOV, S., KABANOV, A.** and **ALAKHOV, V.** Block-ionic carriers improve the iodistribution of phosphothioate antisense oligonucléotide against ICAM-1 in peripheral organs. The 3<sup>rd</sup> Canadian Gene Therapy Symposium, Montreal, Quebec, June 26-28, 1998.
- FOURNIER, A.** Analyses structurales et biochimiques de l'endothéline et de la ECE. Conférence hebdomadaire du groupe de recherche en hypertension, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal, QC, juin 1998.
- YU, M.W.N., SCOTT, J. K.** and **TALBOT, P.J.** Coronavirus vaccination and epitope mapping with phage-displayed peptides. 17<sup>e</sup> réunion annuelle de l'American Society for Virology, University of British Columbia, Vancouver, BC, 11-15 juillet 1998.
- TALBOT, P.J., CASHMAN, N.R.** and **LACHANCE, C.** Aminopeptidase N (CD13) is expressed on human neuronal and glial cells and allows infection by human respiratory coronavirus 229E. 17<sup>e</sup> réunion annuelle de l'American Society for Virology, University of British Columbia, Vancouver, BC, 11 - 15 juillet 1998.
- DESFORGES, M., CHARRON, J., TALBOT, P.** and **POLIQUIN, L.** Characterization of vesicular stomatitis virus infection on nervous tissue cell lines. 17<sup>e</sup> réunion annuelle de l'American Society for Virology, University of British Columbia, Vancouver, BC, 11 - 15 juillet 1998.
- BENOSMAN, A., ROBERGE, C.J., MARSOT, P., HAMELIN, C.** and **GAGNÉ, J.-P.** Chemical treatment of the marine microalgae isolated from the st-Lawrence estuary (Canada). 39<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy, Orlando, Florida, July 19-24, 1998.
- ROBERGE, C.J., NACCACHE, P.H., BENOSMAN, A., MARSOT, P., HAMELIN, C.** and **GAGNÉ, J.-P.** Modulation of the respiratory burst of human neutrophils by extracts of the marine microalgae *Phaeodactylum tricornerutum*. 39<sup>th</sup> Annual Meeting of

the American Society of Pharmacognosy, Orlando, Florida, July 19-24, 1998.

ROBERGE, C. J., DUBÉ, F., BENOSMAN, A., MARSOT, P., HAMELIN, C. and GAGNÉ, J.-P. Inhibition of surf clam oocytes activation by extracts from the marine microalgae *Phaeodactylum tricorutum*. 39<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy, Orlando, Florida, July 19-24, 1998.

**DESCOTEAUX, A.** Regulation of macrophage antimicrobial functions by protein kinase C. Burroughs Wellcome Fund 1998 New Investigators Meeting. Blaine, WA, July 23-25, 1998.

**FOURNIER, A., BIRON, É., KHIAT, A. and BOULANGER, Y.** Conformational features of biologically active ET<sub>B</sub>-specific peptide ligands. 25<sup>th</sup> European Peptide Symposium, Budapest, Hungary, August 1998.

COUPAL, M., DE LÉAN, A., McNICOLL, N. and **FOURNIER, A.** Design of benzophenone probes derived from [N,C, $\tau$ ANP(1-28)]pBNP32 (pBNP1) for the photoaffinity labeling of the bovine natriuretic peptide receptor type-A (NPR-A). 25<sup>th</sup> European Peptide Symposium, Budapest, Hungary, August 1998.

NAGLER, J.J. and **CYR, D.G.** Different gonadal estrogen receptor messenger RNAs in the rainbow trout: Are these the ER- $\alpha$  and ER- $\beta$ ? Society for the Study of Reproduction, College Station, TX., Abs. 232, August 1998.

MARCOGLIESE, D.J., NAGLER, J.J. and **CYR, D.G.** Effects of exposure to contaminated sediments on the parasite fauna of American plaice (*Hippoglossoides platessoides*). 72<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Society of Parasitologists. Kona, Hawaii, August 16-20, 1998.

BOUCHER, A., MERCIER, G., DUQUETTE, P. and **TALBOT, P.J.** Clonal T cell cross-reactivity between myelin antigens MBP and PLP and human respiratory coronavirus in multiple sclerosis. 5<sup>e</sup> congrès international de neuroimmunologie, Hôtel Reine-Élisabeth, Montréal, QC, 23 - 27 août 1998 (abstract: J Neuroimmunol, 90: 33, 1998).

QIN, Y., DUQUETTE, P., ZHANG, Y., **TALBOT, P., POOLE, R.** and **ANTEL, J.** Clonal expansion and

somatic mutation of VH genes of B cells from the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis. 5<sup>e</sup> congrès international de neuroimmunologie, Hôtel Reine-Élisabeth, Montréal, QC, 23 - 27 août 1998 (abstract: J. Neuroimmunol. 90: 77, 1998).

DELARUE, C., CARTIER, F., REMY-JOUET, I., **FOURNIER, A.** et VAUDRY, H. Mécanismes d'action de l'endothéline-1 sur la cellule corticosurrénalienne. XXVII<sup>e</sup> Colloque de la Société de Neuroendocrinologie expérimentale, Lille, France, septembre 1998.

ST-DENIS, A., H. CHAREST, and **DESCOTEAUX, A.** Protein Kinase C- $\alpha$  in LPS signaling. 5<sup>th</sup> Conference of the International Endotoxin Society. Santa Fe, NM, September 12-15, 1998.

LABRÈCHE, F. and **GOLDBERG, M.S.** Exposure to organic solvents and postmenopausal breast cancer. PREMUS-ISEOH '98, Helsinki, Finland, September 21-25, 1998.

PARENT, M-É., **SIEMIATYCKI, J., BOFFETTA, P.** and **GOLDBERG, M.S.** Gasoline and diesel engine emissions in the workplace and lung cancer. PREMUS-ISEOH '98, Helsinki, Finland, September 21-25, 1998.

PETRALIA, S.A., VENA, J.E., FREUDENHEIM, J.L., DOESMECI, M., MICHELEK, A., **GOLDBERG, M.S.** and GRAHAM, S. Risk of breast cancer among premenopausal women with occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and benzene. PREMUS-ISEOH '98, Helsinki, Finland, September 21-25, 1998.

LARIVÉE, P., PEK, B., **FOURNIER, A.** et **CADIEUX, A.** Élévation du CGRP circulant lors de l'exacerbation asthmatique. Réunion annuelle de la Société de Thoracologie du Québec, Montréal, QC, octobre 1998.

GAUDREAU, S.B., BERNIER, S., GUILLEMETTE, G., **FOURNIER, A.** et **CADIEUX, A.** Caractérisation des récepteurs du CGRP au niveau du poumon de cobaye. Club de recherches cliniques du Québec, Mont-Tremblant, QC, octobre 1998.

**GOLDBERG, M.S.** Statistical considerations in analysing a novel investigation of the short-term

effects of air pollution on mortality. Helsinki, Finland: Finnish Society of Biostatistics, October 2, 1998.

**ST.PIERRE, Y., AOUDJIT, F. POTWOROWSKI, E.F** Adhesion to ICAM-1 is determinant in conferring lymphoma cells with a metastatic phenotype. VIIth International Congress of the Metastasis research Society, San Diego, CA, October 7-10, 1998.

**PRIVÉ, C. and DESCOTEAUX A.** Activation of macrophage mitogen-activated protein kinases during infection by *Leishmania donovani* promastigotes. Second Louis Pasteur Conference on Infectious Diseases, Institut Pasteur, Paris, France, October 8-10, 1998.

