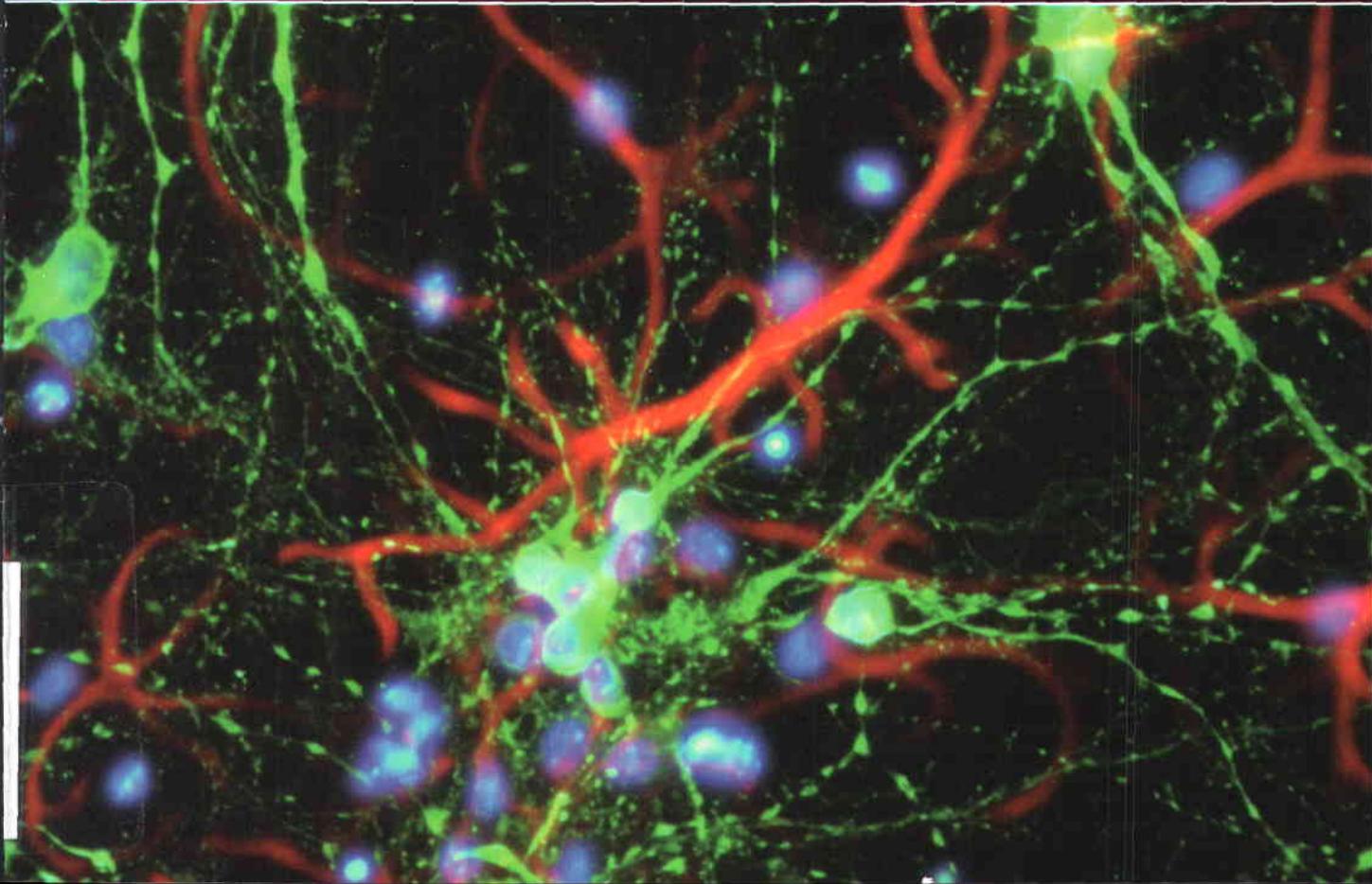


INRS – INSTITUT ARMAND-FRAPPIER





# *INRS-Institut Armand-Frappier*

INRS  
Eau, Terre et Environnement  
SDIS

## *RAPPORT D'ACTIVITÉS SCIENTIFIQUES 2004 - 2005*

**531, boulevard des Prairies  
Laval (Québec)  
Canada  
H7V 1B7  
Téléphone : (450) 687-5010  
Télécopieur : (450) 686-5501**

**245, boulevard Hymus  
Pointe-Claire (Québec)  
Canada  
H9R 1G6  
Téléphone : (514) 630-8800  
Télécopieur : (514) 630-8850**

**Internet: [www.iaf.inrs.ca](http://www.iaf.inrs.ca)  
Adresses courriel: [prenom.nom@iaf.inrs.ca](mailto:prenom.nom@iaf.inrs.ca)**

Image de la page couverture : Culture primaire de cellules neurales de souris infectées par HCoV-OC43. Double marquage immunofluorescent couplant un anticorps dirigé contre le virus (en vert) et un anticorps dirigé contre les astrocytes (marqueur cellulaire GFAP, en rouge), le tout contre coloré au DAPI (marqueur nucléaire, en bleu). Les cellules doublement marquées apparaissent jaune, illustrant que la majorité des cellules infectées sont des neurones et non des astrocytes. Grossissement original: x 400. (Travaux de Hélène Jacomy dans l'équipe du professeur Pierre Talbot)

En médaillons : Culture de la première bactérie connue, obtenue par ingénierie génétique qui est capable de dégrader des chlorodibenzofuranes. La coloration orange est causée par la présence d'un métabolite produit au cours de la dégradation d'un chlorodibenzofurane. (Travaux du professeur Michel Sylvestre)

Cultures primaires d'astrocytes de rat avec un marquage à la GFAP (en rouge) et au DAPI (en vert) visualisé par Alexa en microscopie fluorescence (40X). (Travaux du professeur Charles Ramassamy)

## TABLE DES MATIÈRES

MOT DU DIRECTEUR .....	5
PROGRAMMATION SCIENTIFIQUE.....	9
RESSOURCES HUMAINES .....	43
FORMATION .....	49
RECHERCHE .....	85
Maximilien ARELLA .....	85
Jit ARORA .....	85
Christiane AYOTTE .....	86
Réjean BEAUDET .....	87
Jacques BERNIER .....	88
Mathieu CELLIER .....	90
Michel CHARBONNEAU .....	90
Daniel CYR .....	91
Claude DANIEL .....	92
François DENIS .....	92
Albert DESCOTEAUX .....	93
Patrick DEVINE .....	94
Eric DEZIEL .....	94
Charles DOZOIS .....	96
Pascale DUPLAY .....	98
Claude DUPONT .....	98
Alain FOURNIER .....	100
Michel FOURNIER .....	100
Denis GIRARD .....	101
Claude GUERTIN .....	103
Pierre JUTEAU .....	103
Patrick LABONTÉ .....	104
Monique LACROIX .....	105
Jean-François LALIBERTÉ .....	107
Alain LAMARRE .....	109
Suzanne LEMIEUX .....	111
François LÉPINE .....	111
Abderrazzak MERZOUKI .....	112
Rolf MOROSOLI .....	113
Belinda NICOLAU .....	114
Marie-Élise PARENT .....	116
Pierre PAYMENT .....	118
Angela PEARSON .....	119
Charles RAMASSAMY .....	120
Marie-Claude ROUSSEAU .....	121
Thomas SANDERSON .....	123
François SHARECK .....	124
Yves ST-PIERRE .....	124
Michel SYLVESTRE .....	125
Pierre TALBOT .....	128
Lise THIBODEAU .....	130
Peter TIJSSEN .....	133
Cathy VAILLANCOURT .....	135

Richard VILLEMUR .....	136
Veronika Von MESSLING .....	138
Lolita ZAMIR .....	139
PUBLICATIONS .....	143
COMMUNICATIONS .....	153
SUBVENTIONS ET CONTRATS .....	171
COLLABORATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES .....	187



### ***Mot du directeur...***

*C'est avec fierté que je vous présente ce rapport d'activités du centre de recherche **INRS-Institut Armand-Frappier**, qui représente le secteur « Santé » de l'Institut national de la recherche scientifique (INRS), la constituante de recherche et formation graduée du réseau de l'Université du Québec (UQ). Ce centre de recherche est issu de l'intégration des activités de l'Institut Armand-Frappier et de l'INRS-Santé, amorcée en 1997 et complétée en 2001. Ce centre universitaire d'excellence en recherche fondamentale orientée et en recherche appliquée vise la solution de problèmes de santé ciblés, incluant la formation de personnel hautement qualifié et le transfert technologique.*

*En 2004, le docteur Armand Frappier, médecin visionnaire de la santé publique et qui a créé en 1938 l'institution qui porte encore fièrement son nom, aurait eu 100 ans. Je suis sûr qu'il serait fier de l'essor incroyable que l'INRS a rendu possible pour cette institution de recherche déjà renommée et dont la reconnaissance nationale et internationale s'amplifie d'année en année. D'ailleurs en 2004-2005, un événement exceptionnel a concrétisé un vœu du docteur Frappier : notre intégration au Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP) en tant que première institution nord-américaine qui joint ce plus grand réseau mondial de recherche et formation sur les maladies infectieuses. Voilà un symbole unique que notre institution poursuit sa mission en santé publique, particulièrement au niveau des maladies infectieuses,*

*et un atout précieux qui nous permet d'accroître l'internationalisation de nos interventions.*

*Ciblant la « Santé humaine, animale et environnementale », nos activités visent à comprendre les mécanismes de développement de maladies, à mettre au point des stratégies de diagnostic, de prévention et de traitement de maladies, et d'utilisation des microorganismes à des fins utiles pour l'amélioration de la santé. Trois orientations de recherche sont retenues : **Immunité, maladies infectieuses et cancer ; Toxicologie et biotechnologie environnementales ; Pharmacochimie moléculaire.***

*Ce rapport débute par une présentation de notre programmation scientifique 2001-2006, qui visait notamment à orienter notre développement, incluant le recrutement de professeurs. Au cours de la période 2004-2005, nous avons complété une première phase du renouvellement du corps professoral, avec l'arrivée d'un nombre record de six nouveaux professeurs-chercheurs, deux en épidémiologie environnementale, les professeures Belinda Nicolau et Marie-Claude Rousseau, deux en toxicologie environnementale, la professeure Cathy Vaillancourt et le professeur Thomas Sanderson, et deux en biotechnologie environnementale, les professeurs Éric Déziel et Pierre Juteau. Il est remarquable de noter que le tiers du corps professoral de l'INRS-Institut Armand-Frappier (15 sur 45) aura été renouvelé en cinq années !*

*Acteurs importants de notre recherche de pointe, nos étudiants gradués et stagiaires postdoctoraux continuent à recevoir une formation spécialisée dans un environnement propice à l'acquisition de compétences uniques qui seront des atouts importants dans la création d'une relève scientifique à la hauteur des attentes de la société. Autre facteur essentiel du succès dans nos activités, la présence d'un personnel de soutien scientifique expérimenté et dynamique a continué de bien cimenter des équipes de recherche performantes. Enfin, plusieurs de nos*

*professeurs-chercheurs ont apporté des contributions remarquables au transfert technologique vers des clients pour qui notre centre constitue une source unique de savoir-faire dans le domaine de la santé.*

*Deux projets majeurs d'infrastructure scientifique sont en cours de réalisation, et viendront transformer encore plus notre campus Laval, site de la Cité de la biotechnologie et de la santé humaine du Montréal métropolitain.*

*Un nouveau pavillon de recherche et formation de 18 millions \$, subventionné par le gouvernement du Québec, permettra de rapatrier nos ressources de Pointe-Claire à l'été 2007 et facilitera l'expansion ciblée de nos activités scientifiques.*

*Le « Centre national de biologie expérimentale pour le développement de vaccins et de médicaments (CNBE) », un projet de 22,5 millions \$, subventionné par la Fondation canadienne pour l'innovation, le Ministère de l'éducation, des loisirs et des sports du Québec, Développement économique Canada, la Fondation Armand-Frappier et l'INRS-Institut Armand-Frappier, sera complété en avril 2007. Cette infrastructure nous permettra d'utiliser des modèles animaux incluant des primates pour le développement de vaccins et de médicaments, notamment contre des maladies virales chroniques comme le sida et l'hépatite C, mais aussi contre le cancer, les maladies cardiovasculaires, et des maladies infectieuses émergentes, dont le SRAS constitue le premier exemple du 21<sup>ième</sup> siècle. L'utilisation d'un modèle animal approprié en confinement biologique de niveau 3, ce que nous permettront le CNBE et le laboratoire de culture cellulaire que nous construisons dans le nouveau pavillon de recherche et de formation, seront des atouts précieux dans notre intervention contre une éventuelle pandémie de grippe, qui demeure une constante menace contre laquelle nous pourrons apporter notre contribution en nous appuyant sur ces nouvelles infrastructures.*

*Ces projets récents ne sont que des exemples qui soulignent le fait que nous sommes passés à une phase de développement accéléré de nos activités dans un contexte où des investissements majeurs sont maintenant possibles et que le centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier se positionne pour en retirer des retombées majeures. Mentionnons aussi la mise en place graduelle d'activités de pointe en nanobiotechnologies qui permettront à l'INRS-Institut Armand-Frappier, en concertation notamment avec des professeurs-chercheurs de l'INRS-Énergie, matériaux et télécommunications, de contribuer à cette nouvelle révolution scientifique que l'on peut apparenter à l'apparition du génie génétique il y a 30 ans.*

*Je suis très heureux et fier d'avoir le privilège de travailler au développement du centre de recherche « INRS-Institut Armand-Frappier », où toutes et tous collaborent harmonieusement à son fonctionnement, son développement et son rayonnement scientifique, économique, culturel et social.*

*Le présent document se veut un reflet de nos réalisations et de nos diverses activités, un bilan impressionnant résultant du dévouement de centaines de personnes, les professeurs, les étudiants et le personnel de soutien scientifique et administratif, chacune contribuant à sa manière à l'impact collectif de notre institution.*

*Le directeur,*



*Pierre Talbot*

*PROGRAMMATION SCIENTIFIQUE*

*INRS-INSTITUT ARMAND-FRAPPIER*

2001-2006

## RÉSUMÉ

Vivre en santé constitue l'atout le plus précieux de toute société. La préservation de la santé face aux dangers multiples qui la mettent en péril représente donc une priorité sociétale indéniable. L'Institut national de la recherche scientifique contribue depuis de nombreuses années aux efforts québécois de recherche, de formation et de transfert technologique dans le domaine de la santé, qu'elle soit humaine, animale ou environnementale. Deux centres de recherche regroupent en ce moment la majorité des activités de l'INRS en santé: l'INRS-Institut Armand-Frappier-Santé humaine et l'INRS-Institut Armand-Frappier-Microbiologie et biotechnologie. L'intégration de ces deux centres en un secteur « Santé » est jugée importante afin de consolider nos activités dans des domaines reconnus comme force de notre institution et jugés pertinents pour le développement de la recherche en santé, tout en favorisant la préservation ou l'atteinte de masses critiques de professeurs-chercheurs dont les domaines de compétence sont complémentaires et dont les programmes de recherche sont pertinents aux activités retenues pour ce secteur.

Nous avons retenu de privilégier pour notre développement deux axes de recherche qui regroupent une masse critique importante de professeurs-chercheurs et un thème de recherche qui, tout en étant jugé pertinent, ne regroupe en ce moment que quelques professeurs-chercheurs.

### 1. AXE « IMMUNITÉ, MALADIES INFECTIEUSES ET CANCER »

Les maladies infectieuses demeurent la première cause de mortalité à travers le monde et la prolifération cellulaire incontrôlée que représente les cancers guette une proportion malheureusement encore trop importante de la population. Par ailleurs, l'immunité constitue un réseau très complexe de cellules et molécules dont le rôle essentiel consiste à nous tenir à l'abri d'attaques en provenance de notre environnement ou de notre propre organisme. Une meilleure compréhension de l'immunité constitue une clé importante dans notre lutte contre les maladies infectieuses, les maladies auto-immunitaires, le cancer et le rejet de greffes.

Nous étudierons les interactions hôte-pathogène dans le cadre de la réponse immunitaire, de divers études structure-fonction, du développement de vaccins et de vecteurs viraux pour la thérapie génique et de la salubrité alimentaire. Nous caractériserons les fonctions et la régulation des divers effecteurs de l'immunité au niveau des récepteurs membranaires et de la signalisation intracellulaire dans les leucocytes, du rejet de greffe et de l'auto-immunité. Enfin, nous étudierons l'immunité et les produits naturels et dérivés dans le contexte du développement et du traitement de cancers.

## 2. AXE « TOXICOLOGIE ET BIOTECHNOLOGIE ENVIRONNEMENTALES »

La contamination de l'environnement par les polluants organiques et inorganiques constitue une menace réelle pour notre société. En effet, les activités industrielles, agricoles et municipales contribuent au déversement de quantités importantes de ces polluants dans l'environnement. La perturbation de l'écosystème qui en découle introduit un grand nombre de produits toxiques dans la chaîne alimentaire. Les conséquences sur la nature et la vie humaine sont importantes puisque plusieurs de ces polluants ont le potentiel de contribuer au développement de maladies, telles que des perturbations des systèmes reproducteur et immunitaire ou des cancers.

Nous identifierons les grands problèmes de contamination, en caractériserons les conséquences sur la santé, et mettrons au point de nouvelles approches biotechnologiques pour y remédier. Ces activités se regrouperont sous deux orientations de recherche. La toxicologie environnementale visera à établir des liens entre l'état de santé des populations et leur exposition aux agents chimiques (xénobiotiques) et physiques présents dans l'environnement. La biotechnologie environnementale regroupera des activités de recherche dont le but est d'accroître nos connaissances des microorganismes dans leur milieu, et des activités qui visent à appliquer ces connaissances à la biorestauration, au bio-alimentaire et à la valorisation de la biomasse, ainsi que des activités qui tendent à appliquer la lutte biologique comme alternative aux pesticides qui polluent l'environnement.

## 3. THÈME « PHARMACOCHEMIE MOLÉCULAIRE »

Les travaux regroupés à l'intérieur de ce thème sont considérés pertinents et importants dans le cadre d'activités de recherche en santé, mais devront faire l'objet d'un recrutement judicieux pour en favoriser la vitalité et la pérennité. Ils font appel à des expertises en physiologie, en chimie fine médicinale, en pharmacologie et en biochimie dynamique et structurale. Les cibles d'études sont la signalisation peptidique et les systèmes physiologiques, la chimie bioorganique et les inhibiteurs d'enzymes, et le métabolisme des médicaments et le contrôle du dopage.

La programmation scientifique intégrée du secteur « Santé » de l'INRS-Institut Armand-Frappier constitue un outil important pour le développement harmonieux de nos activités de recherche, de formation et de transfert technologique dans ce domaine. Elle nous assurera de maintenir et renforcer nos contributions dans des créneaux d'importance pour la société.

## INTRODUCTION

### 1. Préambule

Le Centre de microbiologie et biotechnologie et le Centre de recherche en santé humaine ont été créés à l'été 1998 lors du rattachement à l'INRS de l'Institut Armand-Frappier de Ville de Laval, un établissement qui comptait alors trois centres de recherche (en immunologie, en microbiologie appliquée, et en virologie), et de l'intégration du centre INRS-Santé de Pointe-Claire à la nouvelle structure désormais désignée INRS-Institut Armand-Frappier, tel que convenu dans une lettre d'entente signée en juillet 1998.

Dans le cadre d'une résolution de son Conseil d'administration en septembre 2000 et de son engagement envers le Ministère de l'Éducation du Québec par la voie de son contrat de performance signé en mars 2001, l'INRS a convenu de la pertinence du regroupement des deux centres créés il y a 3 ans, à l'intérieur d'une même entité initialement désignée « secteur biomédical » et qui vise à positionner ce secteur de l'INRS dans le domaine de la recherche en santé, c'est-à-dire la recherche faisant appel à diverses biosciences, notamment la biotechnologie, et dont la finalité vise l'amélioration de la santé de la population humaine, du cheptel animal, et de l'environnement. C'est à monsieur Pierre Talbot, directeur du centre de recherche en santé humaine, que le directeur général de l'INRS, monsieur Pierre Lapointe, a confié le mandat, en date du 4 mai 2001, de réaliser ce regroupement. Cette entreprise, qui concrétise les affinités scientifiques évidentes entre les professeurs-chercheurs des deux centres de recherche, implique la mise en place d'une programmation scientifique intégrée. Les professeurs de l'INRS-Institut Armand-Frappier ont été invités à participer à l'élaboration de cette programmation.

La présente programmation scientifique est le fruit d'une démarche collective qui a été menée en tenant compte de deux principes directeurs:

- La préservation et la consolidation des activités dans des domaines reconnus comme force de notre institution et jugés pertinents pour le développement de la recherche en santé;
- La préservation ou l'atteinte de masses critiques de professeurs-chercheurs dont les domaines de compétence sont complémentaires et dont les programmes de recherche sont pertinents aux axes et thème retenus.

L'image que nous souhaitons donner dans le présent document identifie essentiellement les grands axes (orientations de recherche qui regroupent déjà une masse critique de chercheurs), le thème (orientation de recherche qui ne regroupe que quelques chercheurs) et les créneaux (orientations de recherche spécifiques dans le cadre d'un axe ou thème) qui constituent le cadre de la recherche et de la formation

en santé à l'INRS-Institut Armand-Frappier et qui définissent nos objectifs de développement à court et moyen termes.

## 2. Pertinence des programmes de recherche

Pouvoir se nourrir adéquatement et vivre en santé constituent sans doute les plus grands soucis de la majorité des êtres humains. Ces préoccupations sont directement tributaires de leur capacité à contrôler les microorganismes pathogènes qui les agressent et à domestiquer ceux qui peuvent leur être utile, à générer des produits industriels utiles tout en limitant les effets nocifs sur l'environnement des sous-produits qui en découlent (la biotechnologie), à veiller à protéger la qualité de leur environnement, et enfin à se donner des habitudes de vie saines. *Dès lors, la pertinence sociétale d'un institut universitaire de recherche et de formation qui a pour mission l'amélioration de la santé humaine, animale et environnementale va de soi.* Ces trois domaines sont de fait étroitement interdépendants. La qualité de l'eau potable et de récréation, la salubrité du cheptel animal et des cours d'eau qui fournissent une partie importante de l'apport alimentaire des populations, la valeur nutritive, la salubrité et l'innocuité des produits issus de l'industrie agroalimentaire, la qualité de l'environnement qui constitue notre milieu de vie sont autant d'éléments qui conditionnent la santé humaine. Se préoccuper de l'un ou l'autre de ces éléments s'inscrit donc parfaitement dans un objectif général d'amélioration de la santé humaine.

Les études d'interactions hôte-pathogène et la recherche de nouveaux moyens pour contrôler les agresseurs, celles portant sur les mécanismes d'activation et de régulation des divers effecteurs de l'immunité dans différents contextes ou sur leur dysfonctionnement suite à des expositions à des xénobiotiques, les recherches sur l'effet de ces derniers sur le système reproducteur et le développement de cancers, celles ayant pour objectif de réduire les risques associés à la consommation d'aliments périssables, les études épidémiologiques qui évaluent les effets nocifs d'agents agresseurs physiques ou chimiques sur l'être humain, la caractérisation des éléments qui conditionnent la dissémination des lymphomes, le dépistage de produits dopants chez les athlètes et l'amélioration des méthodologies qui y sont associées, la recherche sur les produits naturels à potentiel thérapeutique, l'étude des propriétés de divers peptides bioactifs et de microorganismes probiotiques, voilà autant de domaines de recherche qui intéressent des chercheurs de l'INRS-Institut Armand-Frappier et qui s'inscrivent d'emblée dans cet objectif.

Nos autres champs de recherche ont aussi des retombées sur la santé. Qu'il s'agisse en effet de chercher des moyens d'accroître la biomasse, de protéger la biodiversité, d'identifier des xénobiotiques et d'étudier leurs effets sur la survie des espèces fauniques, d'étudier les maladies infectieuses qui déciment les animaux de ferme et de chercher à produire de nouveaux vaccins, ou encore d'utiliser des microorganismes pour contrôler les insectes nuisibles, pour assainir des sols contaminés ou pour détruire à la source des déchets industriels polluants, toutes ces activités auront

aussi à voir à plus ou moins court terme avec la santé humaine. La présentation intégrée de nos domaines d'intérêt, des principales pathologies concernées par nos travaux et des compétences particulières de nos équipes est illustrée dans la Figure 1 (page 15).

Les intervenants des milieux industriels et socio-économiques ont déjà identifié la santé humaine et la biotechnologie comme des secteurs en pleine émergence. Selon les prévisions de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), le marché de la biotechnologie devrait être de 38 milliards de dollars en 2005 alors qu'il était établi à 15 milliards de dollars en 1995, soit une croissance éventuelle de plus de 250% en 10 ans<sup>1,2</sup>. Il semble d'ores et déjà acquis que la biotechnologie et ses applications vont rivaliser avec les technologies de l'information, jusqu'ici reconnues comme le secteur de pointe, grâce à leur impact sur la croissance économique, l'emploi ainsi que la qualité de vie apportée aux citoyens<sup>1</sup>. Tel qu'énoncé par l'OCDE et repris récemment par les concepteurs et partenaires du projet mobilisateur régional mis en place en avril dernier au campus Laval de l'INRS-Institut Armand-Frappier, *La Cité de la biotechnologie et de la santé humaine du Montréal métropolitain* :

«La biotechnologie constitue une révolution, mue par le progrès des connaissances, qui va modifier l'avenir de la vie humaine sur notre planète.»<sup>2,3</sup>

«...les nouvelles connaissances et leur application intelligente nous permettront de répondre aux défis auxquels le monde sera confronté au cours des prochaines décennies et d'espérer satisfaire les ambitions et aspirations d'une population mondiale en forte augmentation.»<sup>2,3</sup>

La biotechnologie a un impact significatif sur de nombreuses industries telles l'alimentaire, l'environnement, l'agriculture et bien d'autres. Toutefois, c'est probablement l'aspect biomédical qui subit la plus grande révolution dans le domaine. Parmi les grandes tendances en biotechnologie en relation avec la santé humaine, on identifie la génomique, la protéomique, la biopharmaceutique et la pharmacogénomique comme des secteurs dans lesquels une croissance très rapide se poursuivra dans les prochaines années. C'est notamment au Québec, où se retrouvent environ 40% des industries pharmaceutiques et biotechnologiques canadiennes, qui emploient actuellement plus de 13 700 personnes, qu'un essor majeur est prévu. Aujourd'hui, Montréal TechnoVision place Montréal au huitième rang parmi quatorze métropoles nord-américaines pour les emplois du secteur biopharmaceutique. Selon les données du Ministère de l'industrie et du commerce du Québec, les entreprises de biotechnologie couvrent huit domaines principaux d'activités, soit la recherche de nouveaux médicaments, les produits diagnostiques, la génomique, les vaccins, les modes d'administration des médicaments, les produits et services pour la recherche et les bioprocédés<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> OCDE (observateurocde.org/news/); *Les droits de propriété intellectuelle et leur travers*, 1<sup>er</sup> octobre 1999.

<sup>2</sup> Innovitech inc.; *Un projet mobilisateur pour la région de Laval: La Cité de la biotechnologie et de la santé humaine*, octobre 2000.