**GIRARD D.** Interaction entre l'interleukine-15 et les neutrophiles. La 40<sup>e</sup> réunion annuelle du Club de recherches cliniques du Québec, Château Mont-Tremblant, QC, 15 - 17 octobre 1998.

**ANDERSSON, M., JOHANSSON, M.H., WALLIN, R., LENDAHL, U., LEMIEUX, S., SALCEDO, M., and LJUNGGREN, H.-G.** Mosaic mice reveal insights into control of Ly49C inhibitory receptor expression in NK cells. 5<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Natural Immunity and 17<sup>th</sup> International Natural Killer cell Workshop. Warrenton, VA, October 17-21, 1998.

**SALCEDO, M., LEMIEUX, S., VAN KAER, L., CHAMBERS, B.J. and LJUNGGREN, H.-G.** Fine tuning of natural killer cell specificity and maintenance of self tolerance in MHC class I deficient mice. 5<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Natural Immunity and 17<sup>th</sup> International Natural Killer cell Workshop. Warrenton, VA, October 17-21, 1998.

**GOLDBERG, M.S.** The Montreal Air Particulate Daily Mortality Study: Results for Particulates. Direction de la santé publique, Montréal, QC, October 22, 1998.

**FAKIRIAN, A. et AYOTTE, C.** « La spectrométrie de masse dans les tests de contrôle du dopage sportif », Congrès de la société québécoise de biochimie clinique, Montréal, QC, novembre 1998.

**GOLDBERG, M.S.** Use of Generalized Additive Models in analysing a novel investigation of the

short-term effects of air pollution on mortality. Department of Social and Preventive Medicine, University at Buffalo (SUNY), November 4, 1998.

**ABDOUH M., TESSIER J. and KOUASSI E.** La sérotonine et l'isoprotérénol augmentent la production de NO dans les macrophages murins. 1<sup>er</sup> Colloque scientifique sur le NO, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal, QC, 6 novembre 1998.

**PRIVÉ, C. and DESCOTEAUX, A.** Mitogen-activated protein kinases activation during macrophage infection by *Leishmania donovani* promastigotes. The 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society for Cell Biology, San Fransisco, CA, December 12-16, 1998.

**CHANO, F. and DESCOTEAUX, A.** Regulation of LPS-induced transcriton factors by PKC- $\alpha$ . The 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society for Cell Biology, San Fransisco, CA, December 12-16, 1998.

**DERMINE, J.-F., SCIANIMANICO S., BUTCHER, B., DESCOTEAUX, A. and DESJARDINS, M.** A role for *Leishmania* lipophosphoglycan in the inhibition of phagolysosome biogenesis. The 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society for Cell Biology, San Fransisco, CA, December 12-16, 1998.

**DUCLOS, S., STENMARK, H., DESCOTEAUX, A. and DESJARDINS, M.** Expression of Rab5-GTP mutants in macrophages alters phagocytosis and phagolysosome biogenesis. The 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society for Cell Biology, San Fransisco, CA, December 12-16, 1998.

**HOLM, A., DESCOTEAUX, A., MAGNUSSON, K.-E. and RASMUSSEN, B. J.** Actin polymerization in J774 cells during interaction with WT *Leishmania donovani* and a phosphoglycan-deficient mutant. The 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society for Cell Biology, San Fransisco, CA, December 12-16, 1998.

**DERMINE, J.-F., SCIANIMANICO, S., DESROSIERS, M., MÉRESSE, S., DESCOTEAUX, A. and DESJARDINS, M.** Inhibition of phagolysosome biogenesis by *Leishmania donovani* proceeds by the exclusion of rab7. The 38<sup>th</sup> Annual

Meeting of the American Society for Cell Biology, San Fransisco, CA, December 12-16, 1998

**CYR, D.**, EGENBERGER, N., MERTINIET, C., LAIRD, D.W. and HERMO, L. Occludin expression in developing mouse testis and epididymis. The 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society for Cell Biology, San Fransisco, CA, December 12-16, 1998.

**GIRARD, D.** Interaction des neutrophiles humains et les cellules HL-60 avec l'interleukine-15 et le sulfite de sodium. Centre de Recherche Guy-Bernier, Hôpital Maisonneuve-Rosemont., Montréal, QC, janvier 1999.

**GOLDBERG, M.S.** Data visualization and model building in regression analyses: Use of generalized additive models in epidemiology. Department of Epidemiology and Biostatistics. McGill University, Montréal, QC, January 18, 1999.

SAVOIE, A., PELLETIER, M. and **GIRARD, D.** Sodium sulfite increases the production of interleukin-8 (IL-8) but not tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in human neutrophils. American Federation for Medical Research, New Orleans, Louisiana, February 18-20, 1999.

TAGA, S., LABBÉ, P. and **GIRARD, D.** Evidences that human neutrophils are not an important cellular source for the production of interleukin-15. American Federation for Medical Research, New Orleans, Louisiana, February 18-20, 1999.

PELLETIER, M., SAVOIE, A., and **GIRARD, D.** Human neutrophil gene expression could be modulated by chemicals of environmental concern. American Federation for Medical Research, New Orleans, Louisiana, February 18-20, 1999.

PELLETIER, M. and **GIRARD, D.** Activation of superoxide production by promyelocytic HL-60 cells with sodium sulfite. American Federation for Medical Research, New Orleans, Louisiana, February 18-20, 1999.

SAVOIE, A., LABBÉ, P. and **GIRARD, D.** Sodium sulfite inhibits de novo protein synthesis of human neutrophils. American Federation for Medical Research, New Orleans, Louisiana, February 18-20, 1999.

ESTÈVE, P.O., AOUJIT, F., ST-DENIS, A., **DESCOTEAUX, A.** and **ST-PIERRE, Y.** Overexpression of PKC $\zeta$ , but not PKC $\epsilon$ , suppresses induction of MMP-9 by inflammatory cytokines in rat C6 glioma cells. International Conference on Metalloproteinases and their inhibitors in the nervous system: Physiology and Disease, Banff, AB, February 27<sup>th</sup>-March 3<sup>rd</sup>, 1999.

**BERNIER, J.**, JOBIN, N., GARREL, D. Role of inflammatory response in burn associated immunosuppression. Congrès de la Société canadienne d'immunologie, Lac Louise, AB, 5-8 mars 1999.

**BERNIER, J.**, JOBIN, N., GARREL, D. Increased serum soluble IL-2 receptor in burn patients : characterization and possible effects on the immune system. Congrès de la Société canadienne d'immunologie, Lac Louise, AB, 5-8 mars 1999.

DESHARNAIS, P., **BERNIER, J.** Tyrosine kinases and tyrosine phosphatases implication in tributyltin induced apoptosis of mature lymphocytes. Congrès de la Société canadienne d'immunologie, Lac Louise, AB, 5-8 mars 1999.

NÉMORIN, J-G. and **DUPLAY, P.** Interaction of p62dok with the tyrosine kinase Lck in T cells. Congrès de la Société canadienne d'immunologie. Affiche et sélectionnée pour une présentation orale. Lake Louise, AB, 5-8 mars 1999.

POIRIER, D., **BERNIER, J.** Estrogen receptor, characterization and expression in lymphoid cells. Congrès de la Société canadienne d'immunologie, Lac Louise, AB, 5-8 mars 1999.

PRIVÉ, C. and **A. DESCOTEAUX.** Selective MAPKS activation by lipophosphoglycan-defective *Leishmania donovani*. 13th Annual Spring Meeting of the Canadian Society for Immunology, Lake Louise, AB. March 5-8, 1999.

HOLM, A., **DESCOTEAUX, A.**, MAGNUSSON, K.-E. and RASMUSSEN, B.J. The repeating phosphodisaccharides of *Leishmania donovani* lipophosphoglycan (LPG) inhibit actin breakdown around phagosomes. 13th Annual Spring Meeting of the Canadian Society for Immunology, Lake Louise, AB. March 5-8, 1999.

- BRETON, A. and DESCOTEAUX, A. Fc $\gamma$ R-mediated phagocytosis and signal transduction require PKC- $\alpha$  in macrophages. 13th Annual Spring Meeting of the Canadian Society for Immunology, Lake Louise, AB. March 5-8, 1999.
- GIROUX, M. and DESCOTEAUX, A. A role for PKC- $\alpha$  in the regulation of COX-2 expression. 13th Annual Spring Meeting of the Canadian Society for Immunology, Lake Louise, AB. March 5-8, 1999.
- CHANO, F. and DESCOTEAUX, A. Selective regulation of LPS-activated transcription factors by PKC- $\alpha$ . 13th Annual Spring Meeting of the Canadian Society for Immunology, Lake Louise, AB. March 5-8, 1999.
- GOLDBERG, M.S. The identification of subgroups of the population susceptible to the short-term effects of ambient particulates: Results from a novel investigation of air pollution and mortality in Montreal. Division of Clinical Epidemiology, Royal Victoria Hospital, McGill University, Montréal, QC, March 11, 1999.
- BÉLIZAIRE, A.K., TCHISTIANKOVA, L., ALAKHOV, V. and ST-PIERRE, Y. Identification of a peptide sequence specific to murine ICAM-1 using phage display library by subtractive selection on whole cells. IBC's 2<sup>nd</sup> Annual Conference on Integrins, Boston, MA, March 18-19, 1999.
- ROBY, P., CARETTE, J. and FOURNIER, A. Description of short peptide substrates of ECE. 4<sup>th</sup> Symposium FRSQ Sub-Network – Endothelium and its vascular-related diseases, Montréal, QC, March 1999.
- YON, L., BELLANCOURT, G., MONTERO, M., CHARTREL, N., FOURNIER, A. and VAUDRY, H. Role and mechanism of action of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in the adrenal gland of the frog *Rana ridibunda*. The Frontiers of the Biology of Amphibia, Hiroshima, Japan, March 1999.
- AYOTTE, C. and LÉVESQUE, J.-F. Proposed criteria for the detection of androstenedione oral administration. 17<sup>th</sup> Köln Workshop on Dope Analysis, Institut für Biochemie, Köln, Germany, March 1999.
- LÉVESQUE, J.-F., GOUDREAU D. and AYOTTE, C. The administration of oral DHEA the efficiency of steroid profiling, 17<sup>th</sup> Köln Workshop on Dope Analysis, Institut für Biochemie, Köln, Germany, March 1999.
- AYOTTE, C. and BOWERS, L. Recent experiences with the appeal process, 17<sup>th</sup> Köln Workshop on Dope Analysis, Institut für Biochemie, Köln, Germany, March 1999.
- GIRARD, D. Interactions neutrophiles/ cytokines et neutrophiles/ xénobiotiques. Séminaire conjoint, département des Sciences biologiques et TOXEN, UQAM, Montréal, QC, mars 1999.
- SAVOIE, A., PELLETIER, M., HAJTO, T., HOSTANSKA, and GIRARD, D. Interaction between human neutrophils and the plant lectin VAA-I. Société Canadienne d'Immunologie, Château Lake-Louise, AB, March 5-8, 1999.
- PELLETIER, M., SAVOIE, A. and GIRARD, D. Responses of human neutrophils and HL-60 cells to sodium sulfite, an air pollutant with pro-inflammatory properties. Société Canadienne d'Immunologie, Château Lake-Louise, AB, March 5-8, 1999.
- CHARBONNEAU, M., Abdalian, R, et CYR, D. Sexual dimorphism in hexachlorobenzene (HCB)-induced modulation of intercellular communication in the liver. Society of Toxicology, New Orleans, Louisiana, March 14-18, 1999.
- DUFRESNE, J., ALFIERI, J., HERMO, L. and CYR, D.G. Identification and regulation of metallothioneins in the rat epididymis. North Amer. Testis Workshop, Louisville, KY, April 1999.
- DUFRESNE, J. and CYR, D.G. Effects of methylmercury on metallothionein mRNA levels in the rat testis and epididymis. North Amer. Testis Workshop, Louisville, KY, April 1999.
- FINNISON, K.W. and CYR, D.G. Identification of connexin 46 and 30.3 in the rat epididymis. North Amer. Testis Workshop, Louisville, KY, April, 1999.
- GAUDREAU, P., LANGLOIS, D., DUMONT, Y., FOURNIER, A. and QUIRION, R. Development of fluorescent analogs of neuropeptide Y. 5<sup>th</sup> International NPY Meeting, Cayman Islands, April 1999.

LARIVÉE, P., PEK, B., FOURNIER, A. and CADIEUX, A. : Elevation of circulating calcitonin gene-related peptide during acute exacerbation of asthma. ALA\ATS International Conference, San Diego, CA, April 1999.

GAUDREAU, S.B., FOURNIER, A. and CADIEUX, A. : Changes in the affinity of CGRP binding sites during pulmonary inflammation, ALA\ATS International Conference, San Diego, CA, April 1999.

NGUYEN, N., ARBOUR, S., ABDOUH, M., BENQUET, C. and KOUASSI, E. Acceleration of human neutrophil apoptosis and primary necrosis by mercury. *Experimental Biology* 99, Washington, DC. The FASEB Journal 13 :LB129, 1999. April 17-21, 1999.

REMY-JOUET, I., CARTIER, F., CONLON, J.M., FOURNIER, A., VAUDRY, H. and DELARUE, C. Effect of endothelin-1 (ET-1) on cytosolic free calcium in frog adrenocortical cells. 42<sup>e</sup> Journées internationales d'Endocrinologie clinique, Paris, France, April 1999.

CARTIER, F., DELARUE, C., REMY-JOUET, I., FOURNIER, A. and VAUDRY, H. The corticotropic activity of endothelin-1 (ET-1) on frog adrenocortical cells is mediated through ET<sub>A</sub> receptors. 42<sup>e</sup> Journées internationales d'Endocrinologie clinique, Paris, France, April 1999.

SIZUN, J., GAGNEUR, A., LEGRAND, M.-C., SALMON, J., BARON, R., TALBOT, P., PICARD, B. and de PARSCAU, L. Prospective evaluation of community-acquired and nosocomial viral respiratory tract infections in a neonatal and pediatric intensive care unit. Congrès international, European Society for Paediatric Infectious Diseases, San Francisco, California, 1 - 4 mai 1999

TAGA, S. et GIRARD, D. Interactions Interleukine-15 (IL-15)/neutrophiles et IL-15/HL-60. 67<sup>e</sup> Congrès de l'ACFAS, Université d'Ottawa, Ottawa, ON, 10-14 mai 1999.

PELLETIER, M., SAVOIE, A., LABBÉ, P. et GIRARD, D. Réponses physiologiques du neutrophile humain au sulfite de sodium (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>) *in vitro*. 67<sup>e</sup> Congrès de l'ACFAS, Université d'Ottawa, Ottawa, ON, 10-14 mai 1999.

SAVOIE, A., PELLETIER, M., LABBÉ, P. et GIRARD, D. Interaction entre la VAA-I et les neutrophiles. 67<sup>e</sup> Congrès de l'ACFAS, Université d'Ottawa, Ottawa, ON, 10-14 mai 1999.