<sup>3</sup> OCDE (ocde.org/biotech/); 1998

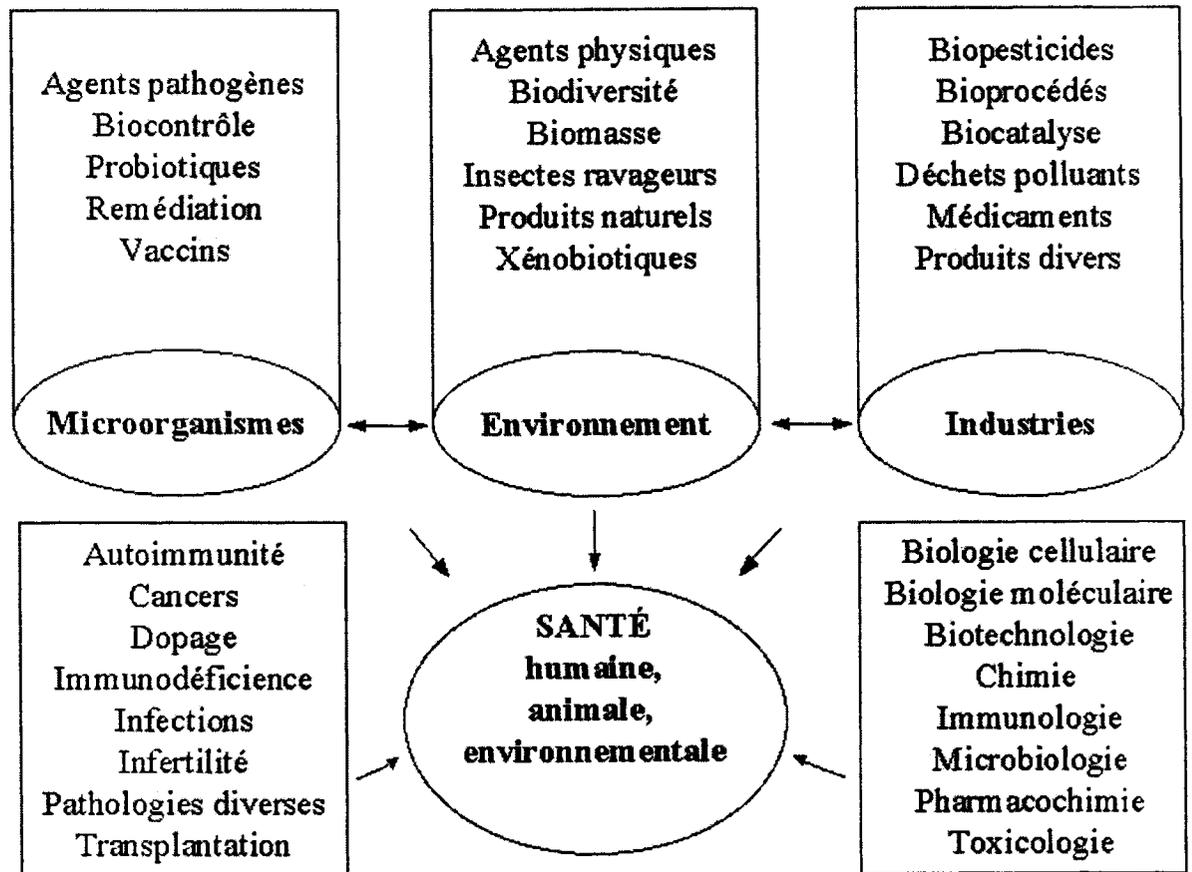


Figure 1 : La recherche en santé à l'INRS-Institut Armand-Frappier

Depuis de nombreuses années, tant l'ex-Institut Armand-Frappier que l'ex-INRS-Santé ont développé une infrastructure de recherches, d'analyses et de développement reliée aux domaines de pointe dans le secteur de la santé, incluant la biotechnologie. Tout particulièrement, des experts en microbiologie (virologie, bactériologie, parasitologie), en immunologie, en épidémiologie, en toxicologie, en biochimie, en biologie moléculaire, en biologie cellulaire, en chimie fine médicinale, en pharmacologie et en méthodes analytiques et diagnostiques font partie de nos équipes. Les chercheurs œuvrant dans ces secteurs ont d'ailleurs réussi à articuler des activités de recherche uniques qui ont conduit à une reconnaissance internationale des équipes et de leur institution d'attache. Que ce soit par le biais d'une collaboration université-industrie ou par le démarrage de leur propre entreprise, plusieurs chercheurs ont contribué à l'implantation et au développement d'industries spécialisées telles BioChem Pharma (maintenant Shire Biochem), Pharmacor, Supratek Pharma, Biophage, Richelieu Biotechnologies, MDS Nordion Inc., Bioenvelop Technologies Inc., etc. En outre, la place déterminante qu'occupe depuis près de 35 ans le Laboratoire d'histocompatibilité de l'INRS-Institut Armand-Frappier dans le réseau Québec-Transplant identifie notre établissement comme un lieu d'expertise de haut niveau au service de la collectivité et souligne éloquemment notre implication de longue date dans le secteur biomédical. Enfin, l'élaboration de méthodes analytiques et diagnostiques de médicaments ainsi que des travaux de pointe sur le métabolisme de ces substances, assure depuis 1974 une reconnaissance internationale de l'INRS dans le domaine de la santé des athlètes et du dopage sportif. La réputation d'excellence dont jouit ce laboratoire au niveau international a certainement contribué au choix le mois dernier de Montréal comme siège permanent de l'Agence mondiale antidopage.

La collaboration étroite entre l'INRS-Institut Armand-Frappier, la ville de Laval et Laval Technopole a permis la création en 1987 du Parc scientifique et de haute technologie. Tout récemment, soit le 5 juin dernier, avec l'appui du Ministère de la recherche, de la science et de la technologie et du Ministère des Finances du Québec, le lancement de la Cité de la biotechnologie et de la santé humaine du Montréal métropolitain s'est déroulé sur le campus Laval de l'INRS-Institut Armand-Frappier. Cette participation active du Gouvernement du Québec et d'intervenants municipaux locaux, en concertation avec l'INRS, répond à un besoin exprimé par les entreprises scientifiques afin de poursuivre un développement significatif de recherche et développement, en particulier dans des secteurs reliés à la santé tels les domaines biopharmaceutiques et biotechnologiques. La pertinence d'activités académiques et de recherche et formation rattachées à l'une ou l'autre des préoccupations scientifiques et économiques de l'INRS-Institut Armand-Frappier et de ses partenaires gouvernementaux est donc un fait acquis.

Considérant le contexte historique, leur reconnaissance nationale et internationale, leur pertinence sociétale, et les masses critiques déjà atteintes, nous avons identifié deux grands axes de recherche pour le regroupement du secteur que nous appellerons

« Santé » et dont le développement nous semble très porteur pour garantir et renforcer l'impact de notre établissement dans la recherche en santé au Québec. Nous les désignons : « **Immunité, maladies infectieuses et cancer** » et « **Toxicologie et biotechnologie environnementales** ».

Nous avons également retenu le thème de la « **pharmacologie moléculaire** » dans notre plan de développement. Bien qu'une masse critique interne n'existe pas en ce moment dans ce domaine, l'excellence et le rayonnement des chercheurs concernés de même que l'originalité des enjeux poursuivis et la pertinence des objectifs pour la santé humaine nous portent à poursuivre une réflexion sur l'avenir du thème et sur le recrutement professoral qui serait nécessaire pour en renforcer l'impact.

Chaque axe et thème sera décrit dans les sections suivantes. Cette description comprendra d'abord une mise en contexte et une identification des objectifs scientifiques. Nous soulignerons dans chaque cas ce qui fait la force et l'originalité des programmes de recherche qui y sont associés. Nous décrirons ensuite brièvement les ressources professorales en place et leurs champs de compétence, et les collaborations scientifiques actuelles et celles visées. Bien que les ressources professorales soient associées dans ce document à une orientation de recherche principale (axe ou thème), il importe de noter que ces associations n'impliquent aucunement un cloisonnement scientifique. Ainsi, plusieurs professeurs mènent à bien des activités scientifiques liées à plus d'un axe/thème (voir tableau), comme en font foi divers octrois de recherche, publications scientifiques et participation à des réseaux de recherche. Ces fertilisations croisées sont et continueront à être encouragées, de même que des activités interdisciplinaires avec d'autres secteurs de l'INRS et avec d'autres institutions au Québec, au Canada et dans le monde.

Les activités reliées à l'animation scientifique et la formation d'étudiants des divers niveaux universitaires seront décrites de façon globale pour tout le secteur.

## **AXE « IMMUNITÉ, MALADIES INFECTIEUSES ET CANCER »**

### **1. Mise en contexte et objectifs scientifiques**

Malgré les progrès incontestables de la médecine dans la lutte aux microbes et le vaste arsenal de médicaments dont dispose les cliniciens, les maladies infectieuses demeurent la première cause de mortalité à travers le monde. Selon l'Organisation mondiale de la santé, treize millions de personnes meurent chaque année de maladies infectieuses, soit plus de 35 000 par jour. Même dans les pays développés, les maladies infectieuses se classent au troisième rang parmi les causes connues de mortalité. À cela s'ajoutent des coûts humains, sociaux et économiques énormes pour les maladies infectieuses qui réduisent la qualité de vie sans pour autant être mortelles. L'ampleur des conséquences des maladies infectieuses est telle que le nombre de chercheurs qui s'en préoccupent ne sera jamais trop grand. Par ailleurs, si la peur que nous-mêmes ou des proches soyons un jour victimes d'une maladie infectieuse fatale nous habite tous, non moins inquiétante est celle de développer un cancer. De réels progrès ont été faits au cours des trente dernières années dans le traitement de certains cancers, notamment la leucémie chez les enfants et la maladie de Hodgkin. Malheureusement, l'apparition de nouveaux cancers est toujours en progression. Bien que les méthodes diagnostiques se soient énormément améliorées et que les temps de survie soient aujourd'hui significativement plus longs, des dizaines de milliers de personnes meurent encore chaque année au Canada des suites d'un cancer. Malgré l'importance des crédits consacrés à la recherche dans ce secteur, la lenteur des avancées illustre à quel point la compréhension et le contrôle du processus néoplasique sont des objectifs difficiles à atteindre.

L'efficacité des traitements classiques contre les maladies infectieuses et les cancers est limitée. De plus en plus, des phénomènes de sélection naturelle conduisent à l'émergence de souches infectieuses ou de tumeurs ayant acquis une résistance multiple aux médicaments antiviraux, aux antibiotiques ou aux agents antinéoplasiques. Cette problématique particulière de même que celle de la résurgence de maladies infectieuses que l'on croyait maîtrisées, telle la tuberculose, l'émergence de « nouveaux microbes », comme le virus de l'immunodéficience humaine, et l'origine infectieuse suspectée de nombreuses maladies souvent très répandues mais dont les causes demeurent inconnues (notamment des maladies autoimmunitaires et neurologiques), constituent autant de nouveaux défis dans la lutte aux agresseurs. Les mécanismes par lesquels les agents infectieux et les tumeurs réussissent à manipuler le système immunitaire ou encore à y échapper posent également de sérieux problèmes qu'il est impératif de résoudre.

Ces quelques faits témoignent par eux-mêmes de la nécessité de chercher à mieux comprendre à l'échelle cellulaire et moléculaire la nature des interactions hôte-agresseur afin de bien identifier les éléments qui conditionnent le devenir de l'agresseur et qui déterminent l'efficacité des défenses de l'hôte. Chercheurs et

cliniciens s'entendent pour dire que dans la lutte contre les fléaux que sont les infections et les cancers, la recherche d'alternatives prophylactiques et thérapeutiques s'impose. Elle inclut notamment le développement de vaccins de nouvelle génération, c'est-à-dire issus des techniques de l'ADN recombinant. Cette démarche n'est d'ailleurs plus exclusive à la lutte antimicrobienne. En effet, autrefois considérée comme utopique, la vaccination anti-tumorale est aujourd'hui envisageable et pas seulement pour les tumeurs à étiologie virale.

Quel que soit l'agresseur concerné, la mise sur pied de nouveaux protocoles de vaccination exige avant tout une connaissance précise du système immunitaire. Celui-ci est constitué d'un ensemble de cellules et de molécules dont la fonction est essentiellement de repérer et d'éliminer les microorganismes pathogènes et les cellules néoplasiques. Cependant, le système immunitaire sera également sollicité dans un contexte de greffes d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques entre individus non apparentés. C'est en effet le propre de ce système que d'assurer l'intégrité du soi. Les agents pathogènes, les tumeurs, les cellules étrangères, les polluants de l'environnement sont autant de facteurs qui le confrontent. 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 implique d'abord sa reconnaissance 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 essentielle pour appuyer la conception de nouveaux moyens d'intervention qui soient plus aptes à accroître la résistance de l'hôte contre les agresseurs ou, au contraire, sa tolérance sélective en situation de greffes ou de maladies auto-immunitaires.

Le choix de l'axe « Immunité, maladies infectieuses et cancer » s'est pratiquement imposé de lui-même. Il est la suite logique d'un passé scientifique prestigieux qui a fait la réputation de l'Institut Armand-Frappier. La pertinence de continuer dans la même orientation se justifie d'emblée considérant la diversité et la multitude des maladies infectieuses et d'autres pathologies qui peuvent être prévenues ou contrôlées par le système immunitaire, le pourcentage élevé de la population qui en est affecté et l'impact social et économique découlant de leurs traitements.

Les activités de recherche qui seront poursuivies dans les prochaines années dans le cadre de cet axe ont pour but : 1) de caractériser les paramètres cellulaires et moléculaires des interactions entre les pathogènes et leur hôte, 2) de définir les caractéristiques moléculaires des organismes pathogènes afin de développer de nouveaux moyens de luttés contre les infections, et 3) d'analyser 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. Trois domaines d'intervention, comportant des activités souvent

interreliées, ont été identifiés au sein de l'axe : « Les interactions hôte-pathogène », « Les fonctions et la régulation des effecteurs de l'immunité » et « Le cancer ».

## 1.1 Interactions hôte-pathogène

Créneau « Interactions des microorganismes pathogènes avec les cellules du système immunitaire »:

Les programmes de recherches inscrits dans cette section impliquent les équipes de plusieurs professeurs-chercheurs. Une de celles-ci s'intéresse à l'étude de l'implication des protéines membranaires de type Nramp dans le contrôle de la croissance, dans les cellules phagocytaires, des pathogènes tels les mycobactéries. La tuberculose, une maladie qui a constitué une priorité historique de recherche à l'ex-Institut Armand-Frappier, est toujours ciblée dans nos activités de recherche. 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. 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. Fait particulièrement intéressant, la découverte récente d'une protéine bactérienne homologue aux protéines Nramp humaines dans la bactérie *Escherichia coli* permet d'aborder leur rôle respectif dans le métabolisme des ions métalliques et la survie intracellulaire des bactéries. C'est également la compréhension de la survie des pathogènes dans les phagocytes qui constitue un des objectifs importants des études portant sur la régulation de la maturation du phagosome. Les infections considérées dans ce contexte incluent le parasite intracellulaire *Leishmania donovani* qui, comme bien d'autres pathogènes intracellulaires, ont développé des stratégies leur permettant de survivre dans le milieu hostile qu'est le phagolysosome. Au cours des prochaines années, il sera important d'inclure l'étude des interactions entre le macrophage et d'autres pathogènes intracellulaires. 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. Une autre série d'études concerne les interactions des coronavirus avec le système nerveux central et les lymphocytes T et la contribution potentielle de ceux-ci aux manifestations autoimmunes et neurodégénératives observées dans la sclérose en plaques, et possiblement d'autres maladies neurologiques d'étiologie mystérieuse. L'approche privilégiée est ici d'analyser en profondeur l'infection des cellules neurales et la réactivité croisée de clones de lymphocytes T envers des protéines virales et des constituants de la myéline et de caractériser les épitopes reconnus par ces lymphocytes et leur condition de présentation par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, en plus de développer un modèle animal qui permettra de mieux comprendre les interactions virus-hôte. Une autre équipe se préoccupe de la pathogenèse de l'infection causée par le virus de l'immunodéficience humaine. On estime qu'à ce jour 36 millions de personnes dans le

monde sont porteuses du virus. L'Organisation mondiale de la santé prévoit que ce nombre pourrait avoir augmenté à au moins 50 millions d'ici quelques années. 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. L'identification des constituants viraux impliqués dans l'apoptose des lymphocytes, la contribution de l'immunité mucoale à la résistance et le développement d'un vaccin sous-unitaire de type immunosome constituent les principaux objectifs poursuivis. La caractérisation de la réponse antivirale chez les animaux de ferme représente aussi un volet important des programmes de recherche du thème. Les interactions entre les virus et les cellules du système immunitaire (macrophages, lymphocytes) font notamment l'objet de recherches concernant le virus du syndrome reproducteur et respiratoire porcin, les parvovirus et l'influenza porcins, de même que les virus de la diarrhée et herpès bovins.

Créneau « Études moléculaires des interactions hôte-agent pathogène »:

Plusieurs laboratoires de notre établissement se spécialisent dans les études des mécanismes moléculaires impliqués dans l'infection et la relation structure-fonction de protéines virales. Ces études font l'objet de travaux visant notamment la détermination de la structure tridimensionnelle de deux parvovirus ainsi que de certaines protéines non-structurales. Une de nos équipes a découvert que les parvovirus portent un domaine le l'enzyme phospholipase A2 et que celui-ci est essentiel à la réplication virale. Puisque ces enzymes et les parvovirus ont été impliqués dans des maladies auto-immunitaires, cette découverte pourrait expliquer le lien entre les deux, en plus de fournir une cible pour le développement de médicaments antiviraux. Par ailleurs, l'identification des protéines de l'hôte interagissant avec les protéines virales fait aussi partie des études associées à ce créneau. Une attention particulière est portée au contrôle traductionnel exercé par les virus à ARN positif. Le virus de la mosaïque du navet, qui fait partie du super groupe de picornaviriformes, est le modèle utilisé. Une association entre la protéine virale VPg et le facteur d'initiation de la traduction eIF4E a été montrée. L'étude de cette protéine permettra de déterminer l'importance de cette association sur la pathogenèse virale. Des travaux sur la cristallisation de la protéine virale sont aussi en cours. La caractérisation des protéines virales associées au tropisme cellulaire et tissulaire des virus et l'identification des récepteurs cellulaires intéressent également les chercheurs qui se préoccupent des virus qui infectent les animaux de ferme. Enfin, plusieurs pathogènes utilisent des stratégies de survie extracellulaires autant qu'intracellulaires pendant l'infection de l'hôte. Par exemple, des souches d'*Escherichia coli* causant des maladies du tractus urinaire, la septicémie et la méningite résistent aux effets bactéricides ou résistent à l'ingestion par des phagocytes et survivent dans des tissus extra-intestinaux. Une nouvelle équipe de recherche s'attardera à caractériser les gènes bactériens exprimés pendant l'infection afin d'identifier des facteurs clés de la virulence et des cibles potentielles pour lutter contre ces maladies.

Créneau « Développement de vaccins et de vecteurs viraux pour la thérapie génique »:

Des travaux portent sur le développement de vaccins de nouvelles générations pour les animaux afin de pallier aux nombreux inconvénients associés aux vaccins traditionnels fabriqués à partir de virus entiers inactivés ou atténués. Les cibles virales visées sont les virus de l'influenza du porc et de la volaille, le virus du syndrome reproducteur et respiratoire du porc, le parvovirus porcin, le virus respiratoire syncytial bovin et le virus herpès bovin 1. Nos équipes travaillent notamment au développement de vaccins expérimentaux sous-unitaires sous forme de pseudo-particules virales (immunosomes), de complexes immunostimulants (ISCOMs), de peptides synthétiques ou de protéines biosynthétiques, ainsi que sur le développement de vaccins vivants recombinants et de vaccins à ADN recombinant. Des travaux sont aussi effectués pour le développement rationnel de vaccins aux propriétés idéales, considérant que pour être efficace, inoffensif, sécuritaire, facile à administrer (instillations/gouttes nasales) et peu coûteux, tout vaccin viral devrait être constitué de particules virales vivantes, infectieuses, identiques au virus sauvage, génétiquement stables, intransmissibles et complètement avirulentes. Les progrès technologiques récents permettent maintenant de développer des vaccins viraux répondant à ces caractéristiques, par la création de virus qui soient en quelque sorte "stériles" par leur incapacité à se reproduire et à se propager *in vivo*.

Des projets de recherche seront démarrés dans le domaine de la biologie moléculaire des mycoplasmes dans le but de développer éventuellement des vaccins de type recombinant contre ces agents pathogènes. De tels vaccins n'existent pas encore. Les mycoplasmes sont des bactéries possédant des exigences particulières pour leur croissance qui les rapprochent beaucoup des virus. Leur ADN chromosomique ne dépasse souvent pas la taille de celui de plusieurs petits virus à ADN. Les mycoplasmes sont aussi reconnus comme agents étiologiques primaires de plusieurs maladies chez les animaux de la ferme, notamment de cas de pneumonie et d'arthrite chez les porcs, de pneumonie, de mammites et d'infertilité chez les bovins, et de problèmes respiratoires divers chez les espèces aviaires. Le premier projet qui sera démarré concernera *Mycoplasma hyopneumoniae*, l'agent de la pneumonie enzootique du porc, maladie responsable de pertes économiques considérables pour cette industrie. En outre, le retard de croissance des animaux infectés et l'effet immunodépresseur que la maladie provoque, surtout au niveau de l'appareil respiratoire, ouvre la porte à plusieurs autres germes pathogènes. Les mycoplasmes compliquent souvent les infections primaires d'origine virale. Les techniques de mutagenèse dirigée s'avèrent très importantes pour le clonage et l'expression efficaces des gènes de ces bactéries puisque certains codons doivent être modifiés pour être utilisés efficacement dans les systèmes d'expression procaryotes et eucaryotes. Nous comptons faire valoir cette expertise auprès des firmes pharmaceutiques oeuvrant dans le secteur des vaccins aussi bien chez l'humain que chez les animaux.

Des vecteurs viraux actuellement en développement dans nos laboratoires (e.g. parvovirus, adénovirus, virus herpès) seront avantageusement exploités dans le futur

pour délivrer des gènes thérapeutiques à des populations cellulaires définies. Notons qu'étant dérivés de virus à ADN, ces vecteurs ne souffrent pas des inconvénients habituellement associés aux vecteurs rétroviraux, tels qu'un potentiel oncogénique inhérent à ces derniers ou encore, une incapacité à infecter des cellules au repos. En particulier, l'adénovirus représente un vecteur potentiel pour le traitement génétique d'affections pulmonaires telle la fibrose kystique, en raison de son affinité naturelle pour l'épithélium respiratoire. La capacité des virus herpès à résider sous une forme latente dans les neurones pourra être mise à profit pour traiter des désordres neurologiques. Mentionnons aussi le potentiel du gène de la thymidine kinase (TK) des virus herpès dans la thérapie génique du cancer, laquelle est basée sur la capacité de l'enzyme à phosphoryler préférentiellement des analogues nucléosidiques (e.g. ganciclovir, acyclovir) ce qui conduit inévitablement à la mort de la cellule cancéreuse en division suite à son infection avec un vecteur viral exprimant la TK. Enfin, nos vecteurs viraux spécifiquement développés pour l'agriculture pourront avantageusement être exploités pour améliorer la croissance des animaux de la ferme ou pour accroître leur valeur nutritive.

Créneau « Salubrité alimentaire »:

Le développement de nouvelles technologies pour la détection, le diagnostic et l'élimination de contaminants responsables des maladies alimentaires constitue un autre aspect des études qui s'insère dans cet axe de recherche. La contamination des aliments par les microorganismes constitue actuellement l'une des causes les plus importantes parmi les risques sanitaires associés aux maladies (95%). Les plus de 400 espèces microbiennes responsables de ces maladies infectieuses proviennent de l'environnement, de l'eau, des humains et des animaux. Il y aurait plus de 2 millions de cas de toxi-infections alimentaires par an au Canada. Les risques pour la santé sont généralement plus graves pour les enfants, les personnes âgées et les personnes immunodéficientes. Avec le nombre croissant de ces dernières, une nouvelle classe de microorganismes opportunistes prend de l'importance et cause des problèmes majeurs. La mise au point de nouvelles technologies permettant la détection de ces microorganismes, la limitation de la contamination et/ou la destruction de ces microorganismes tout en préservant la qualité alimentaire est donc nécessaire. L'assurance de la salubrité de l'eau, y compris sous forme de glace, de même que celle des aliments, et le maintien de la santé animale sont également essentiels à l'assurance de l'innocuité des aliments. La détection et le diagnostic des contaminants responsables des maladies alimentaires passent par diverses analyses microbiologiques, virologiques et sérologiques. Le développement de nouvelles technologies pour l'élimination et le maintien de la salubrité alimentaire est principalement axé sur l'irradiation, les produits naturels antimicrobiens et les enrobages et emballages bioactifs. L'irradiation est une technologie simple et efficace qui permettrait de contribuer à réduire l'ampleur des maladies alimentaires. Cette technologie est développée à l'INRS-Institut Armand-Frappier en collaboration avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le « Food Agriculture Organisation » (FAO), l'Agence Internationale de l'Énergie Atomique (AIEA) des

Nations Unies et la compagnie MDS Nordion Inc., grâce à son infrastructure unique au monde, « Le Centre d'irradiation du Canada ». Celui-ci est installé à l'INRS-Institut Armand-Frappier, et a pour mission la recherche, la formation, la démonstration de la technologie canadienne et le transfert de technologie. Nos chercheurs développent des technologies de combinaisons de traitements avec l'irradiation, dont l'utilisation de composés actifs naturels pour des applications alimentaires. Ces produits sont de bons antioxydants et de bons antimicrobiens. Alors que l'innocuité des aliments est souvent mise en doute, l'utilisation de substances naturelles séduit le public et répond à une forte demande. L'utilisation de ces produits permet de plus de réduire les doses d'irradiation nécessaires pour assurer l'innocuité alimentaire. Afin d'assurer l'efficacité des composés, une immobilisation de ces composés est effectuée de plus dans des polymères naturels réticulés, permettant de stabiliser l'activité et de maintenir le taux de composés actifs libéré pendant une longue période.

## **1.2 Fonctions et régulation des effecteurs de l'immunité**

La connaissance des propriétés et du fonctionnement de chacune des composantes du système immunitaire 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 sont parties intégrantes des programmes de recherche de plusieurs de nos chercheurs. Nous comptons dans notre groupe des spécialistes des phagocytes (macrophages et granulocytes), des cellules NK, et des lymphocytes T. 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 en relation avec des voies biochimiques spécifiques. Un des défis majeurs auxquels sont confrontés les immunologistes est de comprendre la spécificité des interactions récepteurs-ligands et de décoder 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 et le co-engagement de co-récepteurs dans son environnement immédiat sont autant d'éléments qui modulent la réaction amorcée. 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. 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 dans les effecteurs de l'immunité et l'identification des molécules qui y participent constituent des objectifs majeurs pour ces chercheurs.

Les projets de cette orientation de recherche sont centrés sur : 1) la caractérisation des voies d'activation des cellules du système immunitaire (lymphocyte, macrophage, cellules NK), 2) l'autoimmunité et le rejet de greffe.

Créneau « Récepteurs membranaires et signalisation intracellulaire dans les leucocytes »:

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 sur tyrosine de protéines membranaires et cytoplasmiques est l'un des événements les plus précoces qui a lieu après stimulation de la cellule via le TcR. Une de nos équipes s'intéresse à la phosphatase CD45 qui intervient à différents niveaux au cours de la transduction des signaux d'activation dans les lymphocytes T. Un des objectifs de l'équipe est de définir si l'activité enzymatique de CD45 et les interactions protéine-protéine auxquelles participe cette molécule sont nécessaires pour obtenir une réponse optimale de la cellule. Le système unique que cette équipe a développé permettra d'identifier les régions de la molécule impliquées dans de telles interactions. Parallèlement, l'équipe se propose d'identifier et de caractériser fonctionnellement les protéines qui interagissent avec le domaine cytoplasmique de CD45. Le rôle joué par les protéines adaptatrices de la famille *Dok* dans la régulation de la signalisation intracellulaire dans les lymphocytes T est également à l'étude. Une autre équipe s'intéresse tout particulièrement à l'apoptose, un processus qui fait partie intégrante du développement et de la régulation de plusieurs systèmes biologiques dont le système immunitaire. Le dysfonctionnement de l'apoptose joue un rôle important dans diverses pathologies telles le cancer, les désordres neurologiques et les maladies autoimmunitaires. Nos chercheurs étudient les mécanismes de régulation d'expression et d'activité fonctionnelle des caspases, des enzymes dont l'activation en cascade orchestrent la mort cellulaire.

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. Chez la souris, l'activité cytotoxique de ces cellules est contrôlée en partie par les récepteurs de la famille Ly49 qui comptent plus d'une vingtaine de protéines dont les séquences en acides aminés sont très homologues. Certaines de ces molécules qui interagissent avec les molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité sont des récepteurs d'inhibition alors que d'autres ont plutôt des propriétés activatrices. Ces molécules étant exprimées sur des populations chevauchantes de cellules NK, leur rôle relatif est difficile à cerner. Nos chercheurs s'intéressent à la caractérisation des signaux intracellulaires engendrés par l'engagement des récepteurs Ly49 avec leurs ligands de même qu'aux conditions qui modulent leurs propriétés. Pour plusieurs des récepteurs Ly49, celles-ci sont encore inconnues faute de réactifs appropriés pour les identifier. Utilisant pour le criblage de surnageants d'hybridomes une banque de phages exprimant des séquences cibles caractéristiques de récepteurs particuliers, une de nos

équipes cherche à produire de nouveaux anticorps monoclonaux qui puissent contribuer à la caractérisation des récepteurs Ly49.

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 élucidée. Une équipe concentre ses efforts dans l'étude des voies de signalisation intracellulaires impliquées dans la régulation des diverses fonctions du macrophage. Ces fonctions incluent la reconnaissance et la phagocytose d'agents pathogènes, ainsi que l'élaboration d'une réponse inflammatoire appropriée.

La stimulation des cellules immunitaires par des bactéries probiotiques ajoutées surtout aux produits laitiers constitue un autre aspect des études qui s'intègrent sous ce créneau. L'équipe qui mène ces études cherche à identifier d'une part les composantes biochimiques des bactéries ou leurs sous-produits à qui seraient attribuables des propriétés immunostimulantes et à mesurer parallèlement les paramètres immunitaires qui pourraient être renforcés par de tels additifs.

#### Créneau « Rejet de greffe et autoimmunité »:

La reconnaissance d'antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité 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 complexe majeur d'histocompatibilité 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 complexe majeur d'histocompatibilité 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 soit 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 aigu et chronique de greffes. 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. Par ailleurs, nos chercheurs s'intéressent également à ces sites anatomiques dits « immunoprivilégiés » qui résistent à l'action des cellules immunitaires en induisant leur mort par apoptose. Cette équipe se préoccupe de la caractérisation moléculaire du phénomène d'immunoprivilège avec l'intention d'utiliser les connaissances acquises dans le but de développer de nouvelles solutions thérapeutiques pour favoriser la survie des greffes.

### **1.3 Cancer**

#### Créneau « Cancer et immunité »:

Le lymphome est un type de cancer provenant de la transformation des lymphocytes en cellules malignes. Les travaux d'une de nos équipes ont démontré qu'ICAM-1, une molécule d'adhésion exprimée à la surface de l'endothélium vasculaire, est non seulement impliquée dans le recrutement des cellules effectrices du système immunitaire aux sites inflammatoires, mais peut également induire l'activation de ces mêmes cellules via ses ligands, notamment les intégrines LFA-1 et Mac-1, exprimées à la surface des cellules lymphoïdes et myéloïdes. L'hypothèse de travail suggère qu'ICAM-1 régule l'expression de gène(s) pro-métastatique(s) dans la cellule cancéreuse. Afin d'identifier de nouveaux gènes conférant un potentiel métastatique aux lymphomes, nos chercheurs ont récemment adopté une approche plus globale basée sur l'analyse génomique des cellules cancéreuses. Utilisant des matrices à ADN, le répertoire d'ARNm (transcriptome) de ces cellules est alors comparé avec celui de cellules non métastatiques. L'ensemble de ces résultats permettra de mieux comprendre les mécanismes moléculaires contrôlant la dissémination des lymphomes, et d'identifier de nouveaux marqueurs spécifiques qui pourront être utilisés au niveau du diagnostic et du pronostic pour ce type de cancer. Par ailleurs, les activités de recherche sur les cellules NK, décrites ci-dessus, ont notamment des applications dans le présent créneau.