BERNIER, J. Conséquences des brûlures graves sur la réponse immunitaire. Congrès de l'Ordre professionnel des technologues médicaux du Québec, Laval, QC, mai 1999.

VAUDRY, D., GONZALEZ, B.J., BASILLE, M., SCHOUFT, M.T., FONTAINE, M., FOURNIER, A. et VAUDRY, H.: Activité neurotrophique du PACAP au cours de l'histogénèse du cortex cérébelleux du rat. 5<sup>e</sup> Journée de l'Institut Fédératif de Recherches Multidisciplinaires sur les Peptides, Rouen, France, mai 1999.

YON, L., BREAU, L., MONTÉRO, M., CONTESSÉ, V., DELARUE, C., FOURNIER, A., LEHOUX, J.-G., GALLO-PAYET, N. et VAUDRY, H.: Caractérisation des récepteurs et effets neuroendocriniens du PACAP dans la glande surrénale humaine au cours du développement. XXVIII<sup>e</sup> Colloque de la Société de Neuroendocrinologie, Marseille, France, mai 1999.

GOLDBERG, M.S. Populations susceptible to the short term effects of air pollution: A novel investigation in Montreal. Department of Statistics, University of British Columbia, Vancouver, BC, May 4, 1999.

ABDOUH, M., DROBETSKY, E. et KOUASSI, E. Régulation transcriptionnelle de l'expression du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> des lymphocytes T et B. Journée de la recherche Gabriel Plaa, Département de pharmacologie, Université de Montréal, Montréal, QC, 7 mai 1999.

IKEN, K. et KOUASSI, E. Contribution des propriétés anti-oxydantes de la sérotonine dans ses effets mitogéniques sur les lymphocytes B. Journée de la recherche Gabriel Plaa, Département de pharmacologie, Université de Montréal, Montréal, QC, 7 mai 1999.

GOLDBERG, M.S., J.C. BAILAR III, et al. The Montreal Air Particulate Daily Mortality Study: Defining Susceptible SubGroups. Health Effects Institute Fifteenth Annual Conference, La Jolla, CA, May 11, 1999.

**GOLDBERG, M.S.** Health status and PM-Associated Daily Mortality: Preliminary results of a 10-year time-series study in Montreal. Health Effects Institute, Fifteenth Annual Conference, La Jolla, CA, May 11, 1999.

**KREWSKI, D., BURNETT, R., GOLDBERG, M.S.** and **SIEMIATYCKI, J.** Re-analysis of the Harvard Six-Cities Study and American Cancer Society Study of Air Pollution and Mortality. Health Effects Institute, Fifteenth Annual Conference, La Jolla, CA, May 11, 1999.

**KOUASSI, E.** Immunotoxicité du mercure et des pesticides. Conférence sur invitation dans le cadre du projet FICU (98/PAS/13). Université Cheikh Anta Diop de Dakar, 12 mai 1999.

**GENDRON, A., NUARA, S., TEITELBAUM, J.** et **KOUASSI E.** L'occlusion temporaire de l'artère cérébrale moyenne avec contrôle de la pression artérielle chez le rat. Un modèle adéquat pour simuler les accidents vasculaires cérébraux chez l'humain. Journée de la recherche, département de médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, 21 mai 1999.

**ABDOUH M., PERREAULT C., DROBETSKY E.** and **KOUASSI E.** Surexpression du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> sur les lymphocytes T et B activés. 18<sup>e</sup> Journée de la recherche, département de médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, 21 mai 1999.

**COUPAL, M., BOSSÉ, R., BOUVIER, M.** et **FOURNIER, A.** Analyse pharmacologique du récepteur  $\beta_2$ -adrénergique en présence de peptides dérivés de son sixième domaine transmembranaire (TM6). Journée de la recherche Gabriel L. Plaa, Montréal, QC, mai 1999.

**DESHARNAIS, P.** et **BERNIER, J.** Implication des tyrosines kinases et tyrosines phosphatases dans l'apoptose induite par le TBT. 67<sup>e</sup> Congrès de l'ACFAS, Ottawa, ON, 10-14 mai, 1999.

**POIRIER, D.** et **BERNIER, J.** Caractérisation de l'expression et du rôle des récepteurs à l'estrogène dans les cellules lymphoïdes. 67<sup>e</sup> Congrès de l'ACFAS, Ottawa, ON, 10-14 mai, 1999.

**MACINA, D., CHALIFOUR, A., LEMIEUX, S.,** et **VIDAL, S.M.** Analyse phénotypique des cellules

spléniques impliquées dans la résistance à MCMV dans la souris BXD8/Ty. 67<sup>e</sup> Congrès de l'ACFAS, Ottawa, ON, 10-14 mai, 1999.

**ST-PIERRE, Y., AOUDJIT, F.** and **POTWOROWSKI, E.F.** Emergence of lymphoma cells with a malignant phenotype first requires intercellular contact but later evolves independently. 20<sup>th</sup> Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and related Diseases (IACRLRD), Marrakech, Maroc, May 23-28, 1999.

**MAYO, N.E., SCOTT, S., GOLDBERG, M.S., SHEN, N., HANLEY, J., MARGOLESE, R.** and **MARION H.** Waiting time for breast cancer diagnosis and treatment in Quebec. Canadian Society for Epidemiology and Biostatistics, Vancouver, BC, May 1999.

**GOLDBERG, M.S., BURNETT, R., BROOK, J., TAMBLYN, R., FLEGEL, K., ERNST, P., BONVALOT, Y., SINGH, R., VALOIS, M-F.** and **JC BAILAR III.** The Montreal Air Particulate Daily Mortality Study: Identifying Susceptible SubGroups Using Medicare Data. Canadian Society for Epidemiology and Biostatistics, Vancouver, BC, (Accepted but not presented because of time conflict with the Health Effects Institute Annual Meeting.) May 1999.

**GOLDBERG, M.S., BURNETT, R., BROOK, J., TAMBLYN, R., FLEGEL, K., ERNST, P., BONVALOT, Y., SINGH, R., VALOIS, M-F.** and **JC BAILAR III.** Cause-specific mortality and exposure to particulates in Montreal: A time series study. Canadian Society for Epidemiology and Biostatistics, Vancouver, BC, May 1999.

**LENZ, S.K., GOLDBERG, M.S.** and **LABRÈCHE, F.** Alcohol consumption and the risk of breast cancer in postmenopausal women. Canadian Society for Epidemiology and Biostatistics, Vancouver, BC, May 1999.

**MARTIN, K.** and **GOLDBERG, M.S.** Ground-level ozone and daily mortality: Identification of susceptible subgroups. Canadian Society for Epidemiology and Biostatistics, Vancouver, BC, May 1999,

DANIEL, C. L'utilisation de modèles murins pour l'étude du rejet de greffe", dans le cadre du *Journal Club* des vétérinaires professant dans le domaine des animaux de laboratoire. Centre de biologie expérimentale, INRS – Institut Armand-Frappier, Laval, QC. , 27 mai 1999.

**SUBVENTIONS ET CONTRATS***(Montant total reçu 5 205 280 \$)***Christiane AYOTTE**

Centre canadien pour l'éthique dans le sport

Programme canadien de contrôle du dopage chez les athlètes amateurs .....	600 000 \$
---	------------

Fédération internationale d'athlétisme amateur

Programme international de contrôle du dopage chez les athlètes amateurs .....	87 041 \$
--	-----------

Fédération internationale de natation amateur

Programme international de contrôle du dopage chez les athlètes amateurs .....	51 538 \$
--	-----------

Pan American Games Society

Programme de contrôle du dopage durant les Jeux .....	382 500 \$
---	------------

Regroupement de sources diverses

Programme de contrôle du dopage et recherche .....	44 519 \$
--	-----------

---

**1 165 598 \$**
**Jacques BERNIER**

CRM – Subvention de recherche

Effects of enteral glutamine supplementation on infectious morbidity and length of care in severely burned patients .....	20 200\$
(2 <sup>e</sup> versement de 3)	

Fonds de la recherche en santé du Québec

Étude de la physiopathologie des brûlures et de leurs séquelles .....	36 000 \$
---	-----------

Fonds de la recherche en santé du Québec

Étude des collagenases sécrétées par les bactéries  
provenant de grands brûlés ..... 23 800 \$

**80 000 \$**

**Mathieu CELLIER**

CRSNG – Subvention de recherche

Role of NRAMP homologs in mycobacteria -  
macrophage interactions ..... 33 550 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 4)

Fondation Armand-Frappier

Bourse Biochem Pharma de Mme Eva Roig ..... 25 000 \$

Fonds de la recherche en santé du Québec

Caractérisation moléculaire de la protéine  
NRAMP1 dans les phagocytes humains ..... 15 000 \$  
(2<sup>e</sup> versement de 2)

Bourse de chercheur-boursier :  
Caractérisation moléculaire de la protéine  
NRAMP1 dans les phagocytes humains ..... 44 305 \$  
(2<sup>e</sup> versement de 3)

**117 855 \$**

**Michel CHARBONNEAU**

Ministère de la Santé Canada

Development of a method useful for the detection  
of endocrine disruption induced by mixtures of  
persistent organic pollutants found in human milk ..... 5 000 \$

Ministère de la Santé Canada

Literature review of the physical/chemical and  
toxicological attributes of siloxane based surfactants  
associated with reproductive and endocrine-related  
toxicity ..... 12 400 \$

Fonds de la recherche en santé du Québec

Effets des contaminants du fleuve St-Laurent sur la modulation du métabolisme de l'estradiol et la prolifération des cellules épithéliales mammaires .....	37 761 \$
(2 <sup>e</sup> versement de 2)	
	55 161 \$

**Daniel CYR**

Ministère de la Santé Canada

Literature review of the physical/chemical and toxicological attributes of soloxane based surfactants, associated with reproductive and endocrine-related toxicity .....	12 400 \$
--	-----------

Fondation canadienne pour l'innovation

Établissement d'un laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire en santé environnementale humaine .....	308 498 \$
--	------------

Fonds FCAR – Soutien aux équipes de recherche

Rôle de l'épissage des ARNm au cours de la spermatogenèse .....	16 000 \$
(1 <sup>er</sup> versement de 3)	

Ministère de l'Environnement Canada

Assessment of municipal effluent on endocrine disruption, immune function and parasite load in the spottail shiner ( <i>Nutropis hudsonius</i> ) .....	19 750 \$
--	-----------

Ministère de l'Éducation du Québec

Établissement d'un laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire en santé environnementale humaine .....	312 049 \$
	668 697 \$

**Claude DANIEL**

Sangstat Canada Ltd.

Contributions des voies d'alloréactivité directe  
et indirecte aux antigènes de classe-II du CMH  
dans le processus de rejet de greffes ..... 4 000 \$

CRM – Subvention de recherche

Study of alloreactivity and graft rejection in a  
TCR-transgenic model ..... 71 958 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 2)

---

75 958 \$

**François DENIS**

Fondation canadienne pour l'innovation

Etablissement d'un laboratoire de biologie moléculaire  
et cellulaire pour l'étude de l'apoptose dans le cancer,  
les maladies auto-immunes et infectieuses ..... 250 000 \$

Ministère de l'Éducation du Québec

Etablissement d'un laboratoire de biologie moléculaire  
et cellulaire pour l'étude de l'apoptose dans le cancer,  
les maladies auto-immunes et infectieuses ..... 250 000 \$

---

500 000 \$

**Albert DESCOTEAUX**

CRM – Subvention de recherche

Bourse de chercheur-boursier ..... 58 055 \$  
(3<sup>e</sup> versement de 4)

CRM – Subvention de recherche

Molecular analysis of the macrophage-  
*Leishmania* interaction ..... 32 910 \$  
(3<sup>e</sup> versement de 3)

CRM – Subvention de recherche

Protein Kinase C and the regulation of  
macrophage responses to infection .....32 910 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 4)

Fondation canadienne pour l'innovation

Mécanismes immunitaires de la résistance aux  
cancers et aux infections et du rejet des greffes  
d'organes .....243 000 \$

Fonds FCAR – Soutien aux équipes de recherche

Study of the mechanisms governing macrophage  
resistance to intracellular pathogens .....8 750 \$

Fonds FCAR – Établissement de nouveaux chercheurs

Regulation of macrophage-activity .....14 600 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 3)

Fonds FCAR – Établissement de nouveaux chercheurs – équipement

Regulation of macrophage-activity .....5 000 \$

Ministère de l'Éducation du Québec

Mécanismes immunitaires de la résistance aux  
cancers et aux infections et du rejet des greffes  
d'organes .....243 000 \$

**638 225 \$**

**Pascale DUPLAY**

CRM- Subvention de recherche

Functional role of CD45, a protein tyrosine  
phosphatase involved in T-cell activation .....50 000 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 3)

**Alain FOURNIER**

BioSignal Inc.

Bourse d'excellence 1998-99 pour étudiant  
au doctorat Martin Coupal ..... 16 000 \$

CRM – Stagiaire de recherche

Bourse de stagiaire de recherche ..... 13 318 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 3)

CRM – Subvention de recherche

Biological and biochemical characterization of  
endothelin and its receptors using synthetic peptide  
analogs ..... 94 631 \$  
(2<sup>e</sup> versement de 6)

CRM – Subvention de recherche

Pharmacological characterization of NPR-B :  
development of selective peptides ..... 10 000 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 4)

CRM – Subvention de recherche

Biological characterization of endothelin and its  
receptors using synthetic peptide analogs ..... 4 000 \$  
(4<sup>e</sup> versement de 6)

Fondation des maladies du cœur du Québec

Biological characterization of endothelin and  
its receptors using synthetic peptide analogs ..... 15 000 \$  
(3<sup>e</sup> versement de 3)

Fonds FCAR – Soutien aux équipes de recherche

Clarification du rôle du CGRP en tant qu'agent  
modulateur du tonus des voies aériennes ..... 9 000 \$  
(2<sup>e</sup> versement de 2)

Fonds de la recherche en santé du Québec

Caractérisation biologique de l'endothéline et ses récepteurs au moyen d'analogues peptidiques synthétiques – chercheur-boursier Senior .....28 090 \$  
(4<sup>e</sup> versement de 5)

Ministère de l'Industrie et du Commerce Québec

Sixième conférence internationale sur l'endothéline .....14 000 \$

**204 039 \$**

**Michel FOURNIER**

Imperial Tobacco Limitée

Formation théorique et technique en toxicologie.....11 500 \$

Imperial Tobacco Limitée

Validation of an ELISA method for the quantification of savinase in tobacco extract .....14 718 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 2)

Dow Chemical Company Foundation

Immunotoxicologie de l'environnement .....15 000 \$  
(2<sup>e</sup> versement de 2)

Ministère de l'environnement Canada

Field evaluation of immune competence in trout exposed to different levels of heavy metals.....19 750 \$

**60 968 \$**

**Denis GIRARD**

Fonds FCAR – Établissement de nouveaux chercheurs

Immunotoxicologie et neutrophiles .....14 600 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 3)