#### Créneau « Produits naturels et dérivés comme agents anti-tumoraux »:

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. Ainsi, la recherche de nouveaux agents antitumoraux constitue depuis longtemps un axe important de recherche et de développement pour une de nos équipes. Son programme de recherche concerne notamment les taxanes extraites de l'if du Canada. Ces travaux d'importance ont déjà donné lieu à l'enregistrement de trois brevets. La commercialisation du Taxol<sup>®</sup> isolé de l'if canadien est en bonne voie puisqu'un contrat pour le développement d'une méthode d'isolement à l'échelle pilote a été obtenu. Les objectifs poursuivis sont notamment : 1) l'isolement et la détermination des structures et de la stéréochimie de taxanes minoritaires; 2) les semi-synthèses de ces composés; 3) les études d'activités

biologiques en fonction des modifications de structure et des modèles moléculaires des composés synthétiques et 4) les semi-synthèses et l'étude des mécanismes de réarrangement chimique des taxanes.

Le Taxol<sup>®</sup> (paclitaxel) est présentement un médicament antinéoplasique très prometteur. Cependant, une structure améliorée affichant moins d'effets secondaires est en grande demande. Afin de proposer des analogues du Taxol<sup>®</sup> qui puissent répondre à ces exigences, l'équipe utilise la modélisation moléculaire avec comme canevas de base la structure cristallographique des microtubules, une composante cellulaire ciblée par le paclitaxel. De plus, le rôle de la chaîne latérale principale en C-13 du Taxol<sup>®</sup> est exploré et de nouvelles chaînes latérales sont suggérées d'après les résultats des modélisations. Les plus prometteuses sont synthétisées et les taxanes obtenues en rattachant ces chaînes sont testées *in vitro* puis *in vivo*. Toujours par modélisation moléculaire, l'équipe cherche à optimiser les propriétés anti-angiogènes du Taxol<sup>®</sup>, pour lutter contre les lignées cellulaires qui lui sont résistantes. De façon similaire, en collaboration avec des chercheurs de l'extérieur, la caractérisation des structures et modes d'action de composés anti-tumoraux retrouvés dans des plantes originaires du Tibet et du Maroc est poursuivie.

Les travaux d'une autre équipe portent sur l'action de bactéries probiotiques sur la susceptibilité de cellules tumorales à l'action d'agents antinéoplasiques. Nos chercheurs s'intéressent essentiellement à l'identification des mécanismes qui seraient responsables des effets potentiateurs observés de même qu'à l'identification des principes actifs.

## **2. Originalité scientifique**

Plusieurs chercheurs spécialisés en microbiologie et en immunologie œuvrent au sein de divers départements universitaires ou dans les centres de recherche en milieu hospitalier au Québec. Ceux de l'INRS-Institut Armand-Frappier impliqués dans l'axe « Immunité, maladies infectieuses et cancer » se distinguent par la synergie des efforts consentis à l'étude des mécanismes fondamentaux qui permettent de comprendre comment les microbes, les cellules cancéreuses ou les greffes confrontent le système immunitaire. Conséquence d'un recrutement préalable bien orchestré, l'INRS-Institut Armand-Frappier compte présentement des experts de pratiquement chaque type de cellules immunitaires et d'un grand nombre d'agents pathogènes. L'action concertée des membres du groupe contribue à la progression rapide des programmes de recherche et permet d'assurer une formation de haut niveau pour les étudiants des cycles supérieurs. En raison des études qui concernent les interactions hôte-pathogène dans un contexte de résistance immunitaire et du nombre de celles qui portent directement sur la compréhension du fonctionnement des effecteurs de l'immunité, il est clair que la composante « immunologie » de cet axe de recherche est majeure. Ainsi, notre groupe de chercheurs constitue l'une des masses critiques les plus importantes au Québec dans ce domaine d'intervention.

Par ailleurs, l'étude des virus a historiquement été une composante dominante des recherches qui ont fait la renommée scientifique de l'ex-Institut Armand-Frappier. Ces travaux ont permis la production de vaccins efficaces, un objectif toujours d'actualité en nos murs avec le développement d'une nouvelle génération de vaccins. L'exploitation des virus à des fins technologiques, comme la thérapie génique et la lutte biologique, identifie une orientation récente de nos travaux dans ce domaine. Outre plusieurs virologistes, nous comptons aussi en nos rangs des scientifiques qui s'intéressent davantage à d'autres groupes de pathogènes (mycoplasmes, bactéries, parasites) et à leurs interactions avec l'hôte. La symbiose entre les experts en immunologie et en microbiologie constitue notre force et notre originalité. L'analyse cellulaire et moléculaire de l'activation des effecteurs de l'immunité et de la régulation de leurs propriétés fonctionnelles, de même que la définition des paramètres qui gèrent des interactions hôte-agresseur constituent un vaste domaine de recherche dont les retombées directes ou indirectes pour la santé sont incontestables. La découverte de phospholipases virales constitue une primeur dans le domaine de la virologie : les implications possibles dans la pathogenèse de certaines maladies autoimmunitaires et le développement de nouveaux médicaments antiviraux peuvent être très importants. Un réseau international de recherche ciblant ce projet est d'ailleurs en cours de formation.

Le cancer constitue aussi pour nous une cible importante de travaux originaux et prometteurs, qui visent notamment à comprendre les mécanismes de propagation des cellules cancéreuses à l'aide de modèles animaux, à développer des analogues naturels plus actifs du Taxol<sup>®</sup>, et à utiliser les propriétés anticancéreuses de bactéries probiotiques. Considérant l'impact énorme du cancer sur la santé humaine et les compétences et réalisations reconnues de nos professeurs-chercheurs dans ce domaine, ce créneau s'impose dans notre plan de développement.

## **AXE « TOXICOLOGIE ET BIOTECHNOLOGIE ENVIRONNEMENTALES »**

### **1. Mise en contexte et objectifs scientifiques**

La contamination de l'environnement par les polluants organiques et inorganiques constitue une menace réelle pour notre société. En effet, les activités industrielles, agricoles et municipales ont contribué, et continuent toujours de le faire, au déversement de quantités importantes de ces polluants dans l'environnement. La perturbation de l'écosystème qui en découle introduit un grand nombre de produits toxiques dans la chaîne alimentaire. Les conséquences sur la nature et la vie humaine sont importantes puisque plusieurs de ces polluants ont le potentiel de conduire au développement de maladies, telles que des perturbations des systèmes reproducteur et immunitaire ou des cancers.

Formant une équipe bien subventionnée et unique, grâce à son nombre de chercheurs et la nature complémentaire de leurs travaux en toxicologie et en biotechnologie environnementales, les professeurs associés à cet axe visent à identifier les grands problèmes de contamination, à en comprendre les conséquences sur la santé, et à mettre au point de nouvelles approches pour y remédier. Les objectifs spécifiques poursuivis par les recherches effectuées au sein des deux domaines d'intervention de l'axe sont d'identifier et de caractériser les problèmes actuels en santé environnementale et d'améliorer la qualité de l'environnement et la gestion des grands problèmes de contamination. Les chercheurs s'intéressent, entre autres, à l'identification des problèmes de santé des populations humaines et fauniques exposées, aux mécanismes d'action des polluants environnementaux, au développement de sondes et d'indicateurs de toxicité, au développement de biocatalyseurs et de bioprocédés, ainsi qu'à la valorisation de la biomasse. Dans une certaine mesure, les problématiques de santé publique identifiées par les chercheurs du domaine de la toxicologie environnementale serviront de champs d'application pour la recherche de techniques de bioremédiation.

Les travaux appliqués des professeurs de cet axe pourront contribuer à une meilleure connaissance des effets des polluants environnementaux sur la santé et sur les moyens biotechnologiques pour en réduire l'exposition des populations.

Les programmes de recherche dans cet axe s'articulent donc autour de deux grandes orientations de recherche et formation: la toxicologie environnementale et la biotechnologie environnementale.

#### **1.1 Toxicologie environnementale**

Domaine d'étude de la 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, dans l'ensemble, à déterminer et à mieux comprendre les liens entre l'exposition aux agents physiques ou chimiques et la manifestation d'une pathologie (toxicité) chez l'humain. Par ailleurs, elle étudie la contamination microbienne de l'eau potable qui est aussi une préoccupation de recherche d'impact sur la santé publique.

Les chercheurs impliqués dans cette orientation mènent des activités de recherche concernant de grandes questions environnementales de l'heure telles que les impacts des polluants chimiques et biologiques présents dans les effluents municipaux sur la santé humaine et celle des écosystèmes. L'expertise conjointe des toxicologues et des microbiologistes permet une étude intégrée des polluants tant chimiques que biologiques. Ce programme de recherche est d'ailleurs un bon exemple de programme mobilisateur d'envergure qui rallie l'intérêt de chercheurs de l'INRS-Institut Armand-Frappier et auquel se joignent des chercheurs d'Environnement Canada, du Ministère de l'environnement du Québec, de la Société de la faune et des parcs du Québec, et des Communautés urbaines de Montréal et de l'Outaouais.

Les recherches qui s'effectuent dans nos laboratoires et dont le but est d'évaluer le potentiel toxique des xénobiotiques ou agents physiques chez l'humain, dans des conditions déterminées, s'articulent autour de deux approches méthodologiques: la toxicologie environnementale et l'épidémiologie environnementale. 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*, alors que les études épidémiologiques s'appuient sur des cohortes de personnes exposées aux agents à l'étude. Les deux approches, qui comportent chacune de par leur nature des points forts et des limites évidentes, sont complémentaires. Nous sommes privilégiés de pouvoir réunir des chercheurs œuvrant dans l'une ou l'autre de ces disciplines.

L'épidémiologie a notamment pour objectif 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'être humain, 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.

La recherche en toxicologie environnementale peut être conceptuellement divisée selon divers critères, tels que les xénobiotiques, les mécanismes, les approches méthodologiques, ou les pathologies. Au cours des prochaines années, nous ciblerons les métaux et polluants organiques persistants comme agents chimiques de premier intérêt dans nos travaux. 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. Diverses pathologies sont concernées par ces études, dont notamment les maladies autoimmunitaires, le cancer, l'immunodéficience et l'infertilité. Cette problématique de recherche rejoint et complète harmonieusement celle des professeurs-chercheurs de l'axe « Immunité, maladies infectieuses et cancer » dont bon nombre de programmes de recherche concernent également le fonctionnement des cellules immunitaires mais dans un contexte différent d'agression.

À la lumière de la situation actuelle, de l'orientation des autres institutions du réseau québécois et canadien, ainsi que des perspectives des domaines concernés, il est de mise de favoriser l'établissement de masses critiques qui contribuent à faire de notre institution un site d'excellence incontournable dans un certain nombre de thématiques dans le domaine. La croissance de l'équipe visera à améliorer l'interface entre les deux thématiques via le recrutement de nouveaux professeurs tirant leurs thématiques de recherche de problèmes de santé humaine identifiés par les intervenants de première ligne. Le recrutement de professeurs œuvrant à l'étude des mécanismes cellulaires et moléculaires d'action des xénobiotiques environnementaux afin de mettre en évidence des marqueurs biologiques utilisables par les épidémiologistes ou sur des tissus prélevés dans le contexte d'enquêtes épidémiologiques sera favorisé. L'outil génomique sera alors un atout opérationnel précieux.

## **1.2 Biotechnologie environnementale**

Les rejets massifs résultant des activités industrielles, forestières, agricoles et municipales contribuent grandement à la détérioration de notre environnement. Certains de ces contaminants sont toxiques et affectent la santé des écosystèmes ainsi que la santé des populations humaines. D'autres contaminants sont moins toxiques, mais leur présence dans l'environnement perturbent les écosystèmes conduisant à une réduction significative de la biodiversité.

Depuis le début des années 1990, et plus particulièrement depuis le sommet de Rio de Janeiro, les pays industrialisés ont pris le pari de gérer leurs ressources de façon compatible avec la notion de développement durable. Ainsi, les procédés de gestion des ressources environnementales doivent être modifiés de façon à optimiser les rendements tout en diminuant les impacts sur les ressources elles-mêmes. L'introduction de technologies efficaces de décontamination représente une partie seulement de la solution pour restaurer notre environnement. Il faut envisager l'utilisation de nos ressources pour éviter le gaspillage et réduire les rejets polluants. La biotechnologie environnementale offre une gamme importante de moyens pour atteindre ces objectifs. Elle est l'intégration pluridisciplinaire des sciences de la vie et des sciences de l'ingénierie en vue d'exploiter l'immense potentiel biochimique des microorganismes et des plantes pour la restauration et la préservation de l'environnement ainsi que pour la gestion durable des ressources. Les professeurs-

chercheurs de notre établissement ont participé activement au développement de cette discipline de recherche. Certains ont même contribué à en jeter les assises. Au cours de la dernière décennie, la microbiologie de l'environnement a connu une révolution considérable résultant de l'exploitation de nouveaux outils moléculaires. Certaines études récentes concluent que 99% des microorganismes de l'environnement seraient encore à découvrir. Le fait de pouvoir étudier ces organismes dans leur environnement à une échelle moléculaire nous ouvre un champ d'étude encore inexploré. Dans la nature, la majorité des microorganismes vivent en consortium symbiotique, souvent sous forme de biofilms, et ils ne sont pas cultivables dans les conditions conventionnelles de laboratoire. Le potentiel d'exploitation des connaissances à acquérir en microbiologie de l'environnement paraît donc énorme. Depuis déjà plusieurs décennies, les microorganismes de l'environnement ont servi à développer des procédés et à produire des substances d'intérêt commercial. Désormais, l'approche moléculaire offre la possibilité d'exploiter de nouveaux procédés et produits ayant des retombées socio-économiques importantes.

Ce domaine d'activité a été implanté à l'Institut Armand-Frappier avant même que le terme de "biotechnologie environnementale" ait vu le jour. La valorisation des déchets par biocatalyse, le développement de bioprocédés d'assainissement ainsi que la microbiologie des aliments, faisaient partie de la programmation du Centre de recherche en microbiologie appliquée de l'Institut Armand-Frappier au cours des années 1980. Ce thème de recherche est donc solidement implanté dans notre établissement et les chercheurs qui y œuvrent sont des experts reconnus dans leur domaine. La biotechnologie environnementale est donc un acquis qui demeurera un pôle important d'activités dans le contexte de la nouvelle programmation. Les applications possibles des biotechnologies environnementales aux problématiques considérées par les chercheurs de la thématique de toxicologie environnementale ainsi qu'à celles considérées par les chercheurs du thème de pharmacochimie moléculaire sont très prometteuses.

Nous avons choisi de cibler trois créneaux spécifiques qui contribuent de façon importante à l'essor des biotechnologies environnementales, ainsi qu'à leurs retombées sociétales. Ces créneaux comprennent, en amont, des activités de recherche dont le but est accroître nos connaissances des microorganismes dans leur milieu, et en aval, des activités qui visent à appliquer ces connaissances à la biorestauration, au bio-alimentaire et à la valorisation de la biomasse ainsi que des activités qui tendent à appliquer la lutte biologique comme alternative aux pesticides qui polluent l'environnement.

#### Créneau « Microbiologie » :

L'objectif des activités regroupées dans ce créneau est d'acquérir des connaissances sur le métabolisme et la structure organisationnelle des microorganismes aérobies et anaérobies qui participent au processus naturel de décontamination des sites pollués

afin de les appliquer au développement de nouveaux procédés plus performants. Le but ultime est de promouvoir en complémentarité avec des ingénieurs, leur utilisation dans des procédés qui seront réellement bénéfiques pour notre société. Dans un premier volet, une recherche fondamentale et multidisciplinaire s'intéresse aux mécanismes d'actions des microorganismes dégradeurs de polluants. Cette recherche passe par l'analyse organisationnelle des populations microbiennes et des interactions entre les microorganismes et les autres composants de leur écosystème, dont les plantes, par l'étude des voies de dégradation et des enzymes impliquées dans ces voies métaboliques, et finalement, par l'étude du génome et du protéome de ces microorganismes dégradeurs. L'identification des gènes de dégradation ouvre la porte à des études plus exhaustives sur la structure et la fonction des protéines respectives et mènera à des modifications génétiques dans le but d'améliorer leur rendement. L'application de ces connaissances au développement de bioprocédés de décontamination efficaces fait aussi partie des objectifs de notre programmation. Ce volet nécessite l'action concertée d'ingénieurs et de biologistes capables de faire pont avec eux.

Nos chercheurs se préoccupent notamment des microorganismes impliqués dans la dégradation de polluants tels que le phénol, le pentachlorophénol, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les biphényles polychlorés et l'herbicide atrazine. Dans le cadre des projets qui font appel à la génomique et la protéomique pour mieux comprendre la dynamique des populations microbiennes dans l'environnement, les principaux organismes ciblés sont *Streptomyces lividans*, producteur d'enzymes d'intérêt industriel, *Desulfitobacterium frappieri*, qui est un organisme anaérobie découvert par des chercheurs de l'INRS-Institut Armand-Frappier et qui est impliqué dans la dégradation des polluants halogéné et *Rhodococcus sp* RHA1, un membre de la microflore naturelle, qui est capable de dégrader plusieurs polluants chimiques, dont les biphényles polychlorés.

#### Créneau « Biocatalyseurs et valorisation de la biomasse » :

Les recherches poursuivies dans le cadre de ce créneau concernent l'étude et le développement de biocatalyseurs (enzymes) possédant un potentiel d'application industriel ainsi que le développement de procédés visant à valoriser la biomasse.

L'exploitation de la biocatalyse pour des fins industrielles date de quelques décennies. Cependant, son application est restreinte à cause des coûts de production des biocatalyseurs ainsi que de leur courte durée de vie. Cependant les outils offerts par la biologie moléculaire, rendent possible l'obtention de quantités considérables d'enzymes et l'accroissement de leur efficacité en améliorant leur activité catalytique et leur résistance aux conditions environnementales par modification de régions précises de la protéine. Ces nouveaux outils permettent d'envisager l'utilisation de procédés enzymatiques pour produire des composés d'intérêt industriel (comprenant entre autres des produits alimentaires, des produits de la chimie fine et des produits

pharmaceutiques) ainsi que pour l'élimination de polluants résistants à la dégradation microbienne.

Les recherches poursuivies dans le programme biocatalyse se concentrent sur l'étude et le développement d'enzymes pour produire des composés d'intérêt industriel ainsi que pour la destruction de polluants résistants à la dégradation microbienne. Les enzymes lignocellulolytiques (hémicellulases et cellulases) produites par les streptomycètes sont étudiées compte tenu de leur intérêt particulièrement pour l'industrie des pâtes et papiers, pour l'industrie alimentaire et pour l'industrie du textile. Le développement de biocatalyseurs efficaces pour la dégradation de polluants récalcitrants, tels que le pentachlorophénol et les biphényles polychlorés, est aussi à l'étude.

Le programme actuel regroupe les activités suivantes : le clonage et le séquençage des gènes, la régulation des gènes, la purification et la caractérisation des enzymes, les mécanismes de sécrétion des protéines, la structure et la fonction des enzymes, la construction par génie génétique d'enzymes mutées plus performantes, la production à grande échelle d'enzymes par fermentation et la construction de cassettes portant un ensemble de gènes codant pour des enzymes mutées très performantes pour catalyser entre autres, la biodégradation de polluants. Nous avons en ce domaine développé une masse critique importante et une expertise reconnue.

Le potentiel d'application de la biocatalyse à des procédés industriels ou à la production de produits de transformation a augmenté considérablement au cours des dernières années. Les biotechnologies offrent une pléiade d'outils pour faciliter l'implantation d'une politique de développement durable dans un grand nombre de procédés industriels. Les industries chimique, pharmaceutique, alimentaire et minière autant que l'industrie du textile et des pâtes et papiers peuvent toutes bénéficier de procédés biotechnologiques utilisant des biocatalyseurs, moins énergivores et moins polluants.

Notre programmation comporte aussi des études visant à transformer des déchets et résidus industriels, par exemple le lactosérum, en produits à valeur ajoutée. Les études d'une de nos équipes portent notamment sur le développement de biofilms d'emballages biodégradables et d'enrobages comestibles faisant intervenir une ou plusieurs méthodes de réticulation des protéines du lactosérum en mélange avec d'autres biopolymères. L'utilisation d'autres sources telles que chitosan ou autres protéines peu coûteuses font partie des intérêts pour le développement de ces biofilms. Certains de ces composés ont des pouvoirs antimicrobiens très intéressants et d'autres peuvent être utiles pour le contrôle de la perméabilité des films aux gaz et à l'humidité ayant des propriétés de perméabilité spécifiques. Ces polymères réticulés seront également évalués pour l'enrobage de médicaments dans le but de mettre au point des formulations dont les composés actifs pourraient être libérés de façon contrôlée. Certains aspects de ce volet des biotechnologies environnementales font déjà partie d'entente avec l'industrie. Vu son intérêt pour les biotechnologies

alimentaires et pharmaceutiques, nous comptons intensifier nos recherches en ce domaine.

Créneau « Biocontrôle » :

Ce créneau s'inscrit dans le contexte du développement durable, dans le cadre duquel la ressource microbienne est exploitée pour résoudre des problèmes environnementaux de façon écologique. La demande croissante de solutions écologiques au contrôle des populations d'insectes nuisibles en agriculture, en foresterie et en milieu aquatique, passe par l'exploitation du potentiel intrinsèque des microorganismes entomopathogènes (virus, bactéries, microsporidies et rickettsies). Une meilleure compréhension des interactions écologiques entre les différentes composantes de l'écosystème dans lequel vivent les insectes est une approche valable permettant de réduire l'impact des ravageurs. Plus particulièrement, la connaissance des relations écologiques entre les insectes et les microorganismes naturels permet l'optimisation des outils de lutte biologique, une approche beaucoup plus respectueuse de l'environnement. Il est évident que la substitution des pesticides en agriculture et en foresterie par des moyens de contrôle biologique, les biopesticides, aura un effet bénéfique sur la santé et la qualité de vie des travailleurs exposés.

Ce créneau regroupe des activités de recherche fondamentale sur la virologie moléculaire et la diversité génétique des virus et autres microorganismes ainsi que des activités plus appliquées comme la dynamique virale, les interactions tritrophiques virus-insectes-plantes hôtes, le développement de formulations insecticides à base de *Bacillus thuringiensis* et de divers virus (cypovirus, baculovirus, entomopoxvirus, densovirus), la production d'agents entomopathogènes, l'évaluation du potentiel insecticide de certains microorganismes, les analyses statistiques et le suivi environnemental et les essais en milieu naturel. Des projets de recherche sont aussi orientés vers le développement de nouvelles lignées cellulaires d'insectes pour l'étude de différents aspects des relations pathogène-cellule hôte d'insecte ainsi que pour la production d'insecticides viraux et de protéines recombinantes. D'autres travaux portent sur des méthodes permettant des études écodynamiques sur les populations d'entomopathogènes naturelles et les populations d'insectes ravageurs et la modélisation des interactions. Le biocontrôle comprend aussi la possibilité de mettre à profit nos connaissances des interactions plantes-microorganismes pour développer de nouveaux procédés visant à remplacer les herbicides et les fongicides utilisés en agriculture. L'exploitation des microorganismes pour le contrôle des mauvaises herbes constitue une application nouvelle, très prometteuse du fait que nous avons en main, les outils pour mieux comprendre les mécanismes d'interaction plantes-microorganismes qui conduisent à la destruction d'espèces particulières.

## **2. Originalité scientifique**

La recherche visant à déterminer le potentiel toxique des xénobiotiques ou agents physiques chez l'humain, dans des conditions déterminées, s'articule à l'INRS-Institut Armand-Frappier autour d'une approche multidisciplinaire mettant à contribution des spécialistes de l'épidémiologie, de la toxicologie des systèmes endocrinien, reproducteur et immunitaire, et de la cancérogenèse chimique. Ces efforts combinent ainsi une démarche expérimentale en laboratoire faisant appel à des modèles expérimentaux et une expertise de terrain s'appuyant sur des cohortes de personnes exposées aux agents chimiques. En plus de cette approche intégrée, la présence d'une thématique de recherche plus orientée vers les substances chimiques dotées d'un potentiel de modulation endocrinienne fait de ce groupe de l'INRS-Institut Armand-Frappier un pôle unique et original de recherche au Québec et au Canada. Il est important de souligner que le groupe de toxicologie environnementale bénéficie d'une excellente infrastructure récemment octroyée par la Fondation canadienne pour l'innovation et le Gouvernement du Québec, c'est-à-dire un laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire en santé environnementale humaine.

Notre participation à d'importants réseaux de recherche tels le Réseau en santé environnementale du FRSQ ou de l'Institut de santé environnementale du Canada montre bien la pertinence de nos orientations et la qualité de nos recherches.

La biotechnologie environnementale est un secteur de recherche qui fait appel à des équipes pluridisciplinaires comprenant des microbiologistes, chimistes, biochimistes, biologistes moléculaires, enzymologistes. À l'INRS-Institut Armand-Frappier, la recherche en biotechnologie environnementale s'articule dans des créneaux de recherche novateurs et uniques par rapport aux autres universités québécoises. La biotechnologie environnementale est un domaine de recherche extrêmement prometteur du fait que la biologie moléculaire permet de développer des outils facilitant la compréhension des interactions des microorganismes avec leur environnement ainsi que l'exploitation des connaissances qu'on en retire dans des applications environnementales et industrielles. Historiquement, les travaux dans cette thématique de recherche portent principalement sur la microbiologie de l'environnement et sur son application dans des procédés d'intérêt environnemental et industriel. Les aspects fondamentaux d'études biochimiques des voies métaboliques, des enzymes impliquées et de l'organisation structurale des populations microbiennes de l'environnement ainsi que du développement de biocides pour la lutte aux insectes ravageurs ont fait l'objet des principaux travaux dans ce domaine de recherche de pointe qui confère à ce secteur une reconnaissance nationale et internationale.

## THÈME « PHARMACOCHEMIE MOLÉCULAIRE »

### 1. Mise en contexte et objectifs scientifiques

Situés à l'interface de la recherche purement chimique ou pharmacologique, les travaux des membres de ce thème font appel à des expertises en physiologie, en chimie fine médicinale, en pharmacologie et en biochimie dynamique et structurale. Nonobstant l'intérêt et la pertinence du thème dans le contexte du secteur, le noyau de chercheurs qui y sont associés est encore restreint et les activités poursuivies ne sont pas nécessairement en lien direct les unes avec les autres, bien que toutes relèvent du développement, du mode d'action et des applications médicales ou non-médicales de médicaments ou drogues, ainsi que de leur physiologie et métabolisme.

Une des équipes rattachées à ce thème est spécialisée dans l'évaluation des processus de signalisation peptidique ainsi que dans la physiologie et la pharmacologie qui leur sont rattachées. Une attention particulière est portée à des peptides cardio- et vasoactifs tels l'endothéline, l'urotensine II et le CGRP (*calcitonin gene-related peptide*); les deux premiers étant connus comme les plus puissants vasoconstricteurs identifiés à ce jour et le dernier, comme un peptide aux actions vasodilatatrices et bronchoprotectrices inégalées. Une deuxième équipe possède une solide expertise en chimie bioorganique et médicinale. Elle développe par exemple des dérivés synthétiques thérapeutiques agissant comme inhibiteurs d'enzymes jouant un rôle fondamental dans la reproduction du virus de l'immunodéficience humaine. Finalement, l'INRS-Institut Armand-Frappier a le privilège d'abriter dans ses murs l'un des quelque 24 laboratoires de dépistage de dopage chez les athlètes accrédités par le Comité international olympique. L'équipe qui en est responsable poursuit des activités de recherche en chimie fine, en chimie analytique, en pharmacologie/toxicologie et en métabolisme. Seul laboratoire canadien à détenir cette accréditation, une expertise unique dans l'étude des voies métaboliques des médicaments et drogues ainsi que dans les technologies de détection et de quantification, est retrouvée à l'intérieur de ce groupe.

Les programmes de recherche poursuivis dans chacun des créneaux du thème se résument comme suit :

#### Créneau « Signalisation peptidique et systèmes 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 clé pour plusieurs chercheurs du domaine biomédical. 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 agents thérapeutiques ou outils pharmacologiques.

L'étude des messagers peptidiques existe à l'INRS depuis une quinzaine d'années. Les travaux de l'équipe concernée ciblent certaines familles de peptides caractérisées entre autres par le rôle particulier qu'elles jouent au niveau des systèmes nerveux, endocrinien et cardio-vasculaire. Par exemple, une étude multidisciplinaire portant sur l'endothéline, un peptide vasculaire et nerveux possédant des propriétés vasoconstrictrices phénoménales, constitue en ce moment un objectif majeur. De façon générale, l'équipe souhaite mieux définir les fonctions biologiques associées à certaines familles de peptides dans des états physiologiques normaux et dans des conditions relatives à diverses 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 considérablement différentes de celles de la molécule-modèle, peuvent s'avérer des outils précieux pour caractériser des phénomènes physiologiques et pathologiques.