Fonds FCAR – Établissement de nouveaux chercheurs – équipement

Immunotoxicologie et neutrophiles ..... 26 000 \$

Fonds de la recherche en santé du Québec

Bourse de chercheur-boursier :  
Interaction entre l'interleukine-15 et les  
neutrophiles ..... 13 500 \$  
(2<sup>e</sup> versement de 2)

Fonds de la recherche en santé du Québec

Bourse de chercheur-boursier :  
Interaction entre l'interleukine-15 et les  
neutrophiles ..... 38 176 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 4)

---

92 276 \$

**Mark GOLDBERG**

Institut national du cancer du Canada

Breast cancer in women and its relation  
with exposures to potentially hazardous  
agents in the workplace and in the general  
environment ..... 154 514 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 2)

Ministère de la Santé Canada

Bourse de chercheur-boursier :  
Adverse health effects from environmental  
exposures ..... 50 000 \$  
(3<sup>e</sup> versement de 6)

---

204 514 \$

**Édouard KOUASSI**

AUPELF

Identification de substances toxiques de l'environnement et analyse de leurs mécanismes d'action sur le système immunitaire ..... 17 000 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 2)

Fonds de la recherche en santé du Québec

Caractérisation des altérations immunologiques dans l'ischémie cérébrale aiguë chez le rat .....	40 000 \$
	57 000 \$

**Suzanne LEMIEUX**

Supratek Pharma Inc.

Block-copolymer delivery system for anthracyclines.....	53 975 \$
(3 <sup>e</sup> versement de 3)	

CRM – Subvention de recherche

Signal transduction through murine Ly-49 NK cell receptors .....	61 392 \$
(1 <sup>er</sup> versement de 3)	

Société de recherche sur le cancer Inc.

NK cell receptors : analysis of the Ly-49 family members .....	37 500 \$
(1 <sup>er</sup> versement de 2)	
	152 867 \$

**Daniel OTH**

Hydro-Québec

Paternal tritium exposure and health effects in offspring a mouse model .....	23 363 \$
--	-----------

CORPAQ

Le rôle immunostimulateur de bactéries probiotiques retrouvées dans le yogourt : étude du mécanisme .....	45 000 \$
(1 <sup>er</sup> versement de 2)	

CORPAQ

Le rôle immunostimulateur de bactéries probiotiques retrouvées dans le yogourt : étude du mécanisme .....	650 \$
	69 013 \$

**Yves ST-PIERRE**

Biogénie Inc.

Mise au point de la méthode FASC ..... 31 914 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 2)

Phairson Medical Inc.

PHM-101 research program for 1998-1999 ..... 10 786 \$  
(3<sup>e</sup> versement de 3)

Supratek Pharma Inc.

Development of an *in vivo* model for testing  
of anti-adhesion therapies ..... 5 000 \$

CRM – Subvention de recherche

Resistance of ICAM-1 deficient-mice to  
dissemination of T cell lymphoma ..... 42 102 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 4)

Fonds FCAR – Établissement de nouveaux chercheurs

Implication des molécules d'adhésion dans  
la régulation des métalloprotéinases durant la  
dissémination et la croissance des lymphomes  
de type T ..... 14 600 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 3)

Institut national du cancer du Canada – Subvention de recherche

Effect of MMP-9 deficiency on T-cell leukemia ..... 83 990 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 3)

---

**188 392 \$**

**Gilles SAUVÉ**

Fonds FCAR – Soutien aux équipes de recherche

Aspects moléculaires et cellulaires de la  
multiplication du virus de l'immunodéficience  
humaine (VIH) ..... 10 000 \$  
(3<sup>e</sup> versement de 3)

**Jack SIEMIATYCKI**

Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social Canada

Ascertainment of cases and controls, tobacco smoke  
and lung cancer ..... 101 991 \$

Organisation mondiale de la santé

Feasibility study of the international collaboration  
case control study of adult brain tumours ..... 13 000 \$

CRM – Bourse de scientifique émérite

Environmental causes of lung cancer ..... 50 000 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 5)

CRM – Subvention de recherche

Case-control study of occupational risk factors  
for lung cancer ..... 182 239 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 4)

Inorganic particulate retained dose markers  
in lung : a cross-disciplinary reliability study ..... 13 923 \$

Fonds de la recherche en santé du Québec

Épidémiologie environnementale et cancer ..... 37 500 \$  
(2<sup>e</sup> versement de 2)

Ministère de la Santé Canada

Bourse de chercheur-boursier :  
Épidémiologie environnementale et cancer ..... 12 150 \$  
(6<sup>e</sup> versement de 6)

**410 803 \$**

**Pierre TALBOT**

CRM – Subvention de recherche

Neuropathogenesis by human coronaviruses ..... 110 396 \$  
(4<sup>e</sup> versement de 4)

Ministère des Relations internationales Québec

Culture de cellules microgliales : intérêt dans  
l'étude de la différenciation et pour une approche  
pharmacologique ..... 3 915 \$  
(2<sup>e</sup> versement de 2)

Société canadienne de la sclérose en plaques

Characterization of myelin-coronavirus lymphocyte  
cross-reactivity in multiple sclerosis ..... 83 709 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 2)

**198 020 \$**

**Lise THIBODEAU**

Fondation mondiale pour la recherche sur le SIDA

Clonage et expression du gène HIV-1 dans un  
vecteur baculovirus ..... 54 800 \$

Recherche APR Inc.

Évaluation de substances anti-virales d'origine  
animale ..... 54 236 \$

UNESCO

Évaluation de l'immunosome-SIV chez le macaque  
comme modèle de vaccin sous-unitaire contre le VIH ..... 21 958 \$  
(1<sup>er</sup> versement de 2)

**130 994 \$**

**Lolita ZAMIR**

CRSNG – Subvention de recherche

Biosynthetic studies : trichothecenes and taxol ..... 64 900 \$  
(6<sup>e</sup> versement de 6)

Fonds FCAR – Soutien aux équipes de recherche

Biochimie et métabolisme des plantes en  
vue de leur usage en génie génétique ..... 10 000 \$  
(2<sup>e</sup> versement de 3)

**74 900 \$**

**TOTAL DES SUBVENTIONS ET CONTRATS ..... 5 205 280 \$**

## ***COLLABORATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES***

### **Christiane AYOTTE**

- Dr Eduardo Henrique De Rose  
Fédération internationale de médecine sportive  
Programme de contrôle du dopage
- Dr Gabriel Dollé  
Fédération internationale de l'athlétisme amateur  
Programme de contrôle du dopage
- Dr Cornel Marculescu  
Fédération internationale de natation amateur  
Programme de contrôle du dopage
- M. Casey Wade  
Centre canadien pour l'éthique dans le sport  
Programme de contrôle du dopage

### **Jacques BERNIER**

- Dr Manon Choinière  
Centre hospitalier de l'Université de Montréal  
Études des séquelles des brûlures graves
- Dr Dominique Garrel  
Centre hospitalier de l'Université de Montréal  
Études des séquelles des brûlures graves

### **Daniel CYR**

- Dr Céline Audet  
Institut des sciences de la mer, Université du Québec à Rimouski
- Dr Jean-Marie Boucquegneau  
Département océanographie, Université de Liège, Belgique
- Dr Gerard Cooke  
Santé Canada

- Dr Joël de la Noüe  
Département des sciences animales, Université Laval
- Dr Barbara Hales  
Département de pharmacologie, Université McGill
- Dr Louis Hermo  
Département d'anatomie et biologie cellulaire, Université McGill
- Dr Carlos Morales  
Département d'anatomie et biologie cellulaire, Université McGill
- Dr Bernard Robaire  
Département de pharmacologie, Université McGill
- Dr Jacquetta Trasler  
Département de pharmacologie, Université McGill
- Dr Robert Viger  
Centre hospitalier de l'Université Laval