#### Créneau « Chimie bioorganique et inhibiteurs d'enzymes » :

Depuis 1995, plusieurs médicaments de première génération, inhibiteurs de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine, ont été découverts et commercialisés. Tout en démontrant différents niveaux d'efficacité, ces inhibiteurs causent souvent des effets secondaires importants et en outre, un nombre croissant de souches de virus sont résistantes à leur action. La stratégie de l'équipe qui s'intéresse à cette question repose donc sur le développement et la synthèse d'inhibiteurs d'enzymes qui jouent un rôle fondamental dans la reproduction du virus. Le développement de deux types de produits est visé soit les anti-protéases de deuxième génération, qui présenteront des propriétés améliorées par rapport aux produits disponibles sur le marché, et les produits anti-intégrase représentant un nouveau type d'inhibiteurs actuellement inexistant en clinique. L'équipe envisage à plus long terme de diversifier progressivement ses projets en y incluant la recherche d'inhibiteurs d'autres agents pathogènes tels que la levure *Candida albicans*, le virus

de l'hépatite C et le cytomégalovirus. Il est à noter que le professeur en charge de ce créneau est présentement en congé sans solde afin de participer au démarrage d'une compagnie biopharmaceutique dont l'objectif est de développer et de commercialiser de tels produits.

Créneau « Métabolisme des médicaments et contrôle du dopage » :

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. Face à ces constats inquiétants, une extrême vigilance s'impose pour arriver à freiner la croissance du problème du dopage.

Étant le seul laboratoire canadien accrédité par le Comité international olympique, le Laboratoire de contrôle du dopage de l'INRS-Institut Armand-Frappier est, à ce titre, le seul au pays pouvant effectuer les analyses d'échantillons recueillis dans le cadre de programmes nationaux et internationaux de contrôle du dopage sportif. Outre ses activités d'analyse dont l'importance ne fait aucun doute, l'équipe qui y oeuvre poursuit des travaux de recherche axés sur le métabolisme et l'excrétion des substances dopantes telles les agents anabolisants et stimulants et qui ont grandement contribué à la mise au point des méthodes permettant leur détection. Les études du groupe 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. L'équipe s'intéresse tout particulièrement au métabolisme des androgènes naturels tels la DHEA, l'androstènedione et l'androstènediol, des 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, l'implication de l'équipe dans des programmes internationaux lui a permis 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" a également permis de développer des sondes diagnostiques. 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. Par conséquent, les chercheurs de l'équipe étudient la possibilité d'utiliser la spectrométrie de masse d'isotopes stables pour différencier

par exemple la testostérone endogène de celle provenant d'une administration. Finalement, ils s'intéressent également à l'identification de nouveaux agents dopants et au métabolisme d'autres médicaments tels les stimulants et des dérivés peptidiques et protéiques issus de méthodes de synthèse ou de procédés du génie génétique.

## **2. Originalité scientifique**

Les activités actuelles poursuivies dans le cadre de ce thème jouissent d'une reconnaissance internationale, grâce à l'originalité des approches et l'excellence des résultats obtenus. Ainsi, les travaux des membres du Laboratoire d'études moléculaires et pharmacologiques des peptides ont permis d'infirmer des concepts structuraux pourtant établis concernant l'agent vasoactif endothéline. De plus, d'autres études menées cette fois-ci en collaboration avec des partenaires des universités de Sherbrooke et McGill, ont conduit à l'identification et à la caractérisation de divers types de récepteurs de neuro- et de vasopeptides de même, dans le cas du CGRP, qu'à une nomenclature mondialement reconnue. L'équipe de chimie fine médicinale a produit des inhibiteurs d'enzymes dont le potentiel thérapeutique prometteur a favorisé l'émergence de la compagnie Pharmacor inc. et, finalement, le Laboratoire de contrôle du dopage a démontré des compétences exceptionnelles et une originalité qui lui assurent une grande crédibilité à l'échelle internationale, ce qui a assurément contribué à la décision d'implanter à Montréal l'Agence mondiale antidopage. À titre d'exemple, signalons que le Laboratoire possède une expertise analytique et métabolique telle qu'il a identifié, seulement au cours de la dernière décennie, quatre nouvelles molécules dopantes jusqu'alors insoupçonnées comme agents facilitateurs de performance.



## **RESSOURCES HUMAINES**

### ***Directeur***

Pierre Talbot

### ***Professeurs***

Maximilien Arella

Jit Arora

Christiane Ayotte

Réjean Beaudet

Jacques Bernier

Mathieu Cellier

Michel Charbonneau

Daniel Cyr

Claude Daniel

François Denis

Albert Descoteaux

Patrick Devine

Éric Déziel (depuis janvier 2005)

Charles Dozois

Pascale Duplay

Claude Dupont

Alain Fournier

Michel Fournier

Denis Girard

Claude Guertin

Pierre Juteau (depuis janvier 2005)

Patrick Labonté

Monique Lacroix

Jean-François Laliberté

Alain Lamarre

Suzanne Lemieux

François Lépine

Rolf Morosoli

Belinda Nicolau (depuis juin 2005)

Marie-Élise Parent

Pierre Payment

Angela Pearson

Charles Ramassamy

Marie-Claude Rousseau (depuis janvier 2005)

Thomas J. Sanderson (depuis mai 2005)

François Shareck

Yves St-Pierre

Michel Sylvestre

Lise Thibodeau

Peter Tijssen

Cathy Vaillancourt (depuis juin 2005)

Richard Villemur

Veronika von Messling

Lolita Zamir

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

Abderrazzak Merzouki

**Professeurs invités, associés (23)**

<b><i>Titre</i></b>	<b><i>Professeurs</i></b>	<b><i>Affiliation professionnelle</i></b>
Invité	ALAKHOV, Valery Yu	Supratek Pharma Inc.
Invitée	BROUSSEAU, Pauline	Biophage Inc.
Invité	CASE, Bruce	Université McGill
Invité	FÉDIÈRE, Gilles	Institut français de recherche scientifique (IRD); Université du Caire, Egypte
Invité	HERMO, Louis Steven	Université McGill
Invité	HOUDE, Michel	Adaltis Inc.
Invité	HUGO, Patrice	Caprion Pharmaceuticals
Invité	HURTUBISE, Yves	Laboratoire Choisy
Invité	KERMASHA, Selim	Université McGill
Associé	LAMONTAGNE, Lucie	Université du Québec à Montréal
Invité	LEDUY, Anh	Université Laval
Invité	LEMIEUX, Pierre	Technologie Biolactis Inc.
Invité	MASSIE, Bernard	Institut de recherche en biotechnologie de Montréal (CNRC)
Invité	MONTAGNIER, Luc	Vironix Inc.
Associé	MONTPETIT, Claude	Ministère de l'Agriculture, Pêcheries et Alimentation du Québec (MAPAQ)
Invité	MORIN, André	Centre de recherche et de développement sur les aliments Imperial Tobacco Inc.
Invité	PARENT, Serge	Biodôme de Montréal
Associé	POLQUIN, Laurent	Université du Québec à Montréal
Invité	SAUCIER, Linda	Agriculture Canada
Associé	SEKALY, Rafick-Pierre	Université de Montréal
Invité	SLILATY, Steve N.	Advanomics Corporation
Invité	VAUDRY, Hubert	Université de Rouen, France
Associé	VINCENT, Renaud	Santé Canada

**Professeur émérite (1)**

<b><i>Titre</i></b>	<b><i>Professeurs</i></b>	<b><i>Affiliation professionnelle</i></b>
Émérite	POTWOROWSKI, Édouard	Retraité

### *Professeurs honoraires (3)*

<i>Titre</i>	<i>Professeurs</i>	<i>Affiliation professionnelle</i>
Honoraire	KLUEPFEL, Dieter	Retraité
Honoraire	OTH, Daniel	Retraité
Honoraire	TRUDEL, Michel	Retraité (Centre d'interprétation des biosciences Armand-Frappier)

*Personnel scientifique (85)*

<i>Nom</i>	<i>Statut</i>	<i>Laboratoire</i>
Robert Alain	agent de recherche	Peter Tijssen
Rita Alary	technicienne	Réjean Beaudet
Patrick Avon	technicien	Christiane Ayotte
Diane Barriault	agente de recherche	Michel Sylvestre
Liette Biron	technicienne	François Shareck
Martine Caplette	technicienne	Pierre Payment
Alain Charlebois	agent technique de recherche	Christiane Ayotte
Micheline Chénard	technicienne	Claude Daniel
Sonia Chiasson	assistante de recherche	Denis Girard
Denise Cloutier*	technicienne	Claude Daniel
Amélie Côté	technicienne	François Shareck
Marie-Ève Côté	technicienne	Christiane Ayotte
Monique Couillard	technicienne	Claude Daniel
Louise Courtemanche	technicienne	Pierre Payment
Lise Cousineau*	technicienne	Yves St-Pierre
Jean-Pierre Couture	agent technique de recherche	Christiane Ayotte
Ginette Denis	technicienne	Réjean Beaudet
Marc Desforges	associé de recherche	Pierre Talbot
Mathieu Desautels*	technicien	Jit Arora
Philippe Desharnais	assistant de recherche	Christiane Ayotte
Marcel Desrosiers	agent de recherche	Albert Descoteaux
Marie Désy	agente de recherche	Marie-Élise Parent
Catherine Diez	aide technique de recherche	Christiane Ayotte
Hélène Drolet	technicienne	François Denis
Charles-David Dubé	technicien	Claude Daniel
Roger Dubuc	agent de recherche	Claude Dupont
Julie Dufresne	assistante de recherche	Daniel Cyr
Fernando Echeverry	associé de recherche	Claude Daniel
Anahid Fakirian	associée de recherche	Christiane Ayotte
Marlène Fortier	technicienne	Michel Fournier
Lilianne Geerts	technicienne	Claude Dupont
Martin Giroux	technicien	Claude Daniel
Carole Glavicich	technicienne	Christiane Ayotte
Danielle Goudreault	agente de recherche	Christiane Ayotte
Mary Gregory	assistante de recherche	Daniel Cyr
Claudine Hamelin	technicienne	Jacques Bernier
Marc Henrichon	technicien	Abderrazzak Merzouki
Hélène Jacomy	associée de recherche	Pierre Talbot
Silvana Jananji	agente de recherche	Pascale Duplay
Raymonde Jetté-Mercier	technicienne	François Shareck
Marie-Hélène Joly	technicienne	Lise Thibodeau
Louissette Labrie	technicienne	Jean-François Laliberté
Francine Lambert	technicienne	Pierre Talbot

<i>Nom</i>	<i>Statut</i>	<i>Laboratoire</i>
Yvon Lamontagne	technicien	Claude Daniel
Guylaine Lassonde	technicienne	Michel Charbonneau
Benoît Latreille	agent de recherche	Marie-Élise Parent
Claude Lavallée	associé de recherche	Lise Thibodeau / Alain Fournier
Nicolas LeBerre	agent de recherche	François Denis / Alain Fournier
Doris Legault*	technicienne	Yves St-Pierre
Johanne Lemay	technicienne	Rolf Morosoli
Micheline Letarte	agent de recherche	Peter Tijssen
Myriam Létourneau	assistante de recherche	Alain Fournier
Nicole Mayeu*	technicienne	Peter Tijssen
Guy McSween	agent de recherche	Réjean Beaudet
Mariane Mercier	technicienne	Christiane Ayotte
Sylvain Milot	agent de recherche	François Lépine
Denis Minville	technicien	Réjean Beaudet
Francine Moreau	technicienne	Claude Daniel
Sylvie Moreau	secrétaire	Marie-Élise Parent
Louise Nadon	agente de recherche	Marie-Élise Parent
John Derek Ng Yan Hing	agent de recherche	Albert Descoteaux
Anastasia Nikolakakis	agente de recherche	François Denis / Alain Fournier
Nicolas Paquet	technicien	Christiane Ayotte
Louise Paris-Nadon	technicienne	Peter Tijssen
Manon Peat	technicienne	Christiane Ayotte
Stéphane Pillet	assistant de recherche	Michel Fournier
Louis Racine*	technicien	Pierre Juteau
Jacinthe Reid	technicienne	Peter Tijssen
Lesley Richardson*	agente de recherche	Marie-Élise Parent
Étienne Richer	technicien	Claude Daniel
Normand Rocheleau*	technicien	Claude Montpetit
Joanne Roger*	technicienne	Pascale Duplay
Christophe Romiguière	agent technique	Christiane Ayotte
Stéphane Salmieri	technicien de recherche	Monique Lacroix
Quing-Wen Shi*	associé de recherche	Lolita Zamir
Jozsef Szelei	associé de recherche	Peter Tijssen
Esther Tarrab	associée de recherche	Alain Lamarre
Dominic Therrien*	technicien	Claude Daniel
Chantal Thibault	agente de recherche	Réjean Beaudet
Céline Tremblay	technicienne	Lise Thibodeau
Diane Tremblay	technicienne	Yves St-Pierre
Richard Trudel	associé de recherche	Claude Guertin
Édith Viel	assistante de recherche	Christiane Ayotte
Louise Wilson	agente de recherche	Mathieu Cellier
Zoltan Zadori	associé de recherche	Peter Tijssen

\*Départ au cours de l'année

**Personnel administratif (22)**

<i>Nom</i>	<i>Statut</i>	<i>Site</i>
Jocelyne Ash	agente de secrétariat	Pointe-Claire
Danielle Chartrand	technicienne en documentation	Laval
Diane Comeau	agente d'administration	Laval
Ginette Déry	secrétaire de direction	Laval
Pauline Deschambault*	commis comptable	Laval
Rose-Marie Dubois	bibliothécaire	Laval et Pointe-Claire
Sylvia Girardon	agente d'administration	Laval
Hélène Hamou	agente administrative	Pointe-Claire
Roxane L'Abbée	commis / bibliothèque	Laval
Josée Labonne	agente de bureau	Pointe-Claire
Nancy Laflamme	secrétaire de direction – Bureau du directeur du centre	Laval
Richard Lapointe	agent de valorisation	Laval
Ginette Larose	commis / bibliothèque	Laval
Marie-Claire Laverdure	secrétaire de direction	Laval
Francine Leclerc	agente de secrétariat	Pointe-Claire
Lucie Ouellet	agente de gestion financière	Laval
Anne Philippon	secrétaire de direction - Enseignement	Laval
Monique Provost	attachée d'administration	Laval et Pointe-Claire
Louise Savard*	agente de valorisation	Laval
Diane Sauvé	bibliothécaire	Laval
Francine Teasdale	secrétaire de direction – Bureau du directeur du centre	Laval
Lino Tremblay*	service de documentation	Pointe-Claire

\*Départ au cours de l'année

---

## FORMATION

### Programme de maîtrise en microbiologie appliquée

**Directeur de programme:** Claude Guertin

Désireux de contribuer à atténuer la pénurie d'une main-d'œuvre compétente dans un secteur de la biotechnologie, l'INRS-Institut Armand-Frappier offre un programme de formation qui correspond adéquatement à la nature pluridisciplinaire et industrielle, ainsi qu'aux multiples aspects de la biotechnologie appliquée. L'objectif majeur de ce programme est d'offrir à l'étudiant d'acquérir une formation étendue et pluridisciplinaire dans le domaine de la microbiologie appliquée à l'environnement, aux maladies infectieuses et aux aliments. Les connaissances théoriques et pratiques acquises durant le programme et l'encadrement par des chercheurs expérimentés prépareront l'étudiant à entreprendre des études qui mènent au doctorat ou à une carrière immédiate.

La clé de voûte du programme est la microbiologie industrielle; l'étudiant apprend à utiliser les microbes pour eux-mêmes (cellules, protéines, etc.), pour leurs produits (exo-enzymes, antibiotiques, etc.), et pour leur capacité à transformer et à dégrader certaines substances dans le but d'en tirer des composés utiles ou d'assainir l'environnement. L'étudiant pourra approfondir ses connaissances en génie chimique, en méthodes de séparation et analyse expérimentale ainsi qu'en génétique microbienne et clonage des gènes. Il pourra encore approfondir ses connaissances en biosynthèse de produits naturels et se donner une orientation en microbiologie alimentaire et/ou en microbiologie du sol. Des cours inclus dans le programme lui permettront de compléter sa formation professionnelle et de s'initier aux impératifs de la recherche, du développement expérimental, de la fabrication et de la gestion en milieu industriel.

#### Cours offerts à l'INRS-Institut Armand-Frappier

- MBA 6002 Microbiologie industrielle (2 crédits)
- MBA 6005 Séminaire de recherche en microbiologie appliquée II (non crédité)
- MBA 6021 Microbiologie industrielle avancée (4 crédits)
- MBA 6029 Séminaire de recherche en microbiologie appliquée I (non crédité)
- MBA 6008 Vaccins (1 crédit)
- MBA 6010 Normes de bonnes pratiques (1 crédit)
- MBA 6015 Génétique des bactéries et des virus (2 crédits)
- MBA 6016 Introduction au clonage génique (2 crédits)
- MBA 6023 Génétique des microbes d'importance industrielle (1 crédit)
- MBA 6024 Biosynthèse de produits naturels (2 crédits)
- MBA 6025 Microbiologie des denrées alimentaires (1 crédit)
- MBA 6026 Technologie des fermentations (2 crédits)

- MBA 6027 Microbiologie de l'environnement (1 crédit)
- MBA 6028 Mini-projet (non crédit)
- MBA 6031 Travaux de laboratoire (1 crédit)
- VIM 6017 Méthodologie de la recherche (non crédit)
- Mémoire de maîtrise (36 crédits)

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

**Directeur de programme :** Jacques Bernier

Ce programme de formation 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**

- SES9800 Présentation du projet de recherche dans le cadre de la maîtrise (1 crédit)
- SES9801 Techniques en expérimentation animale et biologie cellulaire (2 crédits)
- SES9802 Principes en toxicologie de l'environnement (3 crédits)
- SES9830 Cours dans les matières spécialisées (3 crédits)
- SES9900 Séminaire de recherche sur les travaux de maîtrise (2 crédits)
- SES9910 Système nerveux : aspects toxico-pharmacologiques (3 crédits)
- SES9911 Système immunitaire : aspects toxico-pharmacologiques (3 crédits)
- SES9912 Système gastro-intestinal : aspects toxico-pharmacologiques (3 crédits)
- SES9913 Système endocrinien reproducteur: aspects toxico-pharmacologiques (3 crédits)
- SES9914 Système cardio-pulmonaire : aspects toxico-pharmacologiques (3 crédits)
- Mémoire de maîtrise (33 crédits)

## **Programme de maîtrise en virologie et immunologie**

**Directeur de programme :** Suzanne Lemieux

Ce programme vise à former des spécialistes ayant une compétence dans deux disciplines connexes. Il répond à une demande croissante de décloisonnement 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**

- VIM 6012 Virologie (3 crédits)
- VIM 6013 Immunologie (3 crédits)
- VIM 6014 Relations hôte-virus (3 crédits)
- VIM 6015 Premier séminaire de recherche (non-crédité)
- VIM 6016 Deuxième séminaire de recherche (non-crédité)
- VIM 6017 Formation professionnelle et méthodologie de la recherche (non-crédité)
- Mémoire de maîtrise (36 crédits)

### **Programme de doctorat en biologie**

(offert en collaboration avec l'Université du Québec à Montréal)

**Directeur de programme:** Richard Villemur

Ce programme vise à former des chercheurs en sciences biologiques, par le développement de connaissances disciplinaires approfondies, ainsi que d'une capacité analytique et d'un esprit de synthèse. Les étudiants apprendront à participer à des équipes pluridisciplinaires orientées vers la solution de problèmes. Leur formation sera complétée par des notions de gestion de personnel et de budgets ainsi que des éléments de pédagogie.

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

- ADM 9001 Atelier de formation en gestion (hors programme) (1 crédit)
- BIO 9020 Séminaire (3 crédits)
- EDU 9001 Initiation à l'enseignement post secondaire (1 crédit)
- BIO 9000 Projet de thèse (3 crédits)
- BIO 9010 Examen de synthèse (6 crédits)
- BIO 9030 Thèse de doctorat (76 crédits)

## **Programme de doctorat en virologie et immunologie**

**Directeur de programme :** Jean-François Laliberté  
(1<sup>er</sup> juin 2005: Albert Descoteaux)

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**

- 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 (non-crédité)
- VIM 6024 Séminaire de recherche en virologie et immunologie (non-crédité)
- Thèse de doctorat (80 crédits)

\* \* \* \* \*

## **Stagiaires postdoctoraux (27)**

### **Hakima Achkor**

*Enzymes and plant engineering to phytoremediate priority pollutants.*

Directeur: Jean-François Laliberté

### **Abdourahamande Alou**

*Development of a potyvirus expression vector adapted for the production of pharmaceutical proteins in alfalfa.*

Directeur: Jean-François Laliberté

### **Andrea Benedetti**

*Épidémiologie environnementale du cancer.*

Directrice: Marie-Élise Parent

### **Sihem Boudjabi**

*Synthèse d'analogues du Taxol à partir du 13-acétyl-9-dihydrobaccatin III.*

Directrice: Lolita Zamir

### **Latifa Bouhdoud**

*Expression de la gp160 du VIH dans deux systèmes d'expression, le baculovirus et le virus de la vaccine: comparaison physico-chimique et immunologique entre les deux produits d'expression*

Directeur: Claude Guertin

### **Stéphane Caillet**

*Développement d'enrobages bioactifs pour usage alimentaire et nutraceutique.*

*Polyphénols alimentaires et enrobage de mets préparés.*

Directrice: Monique Lacroix

### **Vida Chalavi**

*Développement par génie génétique des enzymes de la voie catabolique du biphényle. Ces enzymes sont capables de dégrader efficacement des biophényles polychlorés (BPC), un polluant persistant.*

Directeur: Jean-François Laliberté

### **Martin Chénier (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)**

*Développement d'un bioprocédé thermophile pour le traitement du lisier de porc.*

Directeur: Réjean Beaudet

### **Claire Dautremepuits**

*Étude de la résistance immunitaire acquise chez la truite (*Salvelinus fontinalis*) suite à la vaccination contre *Aeromonas salmonicida*. Comparaison de la toxicité des effluents de la ville de Montréal chez les truites saines ou vaccinées et étude de la virulence d'*Aeromonas salmonicida* après contamination chez ces deux groupes de truites.*

Directeur: Michel Fournier

**Tamsir Ousseynou Diallo** (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Mécanisme d'inhibition de la NADPH, oxydase par le parasite leishmania.*

Directeur: Albert Descoteaux

**Vincent Dodelet**

*Approche génomique d'analyse des cytochromes P450 de champignons.*

Directeur: Michel Sylvestre

**Sophie Gauthier-Clerc**

*Développement de nouveaux outils de diagnostic de l'immunocompétence chez la moule *Mytilus edulis* et étude de l'effet immunomodulateur des hormones stéroïdiennes et des neurohormones.*

Directeur: Michel Fournier

**Alban Gervais**

*Étude de la régulation des réponses cytotoxiques par les lymphocytes T dans un modèle de rejet de greffe chez la souris.*

Directeur: Claude Daniel

**Séverine Havouis** (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Caractérisation des mécanismes d'activation des voies d'alloréactivité directe et indirecte.*

Directeur: Claude Daniel

**Steven Holden**

*Encapsulation de taxanes.*

Directrice: Lolita Zamir

**El-Mehdi Keramane**

*Synthèse d'isomères du 13-acétyl-9-dihydrobaccatin III.*

Directrice: Lolita Zamir

**Alexandra Lacroix**

*Élaboration d'un modèle novateur intégrant toxicocinétique et toxicogénomique pour l'évaluation du risque des xénoestrogènes sur le système reproducteur.*

Directeur: Daniel Cyr

**Jean-François Lapointe**

*Caractérisation du profil peptidique et des effets santé de matrices de protéine malléables.*

Directeur: Claude Dupont

**Haiming Li**

*Étude du peptide signal de la Xylanase C de *Streptomyces lividans* par mutagenèse dirigée.*

Directeur: Rolf Morosoli

**Robert Lodge**

*Rôle des GTPases de la famille Rho dans l'interaction entre le macrophage et le parasite Leishmania.*

Directeur: Albert Descoteaux

**Mahmood Mohammadi**

*Ingénierie d'enzymes.*

Directeur: Michel Sylvestre

**Emmanuel Moreau** (boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Construction et sélection de banques combinatoires d'anticorps.*

Directeur: Maximilien Arella

**Deogratias Ntirampebura**

*Nouveaux taxanes dans différents ifs.*

Directrice: Lolita Zamir

**Cleofe Antonio Rodriguez Hurtado**

*Fungal genomics project.*

Directeur: Michel Sylvestre

**Harri-Matias Salo**

*Immunological effects of waterborne toxicants in fish and frogs.*

Directeur: Michel Fournier

**Guylaine Tardif**

*Approfondir les connaissances sur la résistance au froid du blé grâce au double hybride.*

Directeur: Jean-François Laliberté

**Jean-François Viger**

*Ingénierie d'enzymes.*

Directeur: Michel Sylvestre

**Étudiants réguliers au doctorat (64)**

**Johanna Barthelemy**

*Effets du tribulytétain sur le tractus reproducteur mâle.*

Programme: Biologie

Directeur: Daniel Cyr

**Chantal Beauchemin** (Boursière du FQRNT)

*Interaction VPg-elF4E.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Jean-François Laliberté

**Josée Beaulieu**

*Évaluation et caractérisation du potentiel immunomodulateur d'une matrice protéique malléable (MPM) composée d'exopolysaccharides et de protéines de lactosérum.*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: Claude Dupont  
Codirecteur: Pierre Lemieux (Technologie Biolactis Inc.)

**Simon Bélanger** (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Analyse moléculaire de l'interaction bidirectionnelle entre la cellule tumorale et la cellule endothéliale vasculaire.*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: Yves St-Pierre

**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  
Codirecteur: Valery Alakhov (Supratek Pharma Inc.)

**Sébastien Bigras**

*Caractérisation de la flore microbienne dans le projet de déphosphatation biologique au Biodôme de Montréal.*

Programme: Biologie  
Directeur: Richard Villemur

**Stéphane Boivin**

*Études structurales des boucles et domaines transmembranaires du récepteur de l'urotensine II.*

Programme: Biologie  
Directeur: Alain Fournier

**Véronique Bougie**

*Établissement d'un modèle animal permettant la réplication du réplicon du virus de l'hépatite C dans des cellules humaines d'origine hépatique capables d'induire la formation de tumeurs sous-cutanées chez la souris nude.*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: Patrick Labonté  
Codirecteur: Alain Lamarre

**Steve Bourgault** (Boursier du CRSNG)

*Développement de ligands spécifiques à haute stabilité in vivo des récepteurs du neuropeptide PACAP.*

Programme: Biologie  
Directeur: Alain Fournier

**Mélissa Caza**

*Étude des mécanismes d'excrétion et de dégradation des salmochelines par la souche Escherichia coli chi7122 pathogène aviaire.*

Programme: Biologie  
Directeur: Charles Dozois  
Codirecteur: François Lépine

**Sylvie Chabot**

*Tropisme et pathogénicité du virus hémagglutinant de l'encéphalomyélite porcine: un modèle d'encéphalite humaine.*

Programme: Biologie  
Directeur: Yves St-Pierre

**Kane Cheikh Saad Bouh**

*Immunogénicité et cartographie antigénique des protéines membranaires p46 et p97 de Mycoplasma hyopneumoniae.*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: Serge Dea (*in memoriam*)  
Codirecteur: François Shareck

**Pascal Courville** (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Étude de la topologie transmembranaire de la protéine MntH.*

Programme: Biologie  
Directeur: Mathieu Cellier

**Philippe Constant** (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Étude du cycle biogéochimique de l'hydrogène, du monoxyde de carbone, du méthane, du dioxyde de carbone et du mercure: une approche intégrée.*

Programme: Biologie  
Directeur: Richard Villemur  
Codirecteur: Laurier Poissant (Environnement Canada )

**Louis De Léséleuc**

*Rôle des corps nucléaires formés par Nur77 suite au stress génotoxique.*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: François Denis

**Michele D'Élia**

*Rôle des glucocorticoïdes dans l'immunosuppression après une lésion thermique sévère: les cellules T régulatrices, une cible potentielle ?*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: Jacques Bernier

**Benjamin de Montgolfier**

*Rôle des connexines dans la maturation sexuelle de l'omble de fontaine (Salvelinus fontinalis).*

Programme: Biologie  
Directeur: Daniel Cyr

**Rosa Maria De Moraes**

*Étude histopathologique d'infections de granulovirus et de nucléo-polyhédrovirus de Choristoneura fumiferana et Choristoneura occidentalis.*

Programme: Biologie  
Directeur: Claude Guertin  
Codirecteur: Charles Dozois

**Mélanie Demers** (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Profil génomique de lymphomes.*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: Yves St-Pierre

**Evemie Dubé**

*L'implication de la barrière hémato-épididymaire dans la fertilité masculine humaine.*

Programme: Biologie  
Directeur: Daniel Cyr

**Geneviève Dupéré-Minier** (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Implication du CD45 dans l'homéostasie ionique lors de l'apoptose nucléaire.*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: Jacques Bernier  
Codirecteur: Michel Fournier

**Mohamed Abdel-Lateif El-Far**

*Étude sur le tropisme de Mythimna loreyi densovirus (MLDNV) pour son utilisation potentielle comme pesticide biologique.*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: Peter Tijssen  
Codirecteur: Gilles Fédière (Institut français de recherche scientifique (IRD))

**Jean-Frédéric Flandin**

*TLR3 et la reconnaissance de Leishmania donovani.*

*Étude du rôle de TLR-3 chez le macrophage.*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: Albert Descoteaux

**Yan Fu**

*Développement de sondes tissulaires au moyen de peptides modifiés: l'adrénoniéduline, un marqueur pulmonaire.*

Programme: Biologie  
Directeur: Alain Fournier

**Christelle Gabriel**

*Rôle du LPG des promastigotes de Leishmania donovani dans la modulation des gènes du macrophage*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: Albert Descoteaux

**Martin Giroux**

*Création des sites immunoprivilégiés artificiels pour l'acceptation d'organes non apparentés.*

*Caractérisation moléculaire de l'inflammation induite par Fas Ligand.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: François Denis

**Mélanie Giroux**

*Régulation de la réponse à l'IFN- $\gamma$  chez le macrophage.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Albert Descoteaux