**Albert DESCOTEAUX**

- Dr Michel Desjardins  
Département de pathologie et de biologie cellulaire, Université de Montréal
- Dr Pascale Duplay  
INRS-Institut Armand-Frappier - Santé humaine
- Dr Francine Gervais  
Centre for the Study of Host Resistance, McGill University
- Dr Birgitta J. Rasmusson  
Département de Microbiologie médicale, Linköping University de Suède

**Pascale DUPLAY**

- Dr Jacques Bernier  
INRS-Institut Armand-Frappier - Santé humaine  
Rôle de CD45 dans la modulation de l'Activité co-réceptrice de CD4 et CD19
- Dr Édouard Kouassi  
INRS-Institut Armand-Frappier - Santé humaine  
Rôle de CD45 dans la modulation de l'Activité co-réceptrice de CD4 et CD19

- Dr Suzanne Lemieux  
INRS-Institut Armand-Frappier - Santé humaine  
Rôle des récepteurs Ly-49 et de la molécule DAP-12 dans la transduction des signaux
- Dr Michel Tremblay  
Université McGill de Montréal  
Rôle de la tyrosine phosphatase TC-PTP dans l'activation et le développement des cellules T

**Alain FOURNIER**

- Dr Hubert Vaudry  
Université de Rouen  
Analyses chimiques et biologiques d'endothélines originant du poisson et des amphibiens (Échange France-Québec)

**Michel FOURNIER**

- Dr Jean-Marie Bouquegneau  
Université de Liège  
Toxicologie chez le phoque
- Dr Theo Colborn  
World Wildlife Fund, Washington  
Toxicity of halogen contaminants in beluga whales
- Dr Louis Guillette  
Université de la Floride, Gainesville  
Immunotoxicity in alligator
- Dr Michel Lebeuf  
Institut Maurice-Lamontagne  
Toxicologie chez des organismes marins
- Dr Lena Measures  
Institut Maurice-Lamontagne  
Toxicologie chez des organismes marins
- Dr Joceline Pellerin  
ISMER, Rimouski  
Écotoxicologie marine

**Mark GOLDBERG**

- Dr Leonard Amborski  
University of Buffalo  
Occupational exposures and risk of breast cancer
- Dr Geza Benke  
University of Buffalo  
Cancer in textile manufacturing workers
- Dr Nick deKlerk  
University of Buffalo  
Cancer in textile manufacturing workers
- Dr Lin Fritschi  
University of Buffalo  
Cancer in textile manufacturing workers
- Dr Malcolm Sim  
University of Buffalo  
Cancer in textile manufacturing workers
- Dr Mya Swanson  
University of Buffalo  
Occupational exposures and risk of breast cancer
- Dr John Vena  
University of Buffalo  
Occupational exposures and risk of breast cancer
- Dr Gregg S. Wilkinson  
University of Buffalo  
Occupational exposures and risk of breast cancer

**Suzanne LEMIEUX**

- Dr Thaddeus C. George  
Department of Pathology  
University of Texas Southwestern Medical Center  
Tolerance and alloreactivity of the Ly49D subset of murine NK cells
- Dr Kevin P. Kane  
Département d'Immunologie  
Université d'Alberta  
Ligand specificity of Ly40C<sup>B6</sup> NK inhibitory receptor

- Dr Vinay Kumar  
Department of Pathology  
University of Texas Southwestern Medical Center  
Tolerance and alloreactivity of the Ly49D subset of murine NK cells
- Dr Hans-Gustaf Ljunggren  
Microbiology and Tumor Biology Center  
Karolinska Institute, Stockholm, Sweden  
Control of Ly49C inhibitory receptor expression
- Dr Richard G. Miller  
Département de Biophysique  
Université de Toronto  
Ligand specificity of Ly49C<sup>B6</sup> NK inhibitory receptor
- Dr Margarita Salcedo  
Microbiology and Tumor Biology Center  
Karolinska Institute, Stockholm, Sweden  
Control of Ly49C inhibitory receptor expression
- Dr Silvia M. Vidal  
Département de Biochimie, Microbiologie et Immunologie  
Université d'Ottawa  
Assessment of *Cmv1* candidate by genetic mapping and *in vivo* antibody depletion of NK cell subsets

### **Daniel OTH**

- Dr A. Adam  
Faculté de Pharmacie, Université de Montréal  
Dosages de cytokines proinflammatoires, et de molécules associées à l'apoptose, sur des infarctus expérimentaux chez le rat. Essai de nouveaux médicaments (angiotensin converting enzyme inhibitors) projet avec BMS Boston
- Dr J. Borg et Dr P. Bischoff  
Université de Strasbourg, France  
Échanges de réactifs et de savoir-faire technique, pour l'étude de phénomènes associés à l'inflammation et à l'apoptose. Systèmes expérimentaux souris.  
Collaboration des gouvernements québécois et français
- Dr Serge Dea  
INRS-Institut Armand-Frappier – Microbiologie et Biotechnologie  
Réactions immunes du porc contre le virus SRRP

- Dr Allegría Kessous  
Faculté de Médecine, Université de Montréal  
Dosages de cytokines chez des souris recombinantes
- Dr M. Lacroix et Dr D. Roy, Agriculture Canada, St-Hyacinthe  
Dr M. Lessard, Agriculture Canada, Lennoxville  
Action sur le système immunitaire de la souris, de diverses souches de bactéries « probiotiques » pouvant être ajoutées à des produits laitiers fermentés
- Dr M. Lacroix et Dr D. Roy, Agriculture Canada, St-Hyacinthe  
Dr S. Meterissian, Hôpital Royal Victoria  
Action sur le développement de métastases de tumeur du colon d'origine humaine, de diverses souches de bactéries « probiotiques » pouvant être ajoutées à des produits laitiers fermentés
- Institut Rosell  
Montréal  
Évaluation de l'effet immunostimulateur de souches microbiennes ajoutées au yogourt
- Dr Peter Tijssen  
INRS-Institut Armand-Frappier - Microbiologie et Biotechnologie  
Réactions immunes du porc contre le virus PPV et collaboration à l'organisation du congrès mondial sur les parvovirus

### **Edouard POTWOROWSKI**

- Dr Marie-Paule Defresne  
Université de Liège, Belgique  
Les cytokines du thymus

### **Yves ST-PIERRE**

- Dr Bern Arnold  
German Cancer Research Center, Division of Molecular Immunology  
Federal Republic of Germany  
Role of MMP-9 deficiency in T cell Lymphoma
- Dr André Cantin  
Service de Pneumologie, Département de Médecine, Université de Sherbrooke  
Sensitivity of cell adhesion molecules to Leukocyte Elastase

- Dr Ronald G. Crystal  
Chief-Pulmonary Division, Cornell University, New York  
Role of Leukocyte Elastase in T cell Lymphoma
- Dr Bernard Grillet  
U.Z. Pellenberg-Rheumatologie, Belgium  
Proteolytic activity in SF of RA Patients
- Dr Philip D. King  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York
- Dr Anna Kossakowska  
Pathology Department, Foothills Medical Centre, Calgary  
Role of MMP-9 in T cell Lymphoma
- Dr Henri-André Ménard  
Service de rhumatologie, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke  
Canadian Arthritis Network.
- Dr Kohei Miyazono  
Ludwig Institute for Cancer research, Uppsala, Sweden  
Capacity of TLCN to induce MMP-9 in T cell Lymphoma
- Dr G. Opdenakker  
The laboratory of Molecular Immunology, Rega Institute for Medical Research  
Leuven, Belgium
- Dr Timothy A. Springer  
Center for Blood Research, Harvard University, Boston  
Role of ICAM-1 in T cell Lymphoma
- Dr Stefan Urbanski  
Pathology Department, Foothills Medical Centre, Calgary  
Role of MMP-9 in T cell Lymphoma