**Olivier Guinard** (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*L'endothéline-1, une hormone intracrine? Analyses biochimiques et pharmacologiques de l'endothéline-1 suite à son internalisation.*

Programme: Biologie

Directeur: Alain Fournier

**Latifa Hamoudi**

*Radiorésistance et radiosensibilité bactérienne.*

Programme: Biologie

Directrice: Monique Lacroix

**Ahmed Jabrane**

*Expression eucaryotique et topographie antigénique des glycoprotéines d'enveloppe du virus du Syndrome Respiratoire et Reproducteur du Porc (SRRP) et évaluation du potentiel vaccinal d'adénovirus semi-réplicatifs.*

Programme: Biologie

Directeur: Serge Dea (*in memoriam*)

Codirecteur: Yves St-Pierre

**Myriam Jean** (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Étude de la protéine P10 du granulovirus de *Choristoneura fumiferana* (ChfuGV).*

Programme: Biologie

Directeur: Abderrazzak Merzouki

Codirecteur: Claude Guertin

**Kianoush Khajeh-Rashidan**

*Identification et caractérisation de protéines associées avec la structure du granulovirus de *Choristoneura fumiferana* (ChfuGV).*

Programme: Biologie

Directeur: Claude Guertin

Codirecteur: Yves Maufette (UQÀM)

**Normand Labbé** (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Caractérisation du dénitrificateur adapté à l'eau de mer du Biodôme de Montréal.*

Programme: Biologie

Directeur: Richard Villemur

**Chantal Langlois**

*Analyses fonctionnelles et structurales d'agonistes spécifiques au récepteur ET-A de l'endothéline.*

Programme: Biologie

Directeur: Alain Fournier

**Martin Lanthier**

*Suivi de la souche *Desulfitobacterium frappieri* PCP-1 dans des bioprocédés anaérobies par hybridation in situ.*

Programme: Biologie

Directeur: Richard Villemur

**Valérie Lavastre** (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Rôle de la *Viscum album* agglutinine-I dans la réponse inflammatoire : études in vitro et in vivo.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Denis Girard

**Caroline Leduc**

*Étude des fonctions auxiliaires des lymphocytes T CD4+ pour la production d'alloanticorps et la maturation de lymphocytes cytotoxiques dans un modèle de rejet de greffe de peau chez la souris.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Claude Daniel

**Annie Locas** (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Étude de la contamination virologique des eaux de puits municipaux au Québec.*

Programme: Biologie

Directeur: Pierre Payment

**Gabriel Marceau** (Boursier de la Fondation Armand-Frappier;

Boursier du Programme de formation en neuroinflammation des IRSC)

*Caractérisation de l'auto-immunité suite à l'infection par le coronavirus murin.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Pierre Talbot

**Souad Meftah**

*Rôle de l'hormone anti-müllérienne dans la croissance initiale des follicules ovariens.*

Programme: Biologie

Directeur: Patrick Devine

**Mathieu Millette** (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Évaluation des propriétés antipathogènes de bactéries probiotiques et mise au point de polymères pour assurer la viabilité des bactéries dans l'intestin.*

Programme: Biologie

Directrice: Monique Lacroix

Codirecteurs: Mircea Alexandru Mateescu et Denis Archambault (UQÀM)

**Éliane Moisan**

*Rôle de la vimentine dans la physiologie du neutrophile humain.*

Programme: Biologie

Directeur: Denis Girard

**Kalum Muray**

*Effets de mélanges de pesticides sur la compétence immunitaire de la souris.*

Programme: Biologie

Directeur: Michel Fournier

**Jean-Guy Némorin**

*Rôle de p62 dans la cascade de signalisation reliant la ligation de CP2 à l'activation lymphocytaire.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directrice: Pascale Duplay

**Faust Okamba**

*Immunopathogénicité de Mycoplasma hyopneumoniae et valeur protectrice d'adénovirus recombinants non répliquatifs.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Max Arella

**Yi Pan**

*Régulation de l'expression génomique par les hormones thyroïdiennes chez l'omble de fontaine.*

Programme: Biologie

Directeur: Daniel Cyr

**Julie Patenaude (Boursière du FRSQ)**

*Implication du TLR-4 au niveau des cellules dendritiques, des monocytes et des cellules T dans l'immunomodulation suivant un traumatisme sévère.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Jacques Bernier

**Martin Pelletier**

*Modulation de la réponse inflammatoire par l'interleukine-15.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Denis Girard

**Isabelle Plante (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)**

*Mécanismes d'inhibition de la communication intercellulaire dans la promotion de tumeurs hépatiques induites par l'hexachlorobenzène.*

Programme: Biologie

Directeur: Michel Charbonneau

Codirecteur: Daniel Cyr

**Claude Ratthé**

*Expression et Modulation des "Suppressor of Cytokine Signalling" (SOCS) chez les neutrophiles humains.*

Programme: Biologie

Directeur: Denis Girard

**Noël Raynal** (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Etude de la perturbation de la méthylation de l'ADN induit par l'hexachlorobenzène dans le foie de rat.*

Programme: Biologie

Directeur: Michel Charbonneau

Codirecteur: Daniel Cyr

**Anne-Pascale Richardson**

*Clonage, expression, purification et caractérisation fonctionnelle de rhlA chez Pseudomonas aeruginosa.*

Programme: Biologie

Directeur: François Lépine

**Étienne Richer** (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Mécanismes de régulation de l'expression du gène NRAMP1 au cours de la différenciation des phagocytes.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Mathieu Cellier

**Ingrid Saba**

*Rôle de la protéine Dok-1 dans la maturation et l'activation des lymphocytes T.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directrice: Pascale Duplay

**Rachid Sabbahi** (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Signature génétique et caractérisation biochimique des isolats du champignon entomopathogène, Beauveria Bassiana: utilisation contre les principaux insectes ravageurs du fraisier.*

Programme: Biologie

Directeur: Claude Guertin

**Mourad Sabri** (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Caractérisation de SitABCD, transporteur ABC des ions divalents des métaux de transition des souches extra-intestinales pathogènes d'Escherichia coli. Contribution à la virulence des souches pathogènes aviaires.*

Programme: Biologie

Directeur: Charles Dozois

**Éric Simard**

*Optimisation d'un procédé pour la récupération des protéines du lactosérum.*

*Modification d'une enzyme afin d'améliorer la récupération des protéines solubles du lactosérum.*

Programme: Biologie  
Directeur: Claude Dupont  
Codirecteur: François Shareck

**Julien St-Jean**

*Caractérisation du neurotropisme et de la neuroinvasion des coronavirus humains.*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: Pierre Talbot

**Patrick St-Pierre**

*Modification de la spécificité de substrats de glycosides hydrolases possédant un motif de repliement de type «jelly-roll».*

Programme: Biologie  
Directeur: Claude Dupont

**Sophie Tessier** (Boursière de la Fondation des maladies du cœur du Canada)

*Photomarquage et caractérisations biochimiques du récepteur ET-A de l'endothéline.*

Programme: Biologie  
Directeur: Alain Fournier

**Arianne Tremblay**

*Production de plantes transgéniques pour le virus de la mosaïque du navet.*

Programme: Biologie  
Directeur: Jean-François Laliberté

**Cécile Van Themsche**

*Analyse de la régulation de l'expression des métalloprotéinases de la matrice (MMP) lors de la métastase du lymphome thymique.*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: Yves St-Pierre  
Codirecteur: Édouard Potworowski

**Julie Vézina**

*Ingénierie de la dioxygénase du biphényle.*

Programme: Biologie  
Directeur: Michel Sylvestre

**Adrien Vinet** (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Identification et caractérisation des protéines interagissant avec les PKC-delta dans les phagosomes des macrophages, afin d'avoir une meilleure compréhension du processus de maturation du phagosome.*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: Albert Descoteaux

## ***Étudiants inscrits au 3<sup>e</sup> cycle dans d'autres universités (2)***

### **Sobhalatha Kunjikutty**

Doctorat, génie agricole, Université McGill, Campus MacDonald

*Décontamination des eaux usées.*

Directeur: Michel Sylvestre

### **Martina Sura**

Doctorat, microbiologie, Prague Institute of Chemical Technology, Prague,  
République Tchèque

*Ingénierie de la dioxygénase du biphényle.*

*Biodisponibilité des antioxydants : Étude in vitro et in vivo*

Directrice: Muriel Subirade (Université Laval)

Codirecteur: Charles Ramassamy

## ***Étudiants réguliers à la maîtrise (100)***

### **Alexandre Abella**

*L'étude des Bifidobacterium comme indicateur des sources diffuses de pollution fécale.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Pierre Payment

Codirecteur: Richard Villemur

### **Éliane Akl**

*Les effets des mutations ponctuelles dans les régions conservées de la protéine de structure VP2 du parvovirus porcin pendant son cycle viral.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Peter Tijssen

### **Véronique Allard**

*Induction de la tolérance immunitaire avec des cellules T artificielles.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: François Denis

### **Jayaprakash Aravindakshan**

*Mechanism of action of xenoestrogens from the St. Lawrence River.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Daniel Cyr

### **Caroline Aubé (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)**

*Protéolyse de la L-sélectine dans le développement du lymphome T.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Yves St-Pierre

**Jacinthe Aubin** (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Cartographie du site de liaison des récepteurs ET-A et ET-B de l'endothéline.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Alain Fournier

**Eliana Augusta Arias Crausaz**

*Influence de mutants de protéase sur la sécrétion des xylanases chez Streptomyces lividans.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Rolf Morosoli

**Raül Alberto Arroyo-Galicia**

*Évaluation du potentiel de formulation physico-chimique d'une matrice protéique malléable (MPM) pour le transport oral d'agent actif.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Claude Dupont

Codirecteur: François Shareck

**Barbara Augustin**

*Analyse moléculaire des gènes conservés chez la souche uropathogène Escherichia coli CFT073, exprimés in vivo, lors d'infection du tractus urinaire chez la souris.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Charles Dozois

Codirectrice: France Daigle (Université de Montréal)

**Brigitte Badiwa-Bizowa**

*Immunotoxicité d'extraits de poissons.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Michel Fournier

**Nicolas Beaudet**

*Évaluation du potentiel pharmaceutique d'une matrice protéique malléable (MPM) et de ses composantes comme transporteur de médicaments dans des maladies chroniques.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Claude Dupont

**Chahrazed Belabani**

*Dynamique de la structure de la capsid du parvovirus B19 exprimée dans le système baculoviral.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Maximilien Arella

**Luc Bertrand** (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Identification des protéines qui interagissent avec UL24 lors d'une infection par le virus de l'herpes simplex 1.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directrice: Angela Pearson

**Maude Bigras** (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Rôle du répertoire des lymphocytes B1 et B2 dans l'établissement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Alain Lamarre

**François Binet** (Boursier des IRSC)

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

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Denis Girard

**François Bonami**

*Caractérisation du rôle de l'héماغlutinine dans la neurovirulence morbillivirale.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directrice: Veronika von Messling

**Ariane Bouchard-Gagnon** (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*La caractérisation biologique d'un virus isolé chez la luzerne.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Jean-François Laliberté

Codirecteur: Marc-André D'Aoust (Médicago)

**Anik Boudreau** (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Évaluation du potentiel nutraceutique et immunomodulateur des exopolysaccharides (EPS) de la souche Lactobacillus INIX.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Claude Dupont

Codirecteur: Daniel Oth

**Véronique Bougie**

*Cartographie du module de réplication du virus de la mosaïque du navet.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Jean-François Laliberté

**Johann Boulay**

*Rôle de la protéine p56dok dans la signalisation cellulaire chez le lymphocyte T.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directrice: Pascale Duplay

**Steve Bourgault**

*Conception de sondes photolabiles de peptides vasoactifs.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Alain Fournier

**Nathalie Boutet**

*Interactions entre les protéines de l'initiation de la traduction et la VPg du virus de la mosaïque du navet.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Jean-François Laliberté

**Carole Gwenaëlle Champion**

*Régulation transcriptionnelle du promoteur NRAMP1 humain.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Mathieu Cellier

**Louis-Philippe Caron**

*Application multiple de *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki* (Btk) pour le contrôle des populations de pyrale des cônes du sapin, *Dioryctria abietivorella* (Groté) (Lepidoptera : Pyralidae) dans les vergers à graines.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Claude Guertin

Codirecteur: Robert Lavallée (Service canadien des forêts)

**Evelyn Castillo**

*Rôle des métaux redox dans la réplication intracellulaire de *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Mathieu Cellier

**Hélène Castonguay**

*Étude de microorganismes aérobies thermophiles isolés d'un bioréacteur traitant le lisier de porcs.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Réjean Beaudet

**Marie-Hélène Castonguay** (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Étude de la production des 4-hydroxy-2-alkylquinolines (HAQ) chez *Pseudomonas aeruginosa*.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: François Lépine

**Hélène Cavalli**

*Étude du rôle de certaines protéines du cytosquelette lors de l'apoptose induite par l'arsenic trioxide, le paclitaxel et les anthacyclines chez des neutrophiles humains et certaines lignées de cellules cancéreuses.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Denis Girard

**Mélissa Caza**

*Caractérisation et rôle des gènes du système *Iro* dans le transport de fer et la virulence d'*Escherichia coli* pathogènes extra-intestinales.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Charles Dozois

Codirecteur: François Lépine

**Benoît Charbonneau**

*Vaccins circovirus.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Serge Dea (*in memoriam*)

Codirecteur: Yves St-Pierre

**Sophie Charbonneau**

*Détection et identification de corticostéroïdes par chromatographie LC/MS.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directrice: Christiane Ayotte

**Patrick Cholette-Lacasse** (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Évaluation du potentiel vaccinal de pseudoparticules du virus de la mosaïque de la papaye exprimant des épitopes étrangers.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Alain Lamarre

**Klodia Colakyan**

*Modulation of efflux mechanism in multidrug resistant (MDR) cancer cell line (MCF-7) and a MDR gene of Lactococcus lactis, lmrA, cloned in Escherichia coli, using efflux pump inhibitors.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directrice: Charles Dozois

Codirecteur: Grzegorz Pietrzinski (Supratek Pharma)

**Philippe Constant**

*Caractérisation de la flore microbienne de la baie St-François dans le lac St-Pierre.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Richard Villemur

Codirecteur: Laurier Poissant (Environnement Canada)

**Laetitia Cortes**

*Étude du rôle des deux homologues supposés de la famille Nramp chez Dictyostelium discoideum dans la relation hôte-pathogène.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Mathieu Cellier

**Marie-Hélène Côté**

*Mécanismes de diversification et de maturation des lymphocytes B antiviraux.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Alain Lamarre

**Julie Couillard** (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Mécanismes moléculaires impliqués dans le contrôle épigénétique de l'expression des gènes codant pour les métalloprotéases de la matrice (MMP).*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Yves St-Pierre

**Frédéric Dallaire**

*Rôle des GTPases de la famille Rho dans l'interaction du parasite Leishmania avec le macrophage.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Albert Descoteaux

**François D'Amour** (boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Étude sur l'impact de l'inhibition de la maturation du phagosome par la forme promastigote du parasite L. donovani sur la présentation antigénique.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Albert Descoteaux

**Julie De Gagné**

*Effets de métaux sur les défenses cellulaires du macrophage.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Michel Fournier

**Valérie Dekimpe**

*Étude comparative des gènes myfR et pqsE et détermination de l'activité de PqsE, une enzyme impliquée dans la régulation de la communication intercellulaire chez Pseudomonas aeruginosa.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Éric Déziel

Codirecteur: François Lépine

**Josée Demers**

*Évaluation de la photoréactivation d'Escherichia coli et des entérocoques lors de la désinfection des eaux usées par les rayons ultraviolets.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Pierre Payment

**Patrice Desmeules**

*Implication de l'endommagement de l'ADN dans la toxicité ovarienne induite par le cyclophosphamide.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Patrick Devine

**Charles-David Dubé** (Boursier de la Fondation Armand-Frappier)

*Expression des chimiokines et de leurs récepteurs dans les voies d'alloréactivité directe et indirecte.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Claude Daniel

**Sandra Fernandes** (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Étude du rôle de la cellule hôte dans le tropisme du parvovirus porcin.*

Programme: Virologie et immunologie

Directeur: Peter Tijssen

**Céline Gauthier**

*Production de xylanase par Streptomyces lividans par l'entremise des systèmes de sécrétion Sec et Tat- dépendant.*

Programme: Microbiologie appliquée  
Directeur: Rolf Morosoli

**Patrick Gauvin**

*Effets d'un mélange environnemental de biphényles polychlorés sur la communication intercellulaire dans le foie du rat.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé  
Directeur: Michel Charbonneau  
Codirecteur: Daniel Cyr

**Marie-Christine Groleau**

*Protéines chaperonnes impliquées dans le repliement des protéines sécrétées par le système TAT chez Streptomyces lividans.*

Programme: Microbiologie appliquée  
Directeur: Rolf Morosoli

**Anne-Sophie Guenier**

*Étude de la stabilité, de la qualité microbiologique et nutritive d'un supplément diététique entreposé sous des conditions spécifiques.*

Programme: Microbiologie appliquée  
Directrice: Monique Lacroix  
Codirecteur: Mircea-Alexandru Mateescu (UQÀM)

**Cynthia Guilbert**

*Définir le domaine minimal de la protéine majeure glycosylée (GP5) du virus du Syndrome Respiratoire et Reproducteur du Porc (SRRP) qui est immunogénique mais non-apoptotique.*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: Bernard Massie (Institut de recherche en biotechnologie (IRB))  
Codirecteur: Yves St-Pierre

**Marie-Christine Hains**

*Évaluation des risques microbiologiques associés aux eaux récréatives et potables pour les populations utilisant la rivière des Mille-Îles.*

Programme: Microbiologie appliquée  
Directeur: Pierre Payment

**Pierre-Olivier Hardy**

*L'étude des mécanismes menant à la translocation nucléaire de PKC-alpha en réponse à l'IFN-gamma.*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: Albert Descoteaux

**Caroline Hébert-Benoît**

*Identification et caractérisation d'alloépitopes naturels.*

Programme: Virologie et immunologie

Directeur: Claude Daniel

**Ibtissem Helal**

*Influence des séquences complémentaires à l'ARNr 16S sur la traduction de l'ARNm de la xylanase A chez Streptomyces lividans.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Rolf Morosoli

**Silvana Jananji**

*Achille millefolium: produits bioactifs caractérisation des structures chimiques et cibles d'action.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Albert Descoteaux

**José-Bruno L'Abbée**

*Étude du potentiel catabolique des dioxygénases du biphényle, obtenues par ingénierie génétique, envers différents congénères du biphényle.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Michel Sylvestre

**Martine Lacasse**

*Immunotoxicologie de l'environnement.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Michel Fournier

**Isabelle Lafortune (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)**

*Étude d'un consortium microbien capable de dégrader les hydrocarbures aromatiques polycycliques.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Richard Villemur

**Julie Lahaie (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)**

*Analyse de la maturation d'affinité de la réponse humorale spécifique au virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV)*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Alain Lamarre

**André Lajeunesse**

*Utilisation de la spectrométrie de masse d'isotopes stables pour l'identification des métabolites urinaires de précurseurs de la testostérone.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directrice: Christiane Ayotte

**Suzie Larocque**

*Purification par chromatographie d'affinité de complexes peptide-CMH de classe II stables.*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: Claude Daniel

**Sylvie Larocque**

*Protection d'allogreffes par ciblage spécifique de molécules pro-apoptotiques.*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: François Denis

**Anne Larrivée**

*Immunotoxicité du béryllium.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé  
Directeur: Michel Fournier  
Codirectrice: Pauline Brousseau (Biophage Inc.)

**Véronique Laurin**

*Caractérisation et suivi de la flore microbienne des bancs d'essais dénitrifiant au Biodôme de Montréal.*

Programme: Microbiologie appliquée  
Directeur: Richard Villemur

**Geneviève Lavoie** (Boursière du FRSQ)

*Relations fonctionnelles entre les protéines kinases C et les méthylases de l'ADN.*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: Yves St-Pierre

**Caroline Leduc** (Boursière du CRSNG)

*Caractérisation des fonctions auxiliaires des lymphocytes T CD4+ dans le rejet de greffe.*

Programme: Virologie et Immunologie  
Directeur: Claude Daniel

**Simon Léveillé**

*Isolement de gènes pathospécifiques exprimés in vivo par une souche uropathogène d'Escherichia coli CGA, par la technique SCOTS.*

Programme: Microbiologie appliquée  
Directeur: Charles Dozois

**Fanny Longpré**

*Régulation neuronale du facteur de transcription nucléaire NF- $\kappa$ B par le peptide amyloïde et par des antioxydants polyphénoliques.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé  
Directeur: Charles Ramassamy

**Alexandra Louimaire**

*Développement d'une banque d'analogues de l'endothéline par production phagique.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Alain Fournier

**François-Xavier Lussier**

*Évolution dirigée de l'enzyme AxeA dans le but d'augmenter son activité de déacétylation envers les oligomères de chitosane.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: François Shareck

**Anouk Martellini**

*Différenciation des sources de pollutions fécales humaines et animales: utilisation de marqueurs géniques.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Richard Villemur

**Veronica Martinez**

*Étude de l'enlèvement des microorganismes indicateurs et pathogènes lors du traitement des eaux usées en étangs aérés.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Pierre Payment

**Julie Mercier**

*Régulation des galectines.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Yves St-Pierre

**Isabelle Meunier** (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Répertoire des lymphocytes B1 et B2 en réponse au virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV).*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Alain Lamarre

**Marie-Hélène Mondou** (Boursière du CRSNG)

*Développement d'un système d'expression de protéines chez *Streptomyces lividans* dans une solution résiduelle issue de la production de lactosérum fermenté.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: François Shareck

Codirecteur: Pierre Lemieux (Technologie Biolactis Inc.)

**Caroline Müller**

*Immunotoxicologie d'effluents municipaux (Gatineau).*

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Michel Fournier

**Barthélémy Ontsouka**

*Clonage et expression eucaryotique des produits de l'ORF2a et ORF2b : fonctions biologiques et immunogénicité.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Serge Dea (*in memoriam*)

Codirecteurs: François Shareck, Carl Gagnon (Université de Montréal)

**Mounia Oussalah**

*Mise au point et évaluation des propriétés antibactériennes de films biodégradables actifs sur la viande.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directrice: Monique Lacroix

Codirectrice: Linda Saucier (CRDA, Agriculture Canada)

**Valérie Paquet**

*Effets des xénoestrogènes sur la différenciation sexuelle.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Daniel Cyr

**Simon Paquette**

*Élimination des microorganismes pathogènes et germes indicateurs lors du traitement des eaux usées par traitement physico-chimique et désinfection par les rayons ultraviolets.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Pierre Payment

**Michelle Picard-Aitken** (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Évaluation de l'impact des xénobiotiques sur les hormones thyroïdiennes du doré jaune dans la Rivière des Outaouais.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Daniel Cyr

**Louis-Philippe Précourt** (Boursier du CRSNG)

*Évaluation du potentiel probiotique de différentes souches de lactobacilles.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: François Shareck

Codirecteur: Pierre Lemieux (Technologie Biolactis Inc.)

**Joanna Prime**

*Les télomères comme marqueurs d'âge chez les baleines.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Michel Fournier

**Sébastien Racine**

*Topographie des déterminants antigéniques de la nucléocapside du circovirus porcin type 2 responsable du syndrome de dépérissement post-sevrage.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Serge Dea (*in memoriam*)

Codirecteur: Peter Tijssen

**Concetta Restieri** (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Caractérisation de la toxine Tae et amélioration de la détection des gènes d'autotransporteurs chez Escherichia coli.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Charles Dozois

**Lorenza Riccioni**

*Régulation du système endothéline par le peptide amyloïde. Implication dans la maladie d'Alzheimer.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directeur: Charles Ramassamy

**Isabelle Robillard-Frayne**

*Analyse de la teneur en <sup>13</sup>C des métabolites de phase II excrétés suite à l'administration de stéroïdes «naturels».*

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directrice: Christiane Ayotte

**Ronan Rouxel**

*Caractérisation fonctionnelle d'un récepteur Ly49 exprimé à la surface de cellules myéloïdes.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Suzanne Lemieux

**Josianne Roy**

*Caractérisation de métabolites diagnostiques de la DHEA et validation d'une méthode de détection par chromatographie GC/MS.*

Programme: Sciences expérimentales de la santé

Directrice: Christiane Ayotte

Codirecteur: Donald Poirier (Université Laval)

**Ingrid Saba** (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Rôle des protéines DOK dans l'activation des lymphocytes T via CD28.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directrice: Pascale Duplay

**Mourad Sabri**

*Caractérisation, distribution et rôle d'un nouveau système de transport de fer chez les souches d'Escherichia coli pathogènes.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Charles Dozois

**Jakub Sawiki**

*Caractérisation du produit du gène egt du granulo virus de Choristoneura fumiferana (ChfuGV).*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Claude Guertin

Codirecteur: Abderrazzak Merzouki

**Julie Séguin** (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Clonage, expression et caractérisation de déacétylases de Streptomyces coelicolor.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: François Shareck

**Nathalie Simard**

*Rôle des protéases dans l'arthrite.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Yves St-Pierre

**Samia Tazi** (Boursière de la Fondation Armand-Frappier)

*Caractérisation moléculaire du gène codant pour la protéine anti-apoptotique P49 du granulovirus de Choristoneura fumiferana (ChfuGV)*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Abderrazzak Merzouki

Codirecteur: Claude Guertin

**Mylène Thériault**

*Évaluation des propriétés antioxydantes et antimutagènes de composés naturels.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directrice: Monique Lacroix

Codirecteur: Sélim Kermasha (Université McGill)

**Ngoc Hoa Tran**

*Étude de procédés de polissage dans une chaîne de traitements du lisier de porc.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Jean-Guy Bisailon (retraité)

Codirecteur: Pierre Juteau

**Louise-Michelle Verrier**

*Évaluation de l'efficacité microbiologique de purificateurs d'eau et de leur application aux puits domestiques.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Pierre Payment

**Frédéric Veyrier**

*Étude fonctionnelle des homologues MntH bactériens.*

Programme: Virologie et Immunologie

Directeur: Mathieu Cellier

**Catherine Viel**

*Le virus de la mosaïque du navet et l'initiation de la traduction.*

Programme: Microbiologie appliquée

Directeur: Jean-François Laliberté

## ***Étudiants inscrits au 2<sup>e</sup> cycle dans d'autres universités (2)***

### **Tien Canh Le**

Doctorat, Biochimie, UQÀM

*Mise au point de biofilms biocompatibles par des méthodes chimiques à partir de protéines alimentaires.*

Directrice: Monique Lacroix

Codirecteur: Mircea-Alexandru Mateescu (UQÀM)

### **Phuoc Tri Vuong**

Maîtrise, Biochimie, Université Moncton

Actuellement au Doctorat en pharmacologie, Université Montréal

*Évaluation du potentiel neuroprotecteur d'échardes de bleuets.*

Directeur: Charles Ramassamy

Codirecteur: Pierre Haddad (Université de Montréal)

## ***Diplômé– Doctorat en biologie (1)***

### **Martin Lanthier**

*Transfert de *Desulfitobacterium frappieri* PCP-1 dans des biofilms anaérobies par hybridation in situ.*

Directeur: Albert Descoteaux

Diplômé: 16 mars 2005

## ***Diplômés– Doctorat en virologie et immunologie (8)***

### **Anna-Karine Belizaire**

*Identification de peptides spécifiques à ICAM-1.*

Directeur: Yves St-Pierre

Codirecteur: Valery Alakhov (Supratek Pharma Inc.)

Diplômée: 22 juin 2004

### **Annie Boucher**

*Mimétisme moléculaire coronavirus-myéline dans la sclérose en plaques.*

Directeur: Pierre Talbot

Codirecteur: François Denis

Diplômée: 22 juin 2004

### **Kane Cheikh Saad Bouh**

*Immunobiologie des protéines recombinantes P46, P65 et P97 de *Mycoplasma hyopneumoniae*.*

Directeur: Serge Dea (*in memoriam*)

Codirecteur: François Shareck

Diplômé: 16 mars 2005

**Mohamed Abdel-Lateif El-Far**

*Molecular studies on the densovirus of *Mythimna loreyi*, MIDNV, a candidate for biological control.*

Directeur: Peter Tijssen

Codirecteur: Gilles Fédière (Institut français de recherche scientifique (IRD))

Diplômé: 20 avril 2005

**Mélanie Giroux**

*Étude des mécanismes par lesquels la PKC-alpha module l'inflammation et la présentation antigénique chez le macrophage murin.*

Directeur: Albert Descoteaux

Diplômée: 16 mars 2005

**Simon Léonard**

*Caractérisation de l'interaction entre la protéine virale VPg et la protéine de l'hôte elF4E conduisant à l'infection du virus de la mosaïque du navet.*

Directeur: Jean-François Laliberté

Diplômé: 22 juin 2004

**Jean-Guy Némorin**

*DOK-1 : Régulateur négatif de la transduction des signaux des lymphocytes T.*

Directrice: Pascale Duplay

Diplômé: 22 juin 2004

**Céline Van Themsche**

*Régulation de l'expression et fonction des stromélysines chez les lymphomes non-hodgkiniens.*

Directeur: Yves St-Pierre

Codirecteur: Edouard Potworowski (retraité, professeur émérite)

Diplômée: 20 avril 2005

***Diplômés– Maîtrise en microbiologie appliquée (12)***

**Nicolas Beudet**

*Évaluation du potentiel des exopolysaccharides à agir comme transporteurs actifs de médicaments anticancéreux.*

Directeur: Claude Dupont

Diplômé: 16 mars 2005

**Annie Chouinard**

*Étude protéomique du mutant delta-msiK1 de *Streptomyces coelicolor* M145.*

Directeur: François Shareck

Diplômée: 22 juin 2004

**Mayada El-Mousawi**

*Identification par banque phagique d'un peptide, SP5.2, spécifique au récepteur Fit-1 ayant un potentiel anti-angiogénique.*

Directrice: Darakhshan Ahmad  
Codirecteur: Valery Alakhov (Supratek Pharma Inc.)  
Diplômée: 22 juin 2004

**Annie Gauthier**

*Caractérisation des gènes codant pour des déshalogénases réductrices chez Desulfotobacterium frappieri PCP-1.*

Directeur: Richard Villemur  
Diplômée: 22 juin 2004

**Paresa Giannopoulos**

*Caractérisation du gène pk-1 du granulovirus de Choristoneura fumiferana codant potentiellement pour une protéine kinase.*

Directeur: Claude Guertin  
Codirecteur: Jean-François Laliberté  
Diplômée: 22 juin 2004

**Anne-Sophie Guenier**

*Évaluation du pouvoir antibactérien et de la stabilité d'une boisson enrichie en micronutriments destinée aux pays en voie de développement.*

Directrice: Monique Lacroix  
Codirecteur: Mircea-Alexandru Mateescu (UQÀM)  
Diplômée: 22 juin 2004

**Maria Lymberopoulos**

*Identification, caractérisation et distribution phylogénétique du fimbriae IR chez Escherichia coli.*

Directeur: Charles Dozois  
Diplômée: 3 novembre 2004

**Anouk Martellini**

*Différenciation des sources de pollutions fécales humaines et animales dans l'eau : utilisation de marqueurs géniques.*

Directeur: Richard Villemur  
Diplômée: 20 avril 2005

**Simon Paquette**

*Évaluation de l'enlèvement des microorganismes pathogènes et des germes indicateurs présents dans les eaux usées lors d'un traitement physico-chimique suivi d'une désinfection aux rayons ultraviolets.*

Directeur: Pierre Payment  
Diplômé: 16 mars 2005

**Mourad Sabri**

*Identification et caractérisation de l'opéron sitABDC, transporteur de fer et de manganèse.*

Directeur: Charles Dozois  
Diplômé: 3 novembre 2004

**Mylène Thériault**

*Étude des propriétés antioxydantes et antimutagènes de composés phénoliques issus de l'érable.*

Directrice: Monique Lacroix  
Codirecteur: Selim Kermasha (Université McGill)  
Diplômée: 22 juin 2004

**Louise-Michèle Verrier**

*Évaluation de l'efficacité microbiologique de purificateurs d'eau et de leur application aux puits domestiques.*

Directeur: Pierre Payment  
Diplômée: 3 novembre 2004

**Diplômés – Maîtrise en sciences expérimentales de la santé (10)**

**Steve Bourgault**

*Développement de peptides vasoactifs photoactivables.*

Directeur: Alain Fournier  
Diplômé: 16 mars 2005

**Sophie Charbonneau**

*Détection et identification de divers glucocorticoïdes par CLHP-SM.*

Directrice: Christianne Ayotte  
Diplômée: 16 mars 2005

**Geneviève Dupéré-Minier**

*Implication du CD45 dans l'activation et la localisation du DFF40 chez les lymphocytes T.*

Directeur: Jacques Bernier  
Diplômée: 22 juin 2004

**Nancy Hébert**

*Modulation de la réponse immunitaire de truites arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) engendrée par une exposition aux effluents municipaux de l'Île de Montréal ou aux substances d'intérêt prioritaires (4-nonylphénol) générées par les stations d'épuration.*

Directeur: Michel Fournier  
Diplômée: 22 juin 2004

**André Lajeunesse**

*Utilisation de la spectrométrie de masse d'isotopes stables du carbone pour l'identification de métabolites urinaires de précurseurs de la testostérone, de norstéroïdes et de pregnénolone.*

Directrice: Christiane Ayotte  
Diplômé: 3 novembre 2004

**Philippe Lampron**

*Développement d'une lignée cellulaire de type COS-7 exprimant une forme soluble d'enzyme de conversion de l'endothéline recombinante (hECE-1sol) et caractérisation enzymatique préliminaire.*

Directeur: Alain Fournier  
Diplômé: 22 juin 2004

**Anne Larrivée**

*Les effets du béryllium sur l'immunité naturelle.*

Directeur: Michel Fournier  
Codirecteur: Pauline Brousseau (Biophage Inc.)

**Caroline Müller**

*Effets immunomodulateurs des effluents municipaux traités non-désinfectés de la région de Gatineau et des effluents municipaux traités non-désinfectés et désinfectés de l'Île de Montréal chez la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*).*

Directeur: Michel Fournier  
Diplômée: 20 avril 2005

**Valérie Paquet**

*Effets des xénoestrogènes sur le développement testiculaire chez le Queue à Tache Noire (*Notropis hudsonius*).*

Directeur: Daniel Cyr  
Diplômée: 3 novembre 2004

**Josianne Roy**

*Synthèse, caractérisation et quantification de métabolites urinaires de la DHEA.*

Directrice: Christiane Ayotte  
Codirecteur: Donald Poirier (Université Laval)  
Diplômée: 22 juin 2004

**Diplômés – Maîtrise en virologie et immunologie (12)**

**Véronique Bougie**

*Le virus de la mosaïque du navet (TuMV) comme vecteur pour l'expression de protéines hétérodimériques.*

Directeur: Jean-François Laliberté  
Diplômée: 3 novembre 2004

**Iohann Boulay**

*Rôle du domaine PTB dans la phosphorylation et la fonction des protéines Dok-1 et Dok-2 dans le lymphocyte T.*

Directrice: Pascale Duplay  
Diplômé: 3 novembre 2004

**Josée Demers**

*Évaluation de la photoréactivation chez Escherichia coli et chez les entérocoques après désinfection des eaux usées par les rayons ultraviolets.*

Directeur: Pierre Payment  
Diplômée: 22 juin 2004

**Mylène Gagnon**

*Mécanismes de propagation des coronavirus humains au cerveau.*

Directeur: Pierre Talbot  
Diplômée: 22 juin 2004

**Sylvana Jananji**

*Rôle des phosphatidylinositol 3-kinases dans la phagocytose des promastigotes de Leishmania donovani par les macrophages RAW 264.7.*

Directeur: Albert Descoteaux  
Diplômée: 16 mars 2005

**Suzie Larocque**

*Modulation du rejet de greffe par des peptides antagonistes.*

Directeur: Claude Daniel  
Diplômée: 16 mars 2005

**Sylvie Larocque**

*Ciblage de molécules apoptotiques à des allogreffes.*

Directeur: François Denis  
Diplômée: 3 novembre 2004

**Vera Martinez**

*Enlèvement des microorganismes indicateurs et pathogènes en étangs aérés.*

Directeur: Pierre Payment  
Diplômée: 3 novembre 2004

**Julie Mercier**

*Caractérisation de l'influence de l'interleukine-13 sur la croissance tumorale.*

Directeur: Yves St-Pierre  
Diplômée: 22 juin 2004

**Barthélémy Ontsouka**

*Caractérisation des produits de l'ORF2 (a et b) du virus du syndrome reproducteur et respiratoire porcin (VSRRP).*

Directeur: Serge Dea (*in memoriam*)

Codirecteur: Carl Gagnon

Diplômé: 16 mars 2005

**Sébastien Racine**

*Cartographie antigénique et immunogénicité de la nucléoprotéine du Circovirus porcin de type 2.*

Directeur: Serge Dea (*in memoriam*)

Codirecteur: Peter Tijssen

Diplômé: 3 novembre 2004

**Nathalie Simard**

*Analyse de l'activité protéolytique nette des liquides synoviaux de patients arthritiques résultant de l'équilibre entre les protéases actives et les inhibiteurs endogènes.*

Directeur: Yves St-Pierre

Diplômée: 16 mars 2005



## RECHERCHE

**Maximilien ARELLA**

### **Sélection de ligands pour immobilisation de virus présents dans les liquides biologiques**

Le projet consiste à exprimer des capsides virales entières (le parvovirus étant le premier modèle expérimental) dans des vecteurs d'expression eucaryotes et de mettre au point des conditions expérimentales afin d'éliminer ces « pseudo-virus » dans des épreuves de filtration sur membranes chargées de ligands spécifiques.

\* \* \* \* \*

### **Immunogénicité de la protéine-adhésine P97 et évaluation du potentiel vaccinal contre *Mycoplasma hyo-pneumoniae***

(Poursuite du projet du regretté Dr Serge Dea)

Le but ultime du projet est le développement d'un vaccin sous-unitaire contre l'infection de *Mycoplasma hyopneumoniae*, agent étiologique de la pneumonie enzootique porcine. Ces vaccins seront basés sur l'immunisation avec les adénovirus déficients pour la réplication porteuse de l'antigène P97 et sur l'immunisation génétique avec ou sans adjuvants chimiques et biologiques. Présentement, nous disposons des plasmides d'expression (pVax et pCDNA3.1) et d'adénovirus recombinants exprimant l'antigène P97 ainsi que différentes parties de cet antigène. Nous entamons des expériences pilotes chez les souris afin d'évaluer l'efficacité des vecteurs adénovirus et des vaccins à ADN ainsi que les voies d'immunisation.

\* \* \* \* \*

**Jit ARORA**

### **Recherche de nouveaux outils pour contrôler l'infection grippale dans son stade initial**

Aujourd'hui, la vaccination, malgré ses nombreux désavantages, demeure le moyen le plus efficace pour combattre, chez l'homme, l'infection due au virus influenza. Ce dernier, en plus de provoquer la mortalité et la morbidité chez les vieillards et les enfants, cause des pertes économiques de l'ordre du milliard de dollars. Tous les types de vaccins qu'on retrouve présentement confèrent à l'organisme une immunité adaptative qui est liée à l'apparition des immunoglobulines neutralisantes. De même, on retrouve au sein de l'organisme une immunité naturelle qui s'exprime immédiatement au début de l'infection. Les composantes principales de cette immunité naturelle sembleraient être les cellules "Natural Killer", les macrophages et les cellules polymorphonucléaires.

Notre plan de recherche vise l'immunité naturelle, et la stratégie proposée est de vérifier si le virus Influenza et ses composantes peuvent protéger l'organisme contre une infection virale. À cet effet, la recherche sur le virus influenza portera sur l'isolation, la fonction et l'immunogénicité des protéines virales, la fragmentation des protéines, la détermination des épitopes, le mimétisme antigénique par les peptides synthétiques et leur effet régulateur sur les cytokines et les enzymes associés (protéine kinase C et NADPH oxydase) à la réponse immunitaire de l'hôte.

Le virus influenza infecte les porcs et représente actuellement un problème majeur pour l'industrie du Québec et du Canada.

Nous visons le développement de tests diagnostiques spécifiques et sensibles pour l'identification des animaux infectés et pour fins d'enquêtes épidémiologiques.

### Recherche de nouveaux outils pour contrôler l'influenza

Les vaccins classiques faisant appel aux virus inactivés ou à l'antigène ne sont pas efficaces. De nouveaux outils pour contrôler la grippe, causée par le virus influenza, sont recherchés.

Nous avons donc orienté nos recherches vers l'utilisation de l'ADN recombinant codant pour l'antigène, et qui représenterait un avantage technique, économique et logistique par rapport aux vaccins classiques. La synthèse *in vivo* de l'antigène codé par l'ADN recombinant favorise son apprêtement et sa présentation par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMHI) et conduit ainsi à une réponse cellulaire cytotoxique spécifique (par les CTL).

\* \* \* \* \*

**Christiane AYOTTE**

### Stéroïdes androgènes anabolisants

Collaborateur externe: Dr Donald Poirier, Centre hospitalier universitaire de Québec

La détection de l'utilisation illicite par les sportifs de stéroïdes androgènes anabolisants qui peuvent être endogènes chez l'humain est complexe. Ces stéroïdes sont entre autres, la testostérone et ses précurseurs, la 4-androstène-3,17-dione et la dehydroépiandrostérone ainsi que les 19-norstéroïdes dont certains sont même disponibles commercialement pour administration autonome aux États-Unis et par Internet. Nous avons caractérisé les métabolites de phase I et II excrétés suivant l'administration orale d'androstènedione et de DHEA. La synthèse de standards authentiques de référence a été effectuée en collaboration avec le professeur Donald Poirier du CHUQ. Le profil stéroïdien normal est altéré notamment en ce qui a trait à la testostérone mais on observe également des concentrations anormalement élevées des métabolites terminaux ainsi que la présence de métabolites hydroxylés glucuro et sulfoconjugués tels les 6a-androstènedione, 6b-epiandrostérone. En

certain cas, l'excrétion normale de certains métabolites hydroxylés est supprimée alors que d'autres sont augmentés (J.F. Lévesque, J. Roy, P. Béther). Ces travaux nous ont permis de proposer des marqueurs de l'administration qui peuvent être mesurés par l'analyse CG/SM.

Par ailleurs, nous avons étudié et démontré la variation de la teneur en <sup>13</sup>C des métabolites urinaires excrétés à la suite de l'administration de ces stéroïdes reflet direct de la teneur spécifique des stéroïdes contenus dans les préparations commerciales.

En ce qui a trait aux 19-norstéroïdes, nous avons également démontré la variation de la teneur en <sup>13</sup>C des métabolites urinaires en relation avec leur origine endogène (ex.: lors de la grossesse) ou exogène. Nous avons également étudié l'excrétion (métabolisme de phase I et II) de 19-norstéroïdes par ingestion d'abats d'animaux non castrés chez lesquels la nortestostérone est endogène (projet en collaboration avec le laboratoire de Cologne et subventionné par l'Agence mondiale antidopage) (M. Cléroux, C. Guay, A. Lajeunesse).

Des projets en collaboration avec les chercheurs des laboratoires de Cologne et de Tokyo (subventionné par l'Agence mondiale antidopage) visent à valider la méthode d'analyse IRMS (Spectrométrie de masse d'isotopes stables) lorsque appliquée aux métabolites urinaires de la testostérone et de la nortestostérone, de déterminer les valeurs de référence des teneurs en <sup>13</sup>C de stéroïdes urinaires chez différentes populations et de documenter l'applicabilité de la méthode aux fins du contrôle du dopage sportif. Il faut mentionner que ces méthodes pourront très certainement être appliquées au contrôle de l'administration de stéroïdes « naturels » chez les animaux de boucherie.

\* \* \* \* \*

## Laboratoire de contrôle du dopage

### Analyse d'échantillons - programmes nationaux et internationaux

Nous avons augmenté sensiblement le nombre d'analyses effectuées au laboratoire depuis 1998, d'environ 3500 tests à plus de 5500. Le nombre d'analyses effectuées dans le cadre du programme canadien est maintenu constant soit environ 2000 à 2500 alors que près de 3000 analyses sont maintenant requises par les divers programmes internationaux, tels ceux de l'Agence mondiale antidopage, l'Association de tennis professionnel, les fédérations internationales d'athlétisme, de natation, et fédérations sud- et centraméricaines, incluant des Jeux et championnats mondiaux. Citons notamment l'obtention du contrat d'analyse des derniers Jeux Centraméricains au San Salvador ainsi que les XIV<sup>ème</sup> Jeux Panaméricains à Santo Domingo, République Dominicaine, de même que les Jeux Olympiques d'hiver qui se tiendront à Vancouver en 2010.

L'expertise du laboratoire se manifeste non seulement par la qualité des résultats analytiques qui ont été fréquemment supportés par divers tribunaux nationaux et internationaux mais également par la recherche et le développement de méthodes de détection et d'identification d'agents dopants.

Le laboratoire collabore avec les organismes sportifs internationaux en fournissant les avis et opinions sur le suivi des cas positifs incluant le développement de protocoles.

### Témoignages et expertise

Le laboratoire doit défendre la validité de ses tests devant les tribunaux d'arbitrage du sport au Canada et aux États-Unis, et le tribunal d'arbitrage du sport (TAS). La contestation des résultats positifs est maintenant systématique bien que peu souvent couronnée de succès.

## Réjean BEAUDET

### Étude de la déshalogénéation réductrice des chlorophénols par *Desulfotobacterium frappieri*

Collaborateurs internes: Drs Richard Villemur, François Lépine et Pierre Juteau

*Desulfotobacterium frappieri* PCP-1 est un microorganisme anaérobie isolé d'un consortium méthanique pouvant dégrader le PCP. C'est le seul microorganisme anaérobie connu pouvant déshalogéner des chlorophénols en position *ortho*, *meta* et *para* et transformer le PCP en 3-chlorophénol. Plusieurs enzymes sont impliquées pour effectuer la déshalogénéation des chlorophénols. Jusqu'à présent deux déshalogénases ont été purifiées, caractérisées et leurs gènes ont été clonés et séquencés: la déshalogénase I effectue la déshalogénéation des chlorophénols en position *ortho* alors que la déshalogénase II peut déshalogéner le 3,5-dichlorophénol (3,5-DCP) et certains autres chlorophénols en position *meta* et *para*. Ces enzymes sont sensibles à l'oxygène et se retrouvent principalement dans la membrane. La déshalogénase II (nommée CprA5) est une déshalogénase typique de la famille CprA/PceA) et contiendrait un corrinnoïde (Co) et des centres fer/soufre. La présence de corrinnoïde est confirmée par l'inhibition réversible de l'activité de la déshalogénase II en présence de 1-iodopropane. Nos travaux s'intéressent présentement à la purification et caractérisation de nouvelles déshalogénases induites par le 3,5-DCP qui seraient très efficaces dans la déshalogénéation du pentachlorophénol et autres chlorophénols fortement chlorés. Ces déshalogénases ne peuvent agir sur le 3,5-DCP. Cette recherche nous permet d'acquérir de nouvelles connaissances sur les microorganismes anaérobies et des enzymes impliquées dans la déshalogénéation réductrice de polluants halogénés et leurs utilisations éventuelles dans des procédés anaérobies.

\* \* \* \* \*

\* \* \* \* \*

**Étude de microorganismes aérobies thermophiles isolés lors du traitement thermophile du lisier de porc**

Collaborateurs internes: Drs Pierre Juteau, Richard Villemur et François Lépine

Un traitement aérobique thermophile du lisier de porc est en développement dans nos laboratoires. Ce traitement auto-chauffant s'effectue dans des réacteurs aérobies où des températures de 70-75°C sont obtenues. Plusieurs bactéries aérobies thermophiles ont été isolées au cours du traitement. Certaines des souches isolées ont été identifiées comme *Bacillus thermocloacae* et *Geobacillus toebii*. La caractérisation de certaines bactéries (notamment la séquence du gène de l'ARNr 16S) a montré que certaines souches isolées appartenaient à une nouvelle espèce microbienne n'ayant jamais été cultivée. Cette nouvelle espèce appartiendrait au genre *Bacillus* et la souche T3 est présentement à l'étude comme représentante de cette espèce. La souche T3 est un bacille de 0.3-0.4 µ x 2-2.5 µ pouvant sporuler. Elle croît à une température optimale de 65-70°C et à un pH optimal de 8.0-8.5. Son contenu en G+C est de 43.6 mol %. Ces microorganismes thermophiles présentent plusieurs activités enzymatiques intéressantes. Entre autres, des activités importantes de phosphatases acides et alcalines, estérases, galactosidases, glucosidases, xylanases et cellulases ont été détectées. Nos travaux s'orientent vers la caractérisation des bactéries constituant notre banque de bactéries thermophiles et des enzymes thermostables produites ayant des possibilités d'application industrielle.

\* \* \* \* \*

**Jacques BERNIER**

**Immunotoxicité des métaux lourds**

Collaborateur externe: Dr Edouard Kouassi, Université de Montréal  
Collaborateur interne: Dr Michel Fournier

L'objectif principal de ce projet est de caractériser l'effet des métaux lourds sur des propriétés du processus d'activation des

lymphocytes T humains telles que l'activation des tyrosines kinases (PTKs) et des facteurs de transcription comme le *nuclear factor of activated T-cells* (NFAT), qui mènent à la production d'interleukine-2 (IL-2). Ces travaux avaient aussi comme objectif de mieux comprendre l'effet de faibles concentrations de ces métaux, individuellement ou en mélange, de même que l'importance de l'état d'activation cellulaire au moment de l'exposition. En résumé, l'effet des métaux lourds sur la production d'IL-2 et l'activité de NFAT chez les lymphocytes T varient en fonction de l'état d'activation cellulaire. La stimulation à PMA/IONO suggère que ces polluants agissent en aval des voies de la PKC et de la mobilisation intracellulaire du calcium. Nos résultats démontrent aussi qu'une forte stimulation de la molécule CD28 permet de renverser, notamment, l'effet du mercure et du mélange de métaux sur ces paramètres, mais seulement chez les cellules qui n'ont pas été exposées aux métaux avant la stimulation. Ces travaux ouvrent la voie à des études plus poussées sur l'importance de la molécule CD28 dans la toxicité des métaux et appuient l'hypothèse d'un dérèglement du système immunitaire induit par les métaux lourds qui peut mener, notamment, au développement de maladies auto-immunitaires.

\* \* \* \* \*

**Implications des récepteurs estrogènes chez les cellules du système immunitaire**

Collaborateurs internes: Drs Michel Fournier, et Daniel Cyr

Il est reconnu, depuis longtemps, que la manière dont le système immunitaire se développe et répond aux infections et autres stimuli diffèrent selon le sexe. Parce que leurs concentrations varient inévitablement entre hommes et femmes, les hormones sexuelles, particulièrement les estrogènes, se sont vite imposées comme instigateurs potentiels de cette dichotomie immunitaire. Très tôt, en effet, des études ont démontré que les estrogènes ont la capacité de moduler la réponse immunitaire. Les effets des estrogènes sont principalement médiés par l'entremise de deux récepteurs nucléaires: le récepteur

estrogène alpha (ER $\alpha$ ) et le récepteur estrogène bêta (ER $\beta$ ), récemment caractérisé. Les présents travaux ont été entrepris afin de mieux comprendre le rôle de chacun des ERs lors de la maturation et de la différenciation de cellules immunitaires. Ainsi, nous avons démontré que des cellules promyéloïdes HL-60 sur exprimant ER $\alpha$  ou ER $\beta$  n'ont pas le même schéma de différenciation en neutrophiles. Nos résultats montrent que l'expression de ER $\alpha$  augmente la vitesse de différenciation. Par contre, l'expression de ER $\beta$  bloque ce même processus de différenciation cellulaire. À l'aide d'un modèle de différenciation *in vitro* des thymocytes en lymphocytes T matures, nous avons établi que l'expression des formes du récepteur à l'estrogène varie au cours du temps. Ces travaux montrent donc l'importance des hormones sexuelles et de leurs récepteurs dans la maturation du système immunitaire.

\*\*\*\*\*

#### Séquelles des brûlures graves sur le système immunitaire

Collaborateur externe: Dr Dominique Garrel, Centre des grands brûlés, Hôtel-Dieu de Montréal

Les séquelles des brûlures graves sur le système immunitaire peuvent être attribuables à un effet direct attribuable à l'inflammation ou à un effet indirect relié aux perturbations du système endocrinien. Nous avons émis l'hypothèse que les brûlures sévères provoquent une activation du système immunitaire qui précède sa paralysie fonctionnelle. Nos résultats montrent qu'il y a, les jours suivant la brûlure, une augmentation marquée du nombre de cellules dans la rate et l'expression de marqueurs d'activation sur ces cellules. À plus long terme, nous observons une augmentation du nombre de lymphocytes T qui meurent par apoptose, suggérant ainsi que l'activation de ces cellules ne soit pas adéquate pour mener à une réponse immunitaire normale.

Les changements au niveau des concentrations totales de cortisol, de son transporteur

protéique (transcortine) et de sa conformation biologique ont été aussi étudiés et mis en relation avec le statut de la réponse immunitaire. Ainsi, nous avons établi que la diminution des concentrations de transcortine ont un impact plus important sur le système immunitaire, comparativement aux concentrations de cortisol totales. Pour la première fois, il a été démontré que le facteur déterminant dans l'action du cortisol *in vivo* est la présence de son transporteur.

\*\*\*\*\*

#### Implication du CD45 dans l'homéostasie ionique lors de l'apoptose nucléaire

L'apoptose ou mort cellulaire programmée est un mécanisme commun de destruction cellulaire impliquée dans l'homéostasie et le développement des organismes vivants. L'apoptose est hautement contrôlée, impliquant plusieurs voies biochimiques incluant des kinases, des phosphatases, des enzymes protéolytiques et des endonucléases. Nos travaux de recherche sur l'induction d'apoptose par des agents perturbant le potentiel mitochondriale (tributylétain et peroxyde d'hydrogène) ont permis de mettre en évidence l'importance de la tyrosine phosphatase CD45 dans l'apoptose nucléaire, c'est-à-dire dans la condensation et la fragmentation de l'ADN. L'objectif de notre projet de recherche est d'identifier le ou les substrats cellulaires du CD45 responsables de l'inhibition de l'apoptose nucléaire. L'absence du CD45 perturbe la régulation biologique des lymphocytes. Plusieurs substrats de cette phosphatase ont été mis en évidence tels que Lyn, Lck, Fyn et Blk, tout membre de la famille src. Puisque nous avons déterminé dans notre modèle cellulaire que l'absence de Lck ne perturbe pas le processus d'apoptose nucléaire, il faut donc déterminer si un possible substrat commun à ces tyrosines kinases peut être affecté. Notre hypothèse est donc que l'absence de CD45 perturbe des substrats en aval de la famille src ayant un rôle important dans l'apoptose nucléaire. L'absence d'apoptose nucléaire a été associée à une perturbation de l'afflux de chlore. Puisque les canaux de chlore sont sujets à une

régulation par la phosphorylation des résidus tyrosines, nous chercherons à déterminer la kinase responsable de leur régulation. Pour ce faire, une approche biochimique conventionnelle sera utilisée, impliquant des immunoprécipitations à l'aide d'anticorps spécifiques à certaines tyrosines kinases et aux canaux de chlore présents chez les lymphocytes. Notre but sera donc de déterminer laquelle des kinases est importante et déterminer si ces canaux de chlore peuvent constituer un substrat pour le CD45.

\* \* \* \* \*

**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 plusieurs pathogènes résidant à l'intérieur d'une vésicule de phagocytose (phagosome). Lors de l'infection des phagocytes, la protéine NRAMP1 rejoint la membrane du phagosome où elle peut permettre le transport de cations métalliques divalents vers le cytoplasme. Les pathogènes ainsi privés de cations tels que le fer et le manganèse sont moins résistants à différents stress et leur croissance est limitée. NRAMP1 appartient à une famille de protéines membranaires présentant une conservation de la séquence peptidique remarquable. Nous avons caractérisé des homologues bactériens, que nous avons dénommé MntH pour transporteur de manganèse dépendant du proton. Nous étudions leur rôle physiologique chez plusieurs espèces ainsi que leur implication possible dans la virulence de certains pathogènes.

\* \* \* \* \*

**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**

### **Interactions cellulaires dans la maturation des gamètes**

Notre laboratoire s'intéresse aux interactions cellule-cellule et leur rôle dans le processus de maturation des gamètes. Nos études ont démontré l'importance des molécules d'adhésion cellulaire, leur nécessité pour la formation des jonctions lacunaires et serrées. Ces dernières permettent la communication et la coordination cellulaires nécessaires au processus de maturation, tandis que les jonctions serrées permettent la formation de micro-environnements nécessaires à la maturation des cellules germinales. La régulation endocrinienne de ces interactions représente un modèle unique pour étudier les mécanismes d'actions cellulaires et moléculaires dans le tractus reproducteur mâle. De plus, chez les animaux ovipares, tels que les poissons, les cycles endocriniens et la coordination de la spermatogenèse et de l'ovogenèse nous permettent de bien cibler les changements d'expressions de protéines impliquées dans les interactions cellule-cellule aux différents stades de développement. La modulation des cycles endocriniens par des facteurs environnementaux nous permet de moduler la maturation des gonades. Au cours des dernières années, notre laboratoire s'intéresse aussi aux effets des contaminants environnementaux sur les systèmes endocriniens et reproducteurs en tenant compte non seulement de la qualité des gamètes produites mais aussi du processus de maturation et des interactions cellule-cellule.

Un deuxième axe de recherche s'intéresse aux rôles de la communication intercellulaire et de la modulation du profil d'expression génétique par l'hexachlorobenzène (HCB) dans l'induction de tumeurs hépatiques. Utilisant des approches moléculaires et génomique fonctionnel, notre laboratoire vise à mieux comprendre le mécanisme responsable pour l'induction de tumeur hépatique par l'HCB qui survient uniquement chez les femelles.

\* \* \* \* \*

**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 soit 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 utilisons 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 permettent d'étudier le rôle de chaque mécanisme, de façon individuelle ou combinée. Nous évaluons également l'effet de peptides antagonistes de l'alloréactivité directe ou indirecte sur le rejet de greffes. Finalement, ces études sont 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 en septembre 1967, 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**

### **Immunothérapie du cancer**

Les thématiques poursuivies dans le laboratoire visent à développer de nouvelles formes d'immunothérapie pour traiter le cancer et permettre l'acceptation de greffes. L'immunothérapie conventionnelle vise à utiliser les cellules de l'immunité acquise pour combattre le cancer et peu d'attention a été apportée aux cellules de l'immunité innée. Les neutrophiles sont les cellules les plus abondantes du sang et représentent la première

ligne de défense contre les infections bactériennes. Afin d'utiliser leur pouvoir cytotoxique pour combattre le cancer, des anticorps reconnaissant des marqueurs tumoraux ont été convertis en molécules chimiotactiques afin de recruter les neutrophiles vers les tumeurs. La protéine Nur77 est un facteur de transcription qui participe à l'apoptose des cellules T. Nous avons découvert que Nur77 forme un nouveau type de corps nucléaires suite aux dommages à l'ADN chez les cellules cancéreuses. Puisque la formation de ces corps est liée à la résistance à l'apoptose, une compréhension de ce phénomène pourrait permettre d'identifier une nouvelle cible thérapeutique pour traiter le cancer. Il existe des sites nommés «immunoprivilégiés» qui sont protégés du système immunitaire grâce à l'expression de la molécule Fas Ligand (FasL) qui induit l'apoptose des cellules T auto-réactives. Afin de favoriser l'acceptation de greffes nous voulons induire l'immunoprivilège artificiel en utilisant une protéine de fusion composée de FasL et d'un anticorps simple-chaîne reconnaissant spécifiquement la greffe. Il a cependant été démontré que l'expression de FasL peut parfois mener à une réponse inflammatoire médiée par les neutrophiles, ce qui est néfaste aux greffes. Nous avons déterminé que le recrutement de neutrophiles se fait de manière indirecte par la libération de chimiokines par une population unique de cellules NKT. L'identification de la chimiokine et du mécanisme de sécrétion va permettre de contrôler l'inflammation induite par FasL. Outre FasL, les sites immunoprivilégiés expriment aussi des molécules anti-inflammatoires qui induisent la tolérance immunitaire. Nous allons reprogrammer des cellules T pour qu'elles libèrent ces molécules anti-inflammatoires lorsqu'elles viennent en contact avec les greffes. L'efficacité des diverses approches d'immunothérapie sera validée dans des modèles murins de rejet de greffe et de développement tumoral.