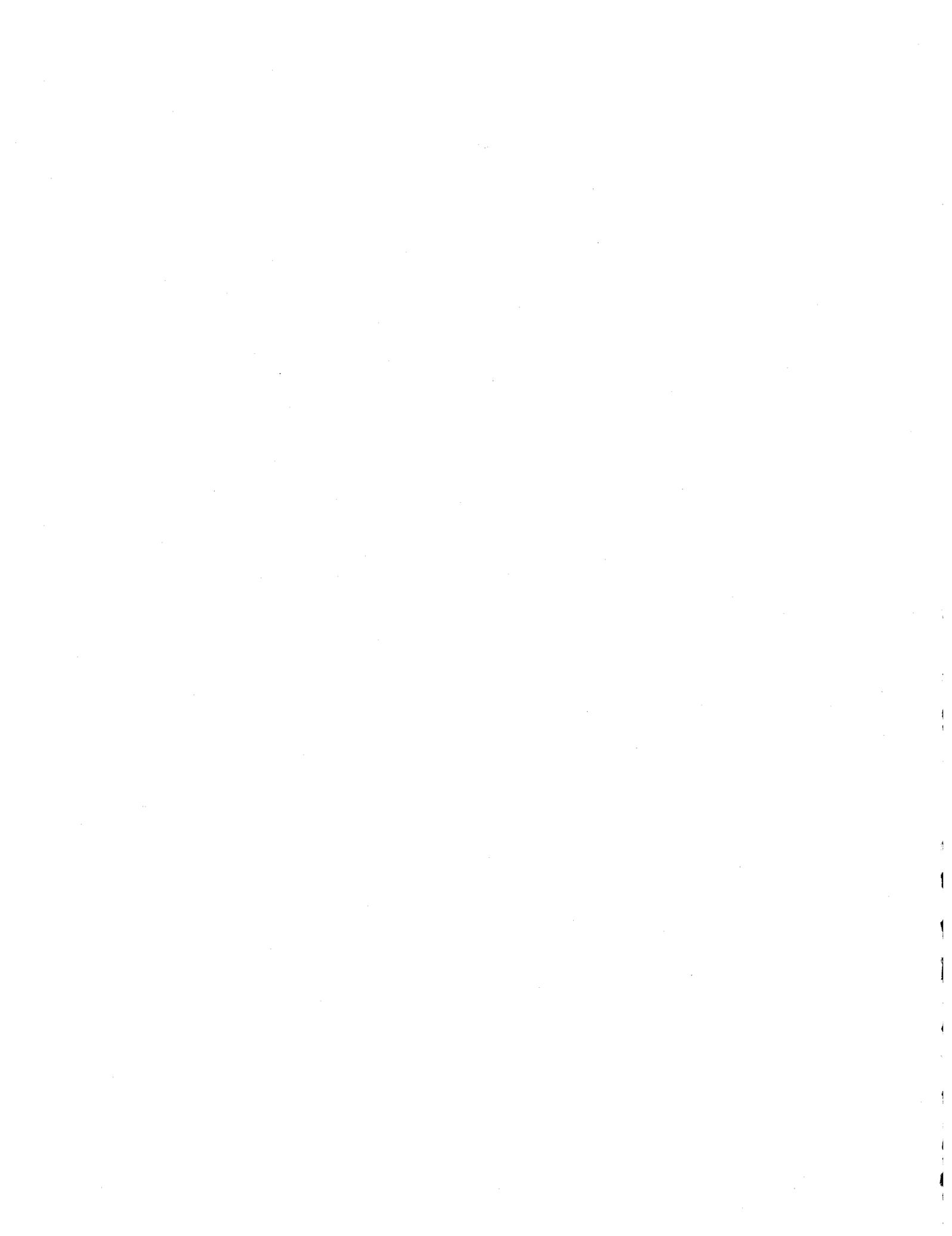
**Pierre TALBOT**

- Dr Jack Antel  
Montreal Neurological Institute, McGill University  
Étude de l'infection de cultures primaires de cellules neurales humaines par les coronavirus humains

- Dr Jacques Borg  
Université Louis-Pasteur de Strasbourg  
Caractérisation de cellules microgliales humaines (échanges France-Québec)
- Dr Neil Cashman  
Montreal Neurological Institute, McGill University et  
Center for Research in Neurodegenerative Diseases, Toronto  
Etude de l'infection de lignées neurales humaines par les coronavirus humains
- Dr François Denis  
INRS-Institut Armand-Frappier – Santé humaine  
Caractérisation de l'activation de cellules gliales humaines par le coronavirus humain  
et caractérisation moléculaire de lymphocytes humains
- Dr Pierre Duquette  
Hôpital Notre-Dame, Montréal  
Caractérisation de réactions lymphocytaires croisées coronavirus-myéline chez des  
patients atteints de sclérose en plaques et témoins en santé
- Dr Kathryn Holmes  
University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado, U.S.A.  
Étude de l'utilisation de la molécule CD13 comme récepteur cellulaire pour le  
coronavirus humain HCV-229E sur des lignées de cellules neurales
- Dr Mark J. Mauerer  
Institute of Medical Microbiology and Hygiene, Johannes Gutenberg-Universität  
Mainz, Mainz, Allemagne  
Étude de la reconnaissance de la protéine non-structurale ns2 du coronavirus humain  
OC43 par des clones de lymphocytes T CD8+ de patients atteints de cancer
- Dr Laurent Poliquin  
Département des sciences biologiques, Université du Québec à Montréal, Montréal,  
Québec  
Caractérisation de la réplication de mutants thermosensibles du virus de la stomatite  
vésiculaire dans les cellules neurales *in vitro* et *in vivo*
- Dr Jacques Sizun  
Service de réanimation pédiatrique, Centre hospitalier universitaire de Brest, Brest,  
France  
Caractérisation de l'implication des coronavirus humains dans les infections  
nosocomiales affectant les nouveaux-nés
- Dr Marc Tardieu  
Département de pédiatrie, Service de neurologie, Centre hospitalier universitaire  
Bicêtre, Université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France  
Étude de l'infection de lignées microgliales humaines par les coronavirus humains

**Lolita ZAMIR**

- Dr Gerry Batist et Dr Moulay Alaoui-Jamali  
Centre appliqué à la Recherche sur le Cancer  
Hôpital Juif de Montréal  
Tests *in vitro* et *in vivo* de taxanes naturels ou issus de synthèses chimiques
- Dr H. Saini  
Institut de recherche en Biologie végétale, Jardin Botanique
- Dr Sam Sparace  
McGill University, Mac Donald Campus







Université du Québec

**Institut national de la recherche scientifique**

INRS-Institut Armand-Frappier – Santé humaine

531, boulevard des Prairies  
Laval (Québec) H7V 1B7

CANADA

Téléphone : (450) 687-5010

Télécopieur : (450) 686-5501

[www.inrs-iaf-sante.quebec.ca](http://www.inrs-iaf-sante.quebec.ca)

Laboratoire de Pointe-Claire

245, boulevard Hymus

Pointe-Claire (Québec) H9R 1G6

CANADA

Téléphone : (514) 630-8800

Télécopieur : (514) 630-8850

INRS - SDIS



X0022879 7

L  
3  
J  
.A  
IS  
1