\* \* \* \* \*

### Albert DESCOTEAUX

#### Rôle de la protéine kinase C dans la régulation des fonctions du macrophage

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.

\* \* \* \* \*

**Patrick DEVINE**

#### **Pour comprendre l'évolution des follicules ovariens**

Les follicules primordiaux ovariens dormants deviennent activés pour amorcer le développement et traversent différentes étapes avant d'être libérés pour la fertilisation. Nous n'avons pas une grande compréhension de ce qui déclenche le début, la progression et (la plupart du temps) l'échec du développement folliculaire. Notre projet implique la culture d'ovaires néonataux. Les follicules de ces ovaires se développent partiellement et établissent une homéostasie qui limite le nombre des follicules se développant. Modifier les conditions de culture pour mieux imiter ce qui se passe *in vivo* nous fournit des indices quant à la compréhension de la

physiologie ovarienne. Les expériences visent à comprendre quels facteurs de croissance ovariens déterminent combien de follicules vont se développer, ciblant l'hormone anti-mullerienne spécifiquement.

\* \* \* \* \*

#### **Investigation des cibles ovariennes du cyclophosphamide au moyen d'un système de culture d'ovaires néonataux**

Collaborateur externe: Dr Elliot Drobetsky, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal

Il a été démontré que de nombreux agents chimiques pharmaceutiques et environnementaux modifient la fonction du système reproducteur. Puisque divers agents chimiques causent la perte spécifique des follicules ovariens primordiaux, une hypothèse soutient que les follicules dormants sont particulièrement sensibles aux agents chimiques à cause d'un déficit unique en enzymes métaboliques protectrices. Le cyclophosphamide, une drogue chimiothérapeutique, est employé comme modèle d'agent destructeur de follicules pour étudier comment les agents chimiques entraînent de tels dommages et comment l'ovaire répond aux xénobiotiques.

\* \* \* \* \*

**Éric DÉZIEL**

(depuis janvier 2005)

La découverte de mécanismes de communication intercellulaire chez les eubactéries a révélé qu'elles sont capables de coordonner leurs fonctions et actions, une aptitude jusqu'alors présumée restreinte aux organismes pluricellulaires. La communication entre bactéries est un facteur déterminant dans la colonisation des écosystèmes et le développement d'infections. Notre programme de recherche est destiné à améliorer la compréhension des fonctions impliquées dans la multicellularité chez les bactéries.

*Pseudomonas aeruginosa* est reconnue pour sa remarquable adaptabilité, sa formidable diversité fonctionnelle et sa résistance naturelle à de nombreux agents antimicrobiens, ce qui en fait une des espèces les plus largement étudiées dans la recherche sur la multicellularité bactérienne. Cette bactérie est un pathogène opportuniste de l'humain dont l'incidence est en progression. Les individus immunodéprimés ou avec une plaie ouverte sont particulièrement à risques. Une fois implantée, *Pseudomonas aeruginosa* est pratiquement impossible à éradiquer. Il est donc impératif de trouver des thérapies innovatrices.

Une meilleure connaissance des mécanismes utilisés par les bactéries pour la mise en place et l'organisation de communautés dynamiques et structurées devrait conduire à l'élaboration de nouvelles stratégies pour le contrôle des populations bactériennes. Cela pourra inclure tout autant de nouvelles approches thérapeutiques pour la prévention et le traitement d'infections, que des méthodes pour améliorer la performance de procédés biotechnologiques.

\* \* \* \* \*

#### **Études sur le régulateur MvfR et la production des 4-hydroxy-2-alkyl-quinolines par *P. aeruginosa***

Collaboration externe: Laurence G. Rahme, Harvard Medical School, Boston, USA

Collaboration interne: Dr François Lépine

La communication est essentielle à la coopération des individus d'une population microbienne. Le «quorum sensing» représente l'archétype du système de communication intercellulaire utilisé par la plupart des espèces bactériennes pour réguler l'expression de plusieurs de leurs gènes. Ce système permet aux cellules de se comporter de façon coordonnée et synergique, telle une communauté, par l'échange de signaux moléculaires. Un des mécanismes utilisés par *Pseudomonas aeruginosa* pour résister aux attaques du système immunitaire et provoquer des infections variées, et souvent incontrôlables, est l'expression d'un véritable

arsenal de facteurs de virulence, la plupart étant régulés par le «quorum sensing».

Nos travaux récents avec *Pseudomonas aeruginosa* révèlent que le régulateur transcriptionnel MvfR contrôle un nouveau système de communication intercellulaire, lequel dirige l'expression de plus de 200 gènes et est requis pour la virulence de cette bactérie. Ce système de communication est basé sur la production de 4-hydroxy-2-alkylquinolines (HAQ). Ces HAQs sont principalement synthétisées par l'activité des enzymes codées par les opérons *pqsABCDE* et *phnAB*, lesquels sont directement régulés par MvfR. Nous pensons que ce système constitue une cible prometteuse pour le développement de nouveaux agents anti-*Pseudomonas aeruginosa*.

Ce projet vise à étendre nos connaissances sur la génétique et les facteurs environnementaux affectant la production des HAQ. Nous voulons également élucider les fonctions des différents HAQ synthétisés par *Pseudomonas aeruginosa* et de la protéine PqsE, laquelle semble directement impliquée dans cette activité. Ces informations devraient nous permettre d'identifier des moyens d'inhiber le système MvfR/HAQ et ainsi interférer avec l'activation des facteurs de virulence. Le but à long terme de ce projet est de développer de nouvelles approches thérapeutiques efficaces et sélectives visant à réduire l'incidence et les complications associées aux infections à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'humain.

\* \* \* \* \*

#### **La motilité du type «swarming» en tant que modèle de multicellularité chez *Pseudomonas aeruginosa***

Une autre avenue poursuivie consiste en l'étude de la motilité du type «swarming», un phénotype multicellulaire mal compris et exhibé par de nombreuses espèces de bactéries, incluant *Pseudomonas aeruginosa*. Ce phénomène est utile pour identifier les gènes et mécanismes impliqués dans les activités multicellulaires, telle la formation de biofilms. Le biofilm, le prototype d'une

communauté microbienne, consiste en un assemblage hautement structuré de microorganismes enveloppés dans une matrice d'exopolymères et attachés à une surface. Quoique la notion que les bactéries se retrouvent préférentiellement sous formes de communautés organisées dans la nature et lors d'infections est de plus en plus reconnue, les caractéristiques génétiques et physiologiques définissant la multicellularité sont encore très peu connues. Nos travaux visent à mieux comprendre les phénomènes de multicellularité bactérienne par l'exploration des mécanismes contrôlant le «swarming» chez *Pseudomonas aeruginosa*, ainsi que la relation avec le développement de biofilms. Nous investiguons le «swarming» à l'aide d'une approche multi-facettes, incluant l'influence des facteurs environnementaux et l'identification de gènes essentiels et des réseaux de régulation. Une meilleure compréhension de la multicellularité bactérienne devrait mener au développement de meilleures méthodes pour contrôler la formation de biofilms.

\* \* \* \* \*

**Charles DOZOIS**

Notre laboratoire s'intéresse à l'étude des mécanismes de virulence de bactérie pathogènes et leurs interactions avec les cellules de l'hôte. Nous nous intéressons particulièrement à des souches pathogènes d'*Escherichia coli* causant des maladies extra-intestinales (septicémie, méningite, infections respiratoires et du tractus urinaire) chez les humains et les animaux. Nos projets actuels incluent: 1) l'identification de gènes pathospécifiques exprimés par *Escherichia coli* pathogène pendant l'infection; 2) les rôles de l'obtention de fer et de l'adhérence pour la virulence des *Escherichia Coli* pathogènes et 3) l'interaction des *Escherichia Coli* pathogènes avec des phagocytes aviaires.

\* \* \* \* \*

### Analyses de gènes pathospécifiques d'*Escherichia coli* qui sont exprimés pendant l'infection

Collaborateurs externes: Dre France Daigle, Université de Montréal;  
Dr James R. Johnson, University of Minnesota, USA

*Escherichia coli* est une bactérie qui réside dans l'intestin de l'homme et des animaux à sang chaud. La majorité des souches d'*Escherichia coli* sont inoffensives, mais certaines possèdent des gènes supplémentaires qui les rendent capables de provoquer diverses maladies tant chez l'homme que chez les animaux. Nous avons avancé notre recherche sur la distribution de gènes pathospécifiques que nous avons identifiés auparavant comme étant des gènes exprimés dans les tissus extra-intestinaux de poulets infectés par une souche d'*Escherichia coli* pathogène. Nous avons criblé la présence de six différents fragments de gènes chez des souches d'*Escherichia coli* provenant de la flore normale intestinale ou des cas cliniques d'infections extra-intestinales chez les humains et la volaille par une technique de PCR multiplexe. Nous avons démontré que trois des six systèmes sont associés aux souches pathogènes provenant des humains et la volaille. Deux de ces systèmes semblent coder pour de nouveaux facteurs d'adhérence (adhésines) et l'autre correspond à un gène impliqué dans une voie métabolique. Ces études apportent une meilleure connaissance de nouveaux systèmes génétiques présents chez des souches pathogènes et pourront améliorer la différenciation et le diagnostic des souches d'*Escherichia coli* inoffensives des souches pathogènes. Ces résultats ont été obtenus par Maria Lymberopoulos, étudiante à la maîtrise. En plus des gènes pathospécifiques d'*Escherichia coli* nous nous intéressons à l'identification de gènes conservés qui sont présents chez deux espèces bactériennes apparentées, *Escherichia coli* et *Salmonella enterica*, et qui sont exprimés à l'intérieur des cellules phagocytaires de l'hôte. Ces résultats nous permettront d'identifier des gènes conservés et essentiels *in vivo* qui pourront être des nouvelles cibles pour le développement de nouveaux produits

antimicrobiens pour lutter contre ces pathogènes causant des maladies importantes en santé publique et santé animale.

Les infections du tractus urinaire sont un problème majeur pour la santé publique. En utilisant les méthodes de criblage d'expression de gènes *in vivo* dans un modèle d'infection chez la souris, nous allons identifier des gènes d'*Escherichia coli* pathogènes qui sont exprimés pendant l'infection du tractus urinaire. Ce projet est financé par une bourse de chercheur-boursier du FRSQ et sera effectué en collaboration avec le Dr James R. Johnson (University of Minnesota).

\* \* \* \* \*

#### Rôle de l'obtention de fer et de l'adhérence pour la virulence des *Escherichia coli* pathogènes

Collaborateurs externes: Groupes de recherche de M. Moulin-Schouleur, INRA Tours, France;

Dr R. Curtiss III, Washington University, St. Louis, USA;

Dr Y. Kang, Pusan University, Corée

Collaborateur interne: Dr François Lépine

Le fer est un élément essentiel pour la plupart des espèces bactériennes. Chez l'hôte le fer est aussi essentiel, et le fer extracellulaire est peu disponible grâce à des ferroprotéines (transférines/lactoférines) auxquelles le fer est fortement lié. Plusieurs bactéries pathogènes possèdent des systèmes de séquestration et transport de fer, nommés sidérophores, qui permettent l'obtention du fer des ferroprotéines de l'hôte. Nous avons identifié cinq gènes d'une souche d'*Escherichia coli* pathogène aviaire qui sont homologues au système *iro* de *Salmonella enterica*. Nous avons démontré que ce système est associé aux souches d'*Escherichia coli* virulentes. De plus, des études par notre groupe ont démontré que le système *Iro*, en collaboration avec d'autres systèmes de transport de fer, est requis pour la virulence d'une souche pathogène dans le modèle d'infection aviaire. Donc, *Iro* représente un nouveau facteur de virulence chez les *Escherichia coli* pathogènes. Présentement, nous nous

intéressons à caractériser spécifiquement le rôle de chacun des gènes du système *iro* pour l'obtention de fer *in vitro* et pour la virulence *in vivo*. Ces études nous permettront de mieux comprendre la fonction biologique de ce nouveau facteur de virulence et son rôle dans la pathogénie des *Escherichia coli* causant des maladies extra-intestinales. Ce projet est financé par le CRSNG et une partie des études biochimiques sera en collaboration avec Dr François Lépine. Nous avons aussi identifié un deuxième système de transport de fer présent chez les souches d'*Escherichia coli* pathogènes. Ce système a été récemment cloné et le projet est axé sur la caractérisation, la distribution, et le rôle de ce nouveau système pour la virulence des *Escherichia coli* pathogènes.

Un autre aspect de la pathogénie bactérienne est la capacité d'adhérer aux tissus cibles de l'hôte. Par contre, les mécanismes d'adhérence des *Escherichia coli* pathogènes demeurent inconnus. Nous analysons un nouveau système d'adhésine que nous avons cloné d'une souche d'*Escherichia coli* pathogène. Nous avons démontré que ce système est associé aux souches d'*Escherichia coli* pathogènes. Le projet est de caractériser ce nouveau système qui pourrait contribuer à la virulence des souches d'*Escherichia coli* pathogènes.

\* \* \* \* \*

#### Interaction des *Escherichia Coli* pathogènes pour la volaille avec des phagocytes aviaires

Collaborateur externe: Dr John Fairbrother, Université de Montréal

La résistance aux systèmes de défense de l'hôte, comme le complément et la phagocytose, correspond à des mécanismes importants pour la survie des bactéries pathogènes. En collaboration avec John Fairbrother (Université de Montréal) nous analysons le rôle de différents facteurs de virulence tels qu'antigènes polysaccharidiques de surface et facteurs d'adhérences sur l'interaction avec les phagocytes (macrophages et hétérophiles aviaires). Nos résultats ont démontré que certaines structures

de surface notamment l'antigène LPS O78 et la capsule K1 jouent un rôle important pour l'internalisation et la survie des bactéries en interaction avec les phagocytes. Prochainement nous allons examiner l'effet de l'interaction des *Escherichia coli* pathogènes avec des phagocytes sur la réponse de l'hôte (expression de cytokines et NO).

Globalement, les études effectuées par notre laboratoire devraient permettre de mieux comprendre le développement des maladies causées par certaines souches d'*Escherichia coli* pathogènes et d'améliorer son diagnostic et donc de mieux lutter contre ces bactéries.

\* \* \* \* \*

**Pascale DUPLAY**

#### **Les protéines DOK: régulateurs négatifs de la transduction des signaux des cellules T**

Les protéines de la famille DOK sont des prototypes de molécules dites adaptatrices. Elles présentent plusieurs domaines ou motifs qui par le biais d'interactions «protéine-protéine» leur permettent de transférer un signal initié par des tyrosines kinases vers des mécanismes effecteurs. Deux membres de cette famille, p56dok et p62dok, sont exprimés dans les cellules T mais leur rôle dans la transduction des signaux est encore très peu connu. Ce projet s'attache à caractériser fonctionnellement ces protéines et définir les interactions moléculaires mises en jeu dans la cascade des signaux initiée par CD2 et CD28. En particulier, nous avons généré des souris transgéniques qui surexpriment Dok1 dans les lymphocytes T. Cette étude nous a permis de montrer que Dok1 est impliqué dans la maturation des thymocytes et dans la sécrétion de certaines cytokines dans les lymphocytes T matures.

La caractérisation de nouvelles voies de signalisation régulées par Dok1 pourrait permettre une meilleure compréhension des mécanismes complexes régulant l'homéostasie des réponses lymphocytaires.

\* \* \* \* \*

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

Collaborateur externe: Dr Michel Tremblay, Université McGill, Montréal

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 puisse 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'érythroïèse. 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. 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.

\* \* \* \* \*

**Claude DUPONT**

#### **Études structure/fonction des glycosuriques hydrolase de *Streptomyces lividans***

Collaborateurs externes: Dr Gideon J. Davies, University of York, UK;

Dr Stephen G. Withers, University of British Columbia, Vancouver

Collaborateur interne: Dr François Shareck

Le groupe de recherche en biotechnologie des streptomycètes a cloné, purifié et caractérisé

plusieurs hydrolases indigènes à *Streptomyces lividans*. Depuis quelques années, ces hydrolases font l'objet d'études structure/fonction afin de déterminer les facteurs structurels influençant leurs propriétés biochimiques et physico-chimiques.

**INGÉNIERIE :** Plusieurs protéines mutantes de la cellulase B (CelB) ont été générées dans le cadre du programme de reconnaissance des éléments impliqués dans la liaison d'un ligand chez les protéines ayant un repliement de type "jelly rool". Les protéines ont été caractérisées pour leur capacité à lier différents substrats saccharidiques. Un programme d'ingénierie similaire a été initié avec la xylanase A de *Streptomyces lividans* afin d'identifier les éléments impliqués dans la reconnaissance d'un ligand chez les protéines ayant un repliement de type " $(\beta/\alpha)_8$ ".

**ÉTUDES FONCTIONNELLES:** Le programme de stabilisation thermique de la xylanase A (XlnA) s'est poursuivi cette année. Plusieurs mutants ont été générés et caractérisés, ce qui a permis de démontrer que cette enzyme peut être stabilisée et donc utilisée comme modèle pour les protéines ayant le même type de repliement.

**ÉTUDES CRISTALLOGRAPHIQUES:** Plusieurs hydrolases font toujours l'objet de tentative de cristallisation afin de pouvoir déterminer leur structure en trois dimensions par diffraction aux rayons-X (ManA, xylanase B (XlnB), xylanase C (XlnC), AxeA, AbfB).

\* \* \* \* \*

### **Recherche, clonage et expression d'hydrolases**

Collaborateurs externes: Drs Joëlle Pelletier et Karen Waldron, Université de Montréal;  
Drs Romas Kaslauskas et Robert Marchesseault, Université McGill, Montréal  
Collaborateur interne: Dr François Shareck

Le génome de *Streptomyces coelicolor* ayant été séquencé récemment, il est maintenant possible de repérer les différents cadres de lecture codant pour diverses protéines auxquelles sont associées des fonctions

putatives. Dans le cadre de projet en collaboration avec des industries, nous avons identifié les cadres de lecture codant pour des protéases et des déacétylases de la chitine afin de les cloner et les exprimer chez *Streptomyces lividans*. Ces enzymes lorsque exprimées, sont purifiées et leur activité caractérisée.

\* \* \* \* \*

### **Valorisation du lactosérum**

Collaborateur externe: Dr Pierre Lemieux, Technologie Biolactis Inc.  
Collaborateur interne: Dr François Shareck

Le lactosérum de par sa nature possède une charge polluante très élevée, de l'ordre de 35 000 à 70 000 mg de DBO<sub>5</sub>/L et ne peut donc pas être rejeté dans l'environnement. La production d'une seule petite fromagerie (~7 millions de litres par année) équivaut à la charge polluante annuelle d'une ville de 13 000 habitants. Bien qu'il existe des technologies pour recycler et valoriser le lactosérum, mais elles sont très coûteuses et ne sont rentables que pour des grands volumes de lactosérum à traiter. On retrouve entre autres, l'ultrafiltration, la microfiltration, le séchage par atomisation, l'osmose inverse, la chromatographie d'affinité ou la production de protéines d'origine unicellulaire. Les petites et moyennes fromageries, qui produisent moins de 150 000 litres de lactosérum par jour, ont cependant des productions trop faibles pour assurer la rentabilité de telles installations et par conséquent les technologies ci-dessus mentionnées demeurent inaccessibles.

**Projet 1):** En collaboration avec Technologie Biolactis Inc., nous avons développé et optimisé un procédé de fermentation directe du lactosérum par une souche de lactobacille, procédé pour lequel un brevet a été déposé en cours d'année. Ce procédé nous permet de récupérer en grande quantité un produit (MPM) à forte valeur ajoutée ayant des propriétés fonctionnelles dans le secteur alimentaire. Nos efforts se poursuivent afin d'améliorer le procédé et de diversifier la gamme de produits obtenus par ce traitement

du lactosérum, notamment par l'emploi de nouvelles souches de *Lactobacillus*.

**Projet 2):** Des études préliminaires ont montré que les MPMs possédaient des propriétés immunostimulantes. Un programme de recherche intensif visant à identifier les éléments actifs des MPMs et à déterminer les effets bénéfiques sur la santé des MPMs et de ses composés individuels a été initié.

**Projet 3):** Des études afin de vérifier la capacité des MPMs à agir comme transporteurs oraux de médicaments ont été entreprises. Ces études devraient déterminer si les propriétés physico-chimiques des MPMs permettent l'incorporation et la protection d'agent thérapeutique afin d'en faciliter le transport au travers la barrière intestinale.

\* \* \* \* \*

**Alain FOURNIER**

#### **Caractérisation moléculaire et biologique du peptide vasoactif endothéline, ses récepteurs et ses enzymes de maturation**

L'endothéline (ET) est une hormone peptidique retrouvée chez l'homme et notamment dans l'endothélium des vaisseaux sanguins. Elle possède une action autocrine et paracrine et, en termes d'efficacité et de durée d'action, c'est la substance vasoconstrictrice la plus puissante à avoir été identifiée à ce jour. Elle est produite à partir d'un précurseur protéique inactif suite à l'action d'enzymes de maturation dont entre autres une enzyme de conversion, appelée ECE (*endothelin converting enzyme*), qui lui est unique et qui parvient à cliver un site inhabituel de reconnaissance protéolytique. Son rôle dans l'homéostasie vasculaire et cardiaque est maintenant clairement établi, de même que sa responsabilité dans certaines physiopathologies telles l'hypertension, l'athérosclérose et l'asthme.

Notre laboratoire évalue depuis quelques années les paramètres structuraux de cette molécule peptidique en relation avec son activité biologique. Nous étudions également

la nature des acides aminés des récepteurs participant au phénomène de liaison et d'activation, ainsi qu'à la géométrie du site de reconnaissance. Nous avons par exemple mis en évidence, au niveau du segment C-terminal de l'endothéline, un arrangement moléculaire en coude qui s'avère essentiel pour maintenir l'action constructrice du peptide. De façon plus globale, nous avons maintenant de multiples indices qui nous amènent à postuler que l'activité biologique de ET est étroitement associée à un mécanisme de transfert de charge intramoléculaire. Cette hypothèse récente de notre équipe sera évaluée en profondeur au cours des prochaines années. En parallèle aux recherches de structure-fonction du ligand ET, nous avons amorcé la cartographie du site de reconnaissance des deux sous-types de récepteur de l'endothéline, soit ET-A et ET-B. Ce travail exige la mise au point de sondes photolabiles radioactives capables de conserver les propriétés de liaison du ligand naturel. Nous avons réussi à concevoir et synthétiser quelques sondes spécifiques et la tâche du photomarquage des récepteurs est en progression. Finalement, afin de réaliser notre objectif d'étude de l'enzyme de conversion ECE, nous avons au cours de la dernière année développé par biologie moléculaire un vecteur contenant l'ADNc de la ECE. Inséré dans *Escherichia coli*, ce système nous permettra de produire de l'enzyme afin d'en mesurer des paramètres biochimiques tels la séquence minimale de substrat reconnue par le site catalytique.

\* \* \* \* \*

**Michel FOURNIER**

#### **Immunotoxicité de l'environnement**

Un xénobiotique 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 programme de recherche 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, à savoir : les insecticides (organochlorés, organophosphorés et carbamates), les herbicides et les métaux lourds (particulièrement le cadmium et le mercure). Un certain nombre de produits pharmaceutiques ou d'agresseurs physiques ont aussi été considérés. 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. C'est dans le cadre de la recherche sur les mécanismes de toxicité de ces produits que notre laboratoire a particulièrement contribué au domaine des perturbateurs endocriniens. En effet, plusieurs de ces substances peuvent exprimer une toxicité sur les composantes du système immunitaire par l'intermédiaire de médiateurs provenant des systèmes endocriniens, reproducteur ou nerveux. De plus, plusieurs des cellules du système immunitaire, possédant des récepteurs membranaires ou nucléaires pour différentes hormones, peuvent voir leur fonctionnement affecté directement par la fixation des perturbateurs endocriniens à ces récepteurs.

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. Pour ce faire, des travaux touchant plusieurs espèces fauniques se poursuivent dont certain en collaboration avec des chercheurs de l'INRS et d'autres institutions (Réseau en écotoxicologie du Saint-Laurent, Québec-Océan, Ministères provinciaux et fédéraux, etc.). Ainsi, la compétence immunitaire de différentes espèces exposées à des toxiques soit dans des situations contrôlées (grenouilles, truites, vers de terre, etc.) soit directement dans la nature (différentes espèces de phoques, béluga, diverses espèces de poissons, mollusques) est vérifiée. Pour plusieurs espèces, les résultats de terrain peuvent être confirmés avec des expositions *in vitro* (myes, choquemort, etc.). Cette dernière approche permet d'ailleurs d'évaluer les mécanismes d'actions des contaminants de l'environnement. Ces travaux impliquent des

collaborations dans plusieurs grands projets nationaux et internationaux.

Pour l'humain, nous sommes impliqués dans deux grands programmes de recherche. Dans le premier, 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. Ils visent donc à caractériser les conséquences des expositions à des mélanges de contaminants. Notre laboratoire vise aussi à étudier l'effet de métaux sur les compétences du système immunitaire (immunomodulation) et le développement de réactions immunologiques anormales (hypersensibilité, auto-immunité). Les métaux d'intérêt sont le mercure, le cadmium, le zinc et le béryllium.

\* \* \* \* \*

**Denis GIRARD**

#### **Interactions Interleukine-15 et neutrophiles**

Collaborateur externe: Dr Marco A. Cassatella, Université de Verona, Italie

Ce projet vise à élucider le rôle de l'Interleukine-15 (IL-15) dans la réponse inflammatoire et d'en élucider son mode d'action. Nous utilisons une approche *in vitro* en utilisant des neutrophiles fraîchement isolés à partir du sang de donneurs sains ainsi qu'une approche *in vivo* où les neutrophiles sont isolés à partir d'un modèle inflammatoire animal, la formation d'une poche d'air chez des rongeurs. Nous utilisons différentes souches de souris. Plus particulièrement, nous voulons établir quelle voie de signalisation Jak-Stat est utilisée par l'IL-15 et tentons d'élucider comment cette cytokine retarde l'apoptose des neutrophiles.

\* \* \* \* \*

***Viscum album* agglutinine-I (VAA-I) et activation des neutrophiles**

Collaboratrice externe: Dr Katarina Hostanska, Hôpital universitaire de Zürich, Suisse

Ce projet a pour principal objectif d'élucider le mode d'action de la VAA-I, une lectine de plante ayant de puissants effets immunomodulateurs. En particulier, nous avons démontré que cette lectine est un puissant inducteur d'apoptose chez les neutrophiles humains. Nous en sommes présentement à élucider son mode d'action car cette lectine possède d'intéressantes propriétés antitumorales et pourrait être utilisée pour éliminer les neutrophiles dans un état inflammatoire.

\* \* \* \* \*

**Cytosquelette, caspases et apoptose induite et spontanée**

Collaborateur externe: Dr David J. Kwiatkowski, Laboratoire de génétique, Brigham & Women's Hospital, Boston, USA

Il s'agit d'un projet que nous avons récemment débuté qui vise à élucider le rôle des caspases dans la dégradation des protéines du cytosquelette puisque nous avons démontré que la gelsoline, une protéine des microfilaments, était dégradée autant durant l'apoptose spontanée que dans celle induite par la VAA-I.

\* \* \* \* \*

**Polluants organiques persistents (POPs) et inflammation**

Collaborateur externe: Dr Philippe A. Tessier, Université Laval, Québec

Ce projet a pour objectif d'établir si certains contaminants environnementaux (polluants organiques persistents) peuvent induire des phénomènes inflammatoires. Nous étudions leurs rôles et effets chez les neutrophiles humains ainsi que dans le modèle animal inflammatoire, le modèle murin de la poche d'air. Nous voulons savoir si les neutrophiles

répondent aux polluants de façon similaire ou tout à fait contraire à une stimulation physiologique induite par certaines cytokines.

\* \* \* \* \*

**Toxaphène et santé humaine**

Responsable: Dr Jean-Pierre Gagné, UQAR;  
Collaborateurs externes: Drs Catherine Couillard, Michel Lebeuf et Gary Stern, Institut Maurice Lamontagne, Rimouski;  
Charles Roberge, Association du cancer de l'Est du Québec

Ce projet représente un volet d'un projet de groupe où notre participation consiste à évaluer comment le toxaphène, un contaminant environnemental important, pourrait altérer la santé humaine. Particulièrement, nous étudions comment il peut moduler les réponses physiologiques des neutrophiles et macrophages humains tout en tentant d'élucider son mode d'action.

\* \* \* \* \*

**Immunotoxicologie et neutrophiles**

Ce projet vise à sensibiliser la communauté scientifique à l'utilisation des neutrophiles comme cible importante aux xénobiotiques incluant les contaminants environnementaux dans des études d'immunotoxicologie. Parallèlement, nous voulons évaluer et élucider les propriétés pro-inflammatoires des contaminants.

\* \* \* \* \*

**Sulfite de sodium (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>) cellules pulmonaires A549 et neutrophiles**

Il s'agit d'un projet voulant démontrer le rôle important des neutrophiles dans une réponse inflammatoire pulmonaire induite par un polluant de l'air, le sulfite de sodium. Nous avons démontré que ce polluant possède des propriétés pro-inflammatoires en stimulant certaines fonctions des neutrophiles et des cellules A549. Nous en sommes à établir le rôle des molécules d'adhésion dans l'interaction neutrophiles/A549 car nous avons

démontré que le Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> augmente l'adhésion des neutrophiles sur ces cellules, les premières à être en contact avec le polluant.

\* \* \* \* \*

**Claude GUERTIN**

**Étude du potentiel du granulo-virus de la tordeuse des bourgeons de l'épinette et son intégration comme outil de lutte biologique**

Collaborateurs externes: Ministère des Ressources naturelles du Québec (MRN)

Nos travaux portent sur la recherche et le développement de moyens de lutte contre les insectes nuisibles affectant principalement le secteur forestier. Un effort particulier est voué à l'étude du potentiel insecticide du granulo-virus de la tordeuse des bourgeons de l'épinette. Cette étude vise à évaluer le potentiel insecticide de cet entomopathogène naturel et de favoriser son intégration dans la régie de lutte contre la tordeuse. De plus, une partie de nos activités de recherche porte sur la caractérisation moléculaire de ce virus afin de mieux comprendre les interactions entre ce virus et l'insecte.

\* \* \* \* \*

**Utilisation du champignon entomopathogène *Beauveria bassiana* contre les ravageurs des fraises**

Collaborateurs externes: CORPAQ, Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation

Ce projet mise sur l'utilisation du champignon entomopathogène *Beauveria bassiana* dans la lutte contre les ravageurs des fraises, notamment la punaise terne. Actuellement, une banque de plus de 60 souches de ce champignon a été constituée et nous sommes sur le point de terminer leur criblage chez la punaise terne et l'anthonome du fraisier. Sur les bases des résultats obtenus, des essais en champs sont prévus pour l'an prochain.

\* \* \* \* \*

**Élaboration des stratégies de lutte contre les ravageurs des plantations et vergers à graines**

Collaborateurs externes: Action concertée, MRN-FQRNT

Depuis les dernières années, nous avons développé une expertise unique dans le développement d'outils de lutte biologique contre les ravageurs des cônes des vergers à graines. En collaboration avec le Dr Richard Trudel, un partenariat de recherche avec la Direction de la production des semences et des plants du Ministère des Ressources naturelles et de la Faune du Québec a été établi afin d'étudier deux problématiques entomologiques importantes et particulières des vergers à graines. La première touche au développement d'une approche biologique basée sur l'utilisation des phéromones sexuelles pour le contrôle des dommages causés par le scolyte du pin blanc. Le deuxième concerne l'évaluation de l'efficacité des préparations insecticides à base de *Bacillus thuringiensis* dans le contrôle des populations de la pyrale des cônes du sapin.

\* \* \* \* \*

**Pierre JUTEAU**

(depuis janvier 2005)

**Biodégradation des estrogènes d'origine porcine**

Les perturbateurs endocriniens sont des substances qui causent, entre autres, le dysfonctionnement des systèmes reproducteurs de certains animaux. On les soupçonne aussi d'être la source de problèmes de santé humaine, notamment la réduction possible du nombre de spermatozoïdes chez l'homme et l'augmentation de l'incidence du cancer des testicules. En milieu aquatique, les principaux perturbateurs endocriniens sont les estrogènes de synthèse (utilisés comme contraceptif) ou naturels présents dans les égouts municipaux et qui ne sont que partiellement réduits par les systèmes de traitement. Les procédés de traitement du lisier de porc pourraient être une autre source de rejet d'estrogènes car leurs

concentrations y sont de 3000 à 7000 fois plus élevées que dans les eaux usées municipales. Or on ne connaît rien du devenir des estrogènes dans ces traitements. Les connaissances fondamentales (microbiologie et biochimie) sur la biodégradation des estrogènes sont également très limitées. Un programme de recherche visant à acquérir une meilleure compréhension des processus bactériens de dégradation de perturbateurs endocriniens dans différents environnements (aérobie, anaérobie, mésophile, thermophile) a donc été amorcé. Dans ce cadre, des travaux ont débuté sur l'étude du devenir des estrogènes dans certains bioprocédés de traitement du lisier de porc ainsi que sur l'isolement et la caractérisation de micro-organismes capables de dégrader ces molécules.

\* \* \* \* \*

#### **Développement de traitements du lisier de porc basés sur une première étape aérobie thermophile**

Collaborateur interne: Dr Réjean Beaudet

Nous avons précédemment développé un traitement aérobie thermophile auto-chauffant pour le lisier de porc. Ce traitement partiel permet d'obtenir un effluent stabilisé, sans mauvaises odeurs avec une charge réduite en azote ammoniacal et en phosphore. L'objectif général du présent projet est de compléter le traitement pour qu'il puisse répondre à un plus grand éventail de situations où du lisier doit être traité. Dans ce cadre, nous avons amélioré le traitement thermophile pour augmenter la séparation de l'azote ammoniacal. Nous avons aussi travaillé sur l'utilisation d'un procédé à boues activées comme traitement complémentaire. Finalement, nous avons commencé à analyser le devenir d'antibiotiques ainsi que des gènes de résistance à ceux-ci au sein du traitement thermophile.

\* \* \* \* \*

#### **Optimisation d'un bioprocédé de dénitrification d'un système aquicole en circuit fermé.**

#### **Développement d'un traitement biologique de bassin d'eaux en circuit fermé pour l'enlèvement du phosphate**

Durant la période couverte par le présent rapport, le projet « dénitrification » a pris fin. Le projet « déphosphatation », qui a commencé, est une suite de celui-ci. Ce dernier vise le développement d'un traitement biologique de dénitrification et de déphosphatation applicable aux piscicultures (voir la section du Dr Richard Villemur, responsable du projet, pour une description complète). Dans ce contexte, j'ai participé à la conception du nouveau banc d'essai et à l'élaboration des stratégies d'opération. J'ai aussi préparé un sous-projet sur le suivi du devenir de pathogènes dans le bioprocédé de traitement.

\* \* \* \* \*

**Patrick LABONTÉ**

#### **Étude sur la réplication du virus de l'hépatite C**

Le virus de l'hépatite C (VHC), présent chez 3% de la population mondiale, est le principal agent étiologique des cancers du foie en Amérique du Nord. Aucune lignée cellulaire ni modèle animal simple et efficace ne supporte la réplication du VHC. En effet, malgré la réplication d'ARN viraux chez la cellule, ceux-ci ne produisent pas de particules virales.

\* \* \* \* \*

#### **Caractérisation du complexe de réplication**

Comme pour tout virus, la réplication du génome viral est essentielle au maintien du virus dans l'organisme. La réplication du génome du VHC se fait grâce à un complexe de réplication situé sur la surface de vésicules membranaires. La composition des protéines virales et cellulaires impliquées dans la formation du complexe de réplication est

encore mal connue. L'un de mes projets de recherche porte sur l'identification et la caractérisation des protéines virales et cellulaires faisant parties du complexe de réplication. En effet, chez la plupart des virus, la localisation intracellulaire du complexe de réplication est causée par des interactions entre les protéines virales et cellulaires. Puisque la polymérase du virus (NS5B) est la constituante majeure du complexe de réplication, nous voulons identifier les protéines cellulaires interagissant avec la NS5B qui peuvent affecter la localisation et/ou l'activité enzymatique du complexe de réplication. Nous avons récemment identifié une protéine cellulaire interagissant spécifiquement avec la NS5B. Nous travaillons présentement afin d'évaluer l'effet de cette interaction sur le complexe de réplication.

\* \* \* \* \*

#### Réplication de mini-génomés du virus chez l'animal

Collaborateur interne : Dr Alain Lamarre

En l'absence d'un modèle animal simple et efficace pour l'étude du virus, nous tentons présentement d'établir la réplication autonome de mini-génomés du virus de l'hépatite C à l'intérieur d'une lignée cellulaire d'origine hépatique humaine. Ces cellules pourront ensuite être utilisées afin de produire des tumeurs humaines chez la souris qui exprimeront les protéines du virus. Un tel modèle animal serait très utile pour la caractérisation d'inhibiteurs viraux et l'étude de l'immunité innée contre le VHC.

\* \* \* \* \*

**Monique LACROIX**

#### Évaluation des propriétés antioxydantes et antimicrobiennes d'un biofilm d'enrobage sur la viande de bœuf

Nous avons utilisé deux concepts connus, tels que l'application de traitements physiques et la fabrication de films à partir de solutions

protéiques, pour mettre au point des biofilms à base de caséine et de lactosérum. La nouveauté et la pertinence de ce projet résident sur la mise en évidence des effets des traitements physiques, thermiques ou chimiques appliqués à ces protéines, sur les mécanismes de réticulation de macromolécules en mélanges telles que les protéines, les polysaccharides et les polyols. Nous posons comme hypothèse, qu'un enrobage réticulé, permettrait 1) une diffusion lente et contrôlée des matières anti-oxydantes et antimicrobiennes naturelles présentes dans les épices et immobilisées dans les films, 2) de réduire la charge microbienne totale, d'améliorer la salubrité et de conserver la qualité nutritive de la viande de bœuf au cours de la mise en marché. Au cours des deux dernières années, nous avons étudié l'efficacité de différents composés naturels (extraits de plantes; acides organiques et bactéries lactiques) pour leurs propriétés anti-oxydantes et/ou antimicrobiennes sur différentes bactéries pathogènes tel que *Salmonella typhi*; *Escherichia Coli 0157H7* et *Staphylococcus aureus*. Quelques composés ont été sélectionnés pour leur efficacité à inhiber la croissance de ces bactéries dans la viande. Plus de 66 composés ont été sélectionnés afin de vérifier leur efficacité à inhiber la croissance de ces bactéries dans la viande. Des traitements combinés avec l'irradiation seront effectués pour l'étude de nouvelles applications. Nous avons développé de nouveaux films insolubles sur lesquels des huiles essentielles sélectionnées pour leur bon pouvoir antimicrobiens ont été immobilisées. Ces films antimicrobiens ont été étudiés sur de la viande et de la charcuterie pour leur efficacité à inhiber les bactéries *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Salmonella* et *Pseudomonas spp.*

\* \* \* \* \*

#### Utilisation des protéines alimentaires pour la mise au point de biofilms pour l'enrobage et l'emballage, de divers produits alimentaires et agricoles

Au cours des dernières années, les besoins de réduire le niveau de contamination de

l'environnement par les matériaux peu ou pas dégradables ont eu pour effet un intérêt croissant pour la mise au point d'emballages biodégradables et/ou comestibles. Sur une échelle mondiale, la proportion de déchets plastiques augmente de manière constante depuis une trentaine d'années et se situe actuellement à plus de 10% du poids total de déchets solide dans l'environnement. Selon Pandey (1999), plus de 25 millions de déchets plastiques s'accumulent dans l'environnement chaque année dans le monde. Au Canada, plus de 80% des emballages plastiques se retrouvent dans les décharges et uniquement 18% d'entre eux sont recyclables. Ces emballages constituent près de 30% des déchets solides municipaux, ce qui crée un véritable problème de pollution pour l'environnement (Ministère des approvisionnements et services Canada, 1992). Dans l'industrie alimentaire, les emballages non biodégradables laissent entier le problème de pollution de l'environnement. Nous pensons que les biomatériaux obtenus à partir de molécules d'origine naturelle (biopolymères), représentent une alternative technologique très actuelle et hautement intéressante. Ces matériaux peuvent remplir des fonctions d'emballage ou d'enrobage. Ces biopolymères pourraient également être utilisés comme revêtement à la surface des cartons d'emballage après certains traitements spécifiques. Au cours de la dernière année, un type d'emballage biodégradable a été mis au point et qui devrait être commercialisé au cours de l'année 2001. D'autres études sont en cours pour le développement d'un second type d'emballage. Des films pour application dans le domaine agricole sont également à l'étude. À ce jour, nous avons obtenu un film qui jusqu'ici montre une résistance à l'eau, le soleil et la pluie après plus de quatre mois à l'extérieur. Dans le domaine de l'enrobage, deux projets sont en cours pour la mise au point d'un enrobage résistant à l'eau et d'un enrobage imperméable aux composés hydrophobes.

\* \* \* \* \*

### **Étude des propriétés antimicrobiennes de bactéries probiotiques et mécanismes d'actions de leurs métabolites.**

L'émergence de plusieurs bactéries résistantes aux antibiotiques au niveau de la communauté, représente un sérieux problème de santé publique. Les bactéries pathogènes responsables de maladies alimentaires sont de plus en plus résistantes à de larges spectres d'antibiotiques pouvant être responsables d'épidémies et de l'augmentation du taux de mortalité mondial dû à des infections tel que *Salmonella* sp., *Campylobacter jejuni*, *Listeria monocytogenes* et *Escherichia coli*. Des efforts intensifs devront être déployés afin de trouver des méthodes alternatives pour contrôler les infections microbiennes. Parmi ces méthodes, on note l'utilisation de peptides antimicrobiens tels que les bactériocines. Nous avons isolé des bactériocines sur des probiotiques d'origine humaine et nous allons les caractériser.

Nous étudions également les propriétés immunostimulantes et la capacité de ces probiotiques à inhiber les bactéries pathogènes et vérifions leur survie et leur adhérence au niveau de l'intestin (ou de leurs dérivés). De plus, des méthodes d'encapsulations ont été mises au point et ont permis le dépôt d'un brevet et une publication a été soumise dans un journal renommé.

Le but à long terme de cette étude est de mettre au point de nouveaux types de yogourts et autres produits laitiers, tenant compte des propriétés immuno-stimulatrices et inhibiteur de pathogènes et de production de métabolites microbiens.

\* \* \* \* \*

### **Évaluation de la radiorésistance, de la radiosensibilisation et de la survie bactérienne: étude de mécanisme**

Le nombre de personnes touchées par les maladies alimentaires augmente également continuellement. L'irradiation est la seule technologie pouvant permettre la destruction de bactéries pathogènes dans la viande et les

produits carnés frais. Certaines constituants d'épices ont été identifiés comme ayant de bons pouvoirs antimicrobiens et peuvent de plus, contribuer à améliorer la saveur des aliments. L'addition de ces composés à certaines concentrations, avant un traitement d'irradiation, peut également améliorer la radiosensibilité des bactéries pathogènes, pouvant ainsi réduire la dose nécessaire pour les éliminer. Le but de ce travail de recherche est d'étudier les mécanismes d'actions de ces composés vis-à-vis la radiosensibilité et la radiorésistance bactérienne.

Ces travaux de recherche sont répartis en deux volets distincts. Le premier volet consiste à évaluer la radiosensibilisation bactérienne de bactéries pathogènes en présence de composés actifs au cours de l'irradiation gamma. Le but de ce projet est de réduire la dose d'irradiation nécessaire afin d'éliminer ces pathogènes dans différents aliments tel que la viande et le poulet. Nous avons sélectionné certains composés qui permettent de réduire la dose d'irradiation nécessaire à l'élimination de pathogènes. Ces travaux ont permis d'améliorer l'efficacité des traitements soit à la fois de réduire la dose d'irradiation mais aussi d'augmenter le temps de conservation de l'aliment.

Le deuxième volet consiste à évaluer le niveau de résistance bactérienne face au stress de l'irradiation. Des analyses d'ADN et de production de protéines de stress permettront d'évaluer le comportement de bactéries lui permettant de résister à ce traitement. Déjà une bactérie résistante a été isolée et identifiée. Des analyses physicochimiques et biochimiques ont été effectuées afin de déterminer le mécanisme d'action relié à la résistance bactérienne. Ces travaux ont été réalisés sur des végétaux sous différentes conditions d'irradiation.

Hypothèse: Le comportement des bactéries pathogènes après irradiation est influencé par plusieurs facteurs tel que le type de traitement et combinaison de traitements, la nature et la composition de l'aliment. La connaissance des modifications morphologiques, physiologiques et moléculaires que subissent les bactéries d'altération et pathogènes pendant l'irradiation en présence de différents antimicrobiens

naturels et sous différentes conditions atmosphériques permettra de mieux comprendre les mécanismes moléculaires reliés à la radiosensibilisation, la résistance et à l'efficacité des combinaisons de traitements. Nous pourrions également étudier les facteurs qui déclenchent l'entrée et la sortie de l'état de cellules viables mais non cultivables (CVNC).

Le but de ce programme de recherche est d'étudier la radiosensibilisation, la résistance et les modifications morphologiques, physiologiques et moléculaires chez les principales bactéries pathogènes retrouvées dans les aliments lorsque exposées à un traitement d'irradiation en présence d'agents antimicrobiens naturels sous différentes conditions d'entreposage.

Les objectifs de ce programme de recherche visent à: 1) Identifier des composantes métaboliques ou morphologiques impliquées dans les phénomènes de radiorésistance, de survie et de radiosensibilisation microbiennes en présence d'huiles essentielles et sous différentes conditions d'emballage dans deux aliments modèles (viande et carotte): 24 mois; 2) Étudier la nature des facteurs qui déclenchent ces phénomènes: 24 mois; 3) Évaluer des effets synergiques de combinaisons de traitements sur les qualités microbiologiques, physicochimiques, nutritionnelles et sensorielles, selon le produit étudié: 24 mois.

\* \* \* \* \*

**Jean-François LALIBERTÉ**

#### **Interaction entre les protéines du virus de la mosaïque du navet (TuMV) et les protéines de l'hôte**

Collaborateur externe: Dr Marc Fortin, Université McGill, Montréal

La VPg du virus de la mosaïque du navet (TuMV) interagit avec le facteur d'initiation de la traduction eIF4E. Cette protéine reconnaît la coiffe des ARNm et est un facteur clé dans la régulation de la traduction. Récemment, nous avons observé qu'une

infection par le TuMV avait un effet sur le profile d'expression des isomères de eIF4E. Nous avons trouvé que l'isomère eIF(iso)4E était exprimé autant dans les feuilles saines que celles infectées par le virus, alors que l'isomère eIF4E était détecté que dans les feuilles infectées. Des expériences de buvardage Northern ont indiqué que l'induction de eIF4E était sous régulation traductionnelle. Nous avons également fractionné les membranes cellulaires venant de feuilles saines ou infectées par centrifugation dans des gradients de sucrose. Les fractions ont ensuite été analysées par immunobuvardage avec des sérums dirigés contre les isomères de eIF4E ou VPgPro. Nous avons remarqué que eIF(iso)4E et 6KVPgPro, un précurseur de la VPg, se retrouvaient dans les mêmes fractions, suggérant que les deux protéines puissent interagir entre-elles *in planta*, et possiblement dans le complexe de réplication (le domaine 6K est un marqueur de la réplication). Nous avons également effectué des études de liaisons *in vitro* et nous avons noté que des interactions multiples étaient possibles entre la VPgPro, la réplicase virale, eIF(iso)4E, eIF(iso)4G et la poly(A) *binding protein* (PABP). Ces données indiquent donc que la traduction et la réplication du TuMV sont des événements étroitement reliés, et que l'ARN génomique du TuMV peut être circularisé, tout comme les ARNm cellulaires. Nous avons regardé si cette interaction pouvait aussi se passer avec d'autres virus. Notre hypothèse a été confirmée pour le *tomato ring spot virus*, mais avec une variante – c'est le domaine Pro qui interagit avec eIF(iso)4E. Ce travail a été fait en collaboration avec Hélène Sanfaçon du Pacific Agro-Food Research Centre.

\* \* \* \* \*

#### Développement d'un réplicon viral pour l'expression dans les plantes

Collaborateur externe: Dr Armand Séguin (Service canadien des forêts) appuyé par la compagnie Medicago Inc., Québec

L'objectif est de développer un vecteur d'expression viral pour la production de protéines d'intérêt médical dans les plantes.

Précisément, nous produirons une plante transgénique contenant dans son génome une copie ADN du génome du TuMV contenant également un gène d'intérêt. Cette copie sera sous contrôle d'un promoteur inductible. Lors de la croissance de la plante le virus sera silencieux, mais au moment opportun il y aura induction du promoteur et conséquemment production du virus. La réplication virale favorisera une amplification du gène d'intérêt et donc en bout de ligne une grande production de la protéine. Les constructions géniques sont pratiquement toutes faites et nous procédons actuellement à la production des plantes transgéniques.

\* \* \* \* \*

#### Génomique fonctionnelle du stress abiotique des cultures de blé et de canola

Collaborateurs externes: Dr Fathey Sarhan, coordonnateur et Mario Houde, Université du Québec à Montréal;

Drs Patrick Gullick et Luc Varin, Université Concordia, Montréal

Le projet *Génomique fonctionnelle du stress abiotique* réunit 28 équipes des Prairies, du Québec et de la Colombie-Britannique. Il a reçu une subvention de 19,5 millions de dollars de l'organisme Génome Canada. Au cours des prochaines années, les chercheurs tenteront de repérer dans le génome des plantes les séquences qui sont responsables de leur plus ou moins grande tolérance au stress induit par leur environnement. Le laboratoire de J.-F. Laliberté a la responsabilité d'établir une carte d'interactions entre les protéines impliquées dans la réponse au froid chez le blé. Cette carte sera faite en utilisant le système du double-hybride dans la levure.

\* \* \* \* \*

#### Enzymes and plants engineering to phytoremediate priority pollutants

Collaborateur interne: Dr Michel Sylvestre, coordonnateur

La phytoremédiation est une technologie qui utilise les plantes pour la dépollution des sols. Le but du projet est de produire des plantes

qui expriment des enzymes d'origine bactérienne pour la dégradation des biphenyles polychlorés, des trichloréthylènes et de mélange de benzène-toluène-éthylbenzène-xylène (BTEX). Les dioxygénases sont des enzymes capables de dégrader plusieurs classes de polluants. Ces enzymes seront introduites dans les plantes de tabac et nous regarderons la capacité des ces plantes à dégrader ces composés chimiques.

\* \* \* \* \*

**Alain LAMARRE**

### **Analyse des mécanismes de diversification et de maturation du répertoire de lymphocytes B antiviraux**

Les infections virales demeurent encore aujourd'hui une préoccupation mondiale majeure du point de vue de la santé humaine. La majorité des vaccins ayant une bonne capacité protectrice agissent par le biais d'une réponse antivirale humorale. Malheureusement, les mécanismes qui régissent le développement d'une réponse neutralisante efficace restent, encore à ce jour, mal connus. On assume généralement qu'une grande diversité du répertoire primaire des lymphocytes B est essentielle au développement d'une réponse neutralisante rapide et efficace contre un nombre important de pathogènes potentiels. Par contre, la contribution de cette diversité à la génération d'une réponse antivirale protectrice n'a jamais été évaluée expérimentalement de façon adéquate. Un nombre limité d'études sur les quelques modèles animaux permettant d'adresser ces questions ont commencé à fournir des bribes d'informations concernant les conditions requises à la génération d'anticorps neutralisants antiviraux. Celles-ci incluent des études sur le virus de l'influenza, le virus de la poliomyélite, le virus de la rage et le virus de la stomatite vésiculaire (VSV). Ces virus cytopathogènes induisent une production rapide et efficace d'anticorps neutralisants largement dépourvus de mutation somatique et sans besoin apparent de maturation de l'affinité. Au contraire, les virus non cytopathogènes comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH),

le virus de l'hépatite C ou le virus de la choriomeningite lymphocytaire (LCMV) n'induisent qu'une réponse neutralisante tardive et peu efficace. Les raisons d'une si grande différence dans la cinétique de production d'anticorps neutralisants entre les virus cytopathogènes et non-cytopathogènes sont encore mal connues. Nous proposons que les virus non-cytopathogènes établissant une infection chronique aient développé des mécanismes pour échapper à la reconnaissance par les anticorps du répertoire primaire et ainsi pouvoir persister chez leurs hôtes. Pour vérifier cette hypothèse notre programme de recherche vise à faire l'analyse du répertoire de lymphocytes B antiviraux à différents temps suivant l'infection de souris par le LCMV et de le comparer avec le répertoire spécifique du VSV. Pour faire l'échantillonnage du répertoire B spécifique du LCMV nous utilisons la technique du phage-display.

Le second volet majeur de ce projet de recherche vise à mettre en évidence le rôle de la diversité du répertoire primaire des lymphocytes B dans le développement d'une réponse antivirale protectrice. Pour réaliser cet objectif nous ferons l'analyse de la réponse antivirale neutralisante de souris ayant une diversité de leur répertoire primaire de lymphocyte B extrêmement réduite (QM et HC1) ou ayant l'incapacité de générer des mutations somatiques ou de faire de permutations isotypique (AID<sup>-/-</sup>). Nous avons démontré précédemment que les souris QM (quasi monoclonal) générées par l'insertion dirigée d'un segment VDJ d'un anticorps monoclonal spécifique au nitrophénol, peuvent diversifier leur répertoire primaire suffisamment pour produire une réponse antivirale protectrice en faisant appel à des réarrangements secondaires au niveau du transgène. Nous proposons maintenant d'étendre ces études vers une caractérisation plus approfondie des mécanismes moléculaires et des cibles cellulaires de ces réarrangements secondaires. De plus, l'étude de la réponse antivirale protectrice de souris ne possédant qu'une seule région variable fonctionnelle de la chaîne lourde mais conservant la possibilité de générer une diversité complète au niveau de la troisième

région hypervariable (souris HC1) permettra de tester directement le rôle de la diversité du répertoire primaire des lymphocytes B dans la protection contre les virus. Finalement, la contribution de la capacité à introduire des mutations somatiques dans les gènes d'immunoglobulines pourra être directement évalué chez les souris AID<sup>-/-</sup> qui ne peuvent ni générer d'hypermutations ni faire de permutation isotypique. Notre programme de recherche pourra permettre une meilleure compréhension des paramètres qui régissent la génération d'une réponse antivirale protectrice rapide et efficace et ainsi potentiellement aider à la conception de meilleures stratégies de vaccinations contre des virus d'importance clinique.

\* \* \* \* \*

#### **Étude de l'initiation de la réponse immunitaire spécifique au virus de l'hépatite C**

Collaborateurs externes: Dr Naglaa Shoukry, Université de Montréal;  
Dr Michel J. Tremblay, Centre de Recherche en Infectiologie du CHUL;  
Dre Chantale Giguère, Hôpital Sainte-Justine

Le virus de l'hépatite C cause une infection aiguë et chronique du foie. Plus de 170 millions de personnes sont infectées par le virus à travers le monde et la plupart de ces infections sont asymptomatiques et vont persister pour toute la vie du patient. Cependant, entre 10 et 30 % des individus atteints vont contrôler l'infection et éliminer complètement le virus. Les facteurs impliqués dans le contrôle de l'infection chez ces patients sont encore mal connus. Cette étude vise à mieux comprendre le rôle des anticorps naturels dans l'élimination du virus et l'initiation de la réponse immunitaire pendant la phase aiguë de la maladie. La réponse immunitaire humorale et cellulaire spécifique au VHC sera évaluée à l'aide d'un nouveau système de culture de fragments d'amygdales *ex vivo*. Ce système présente l'avantage de préserver l'architecture cellulaire de cet organe lymphoïde secondaire conservant ainsi sa capacité d'orchestrer les réponses immunitaires. Tous les effecteurs de l'immunité allant de la génération de

lymphocytes B et T spécifiques à la production d'anticorps, de cytokines et de chimiokines peuvent être étudié à l'aide de ce système. Ce programme de recherche pourra éventuellement permettre une meilleure compréhension des mécanismes de protection contre le VHC pour ainsi développer de nouvelles stratégies de vaccination ou de traitement.

\* \* \* \* \*

#### **Évaluation du potentiel vaccinal de pseudoparticules du virus de la mosaïque de la papaye exprimant des épitopes étrangers**

Collaborateur externe: Dr Denis Leclerc, Centre de Recherche en Infectiologie du CHUL

Les pseudoparticules virales sont reconnus comme étant capables d'induire une forte réponse humorale et, dans certains cas, cellulaire protectrice et de longue durée en absence d'adjuvant. Des études préliminaires menées sur des pseudoparticules du virus de la mosaïque de la papaye (PapMV) laisse croire que ce pseudovirus de plante pourrait être utilisé comme vecteur de vaccination capable de présenter des épitopes étrangers provenant d'autres virus au système immunitaire. Afin d'apporter une preuve de principe de l'efficacité de ces pseudoparticules comme vecteur de vaccination capable d'induire une réponse cellulaire et humorale protectrice, des pseudoparticules de PapMV portant l'épitope gp33 de la glycoprotéine de surface du virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV) ont été produites pour analyser la réponse cellulaire (PapMV-gp33). Pour l'analyse de la réponse humorale, des pseudoparticules de PapMV portant l'épitope du peptide A de la protéine de surface S du virus MHV-A59 ont été produites (PapMV-MHV-A59). Ces travaux de recherche permettront de mieux définir les caractéristiques et la cinétique de la réponse immunitaire induite par les vaccins à base de PapMV et ainsi aider à l'élaboration d'une nouvelle plate-forme de vaccination efficace dans la lutte contre divers microorganismes ou virus d'intérêt.

\* \* \* \* \*

**Suzanne LEMIEUX**

### Les récepteurs de la famille Ly49

Notre laboratoire s'intéresse depuis plusieurs années à la caractérisation des récepteurs Ly49, une famille de molécules qui assure la régulation des propriétés fonctionnelles des cellules NK et de certaines sous-populations de lymphocytes T. Chez la souris, ces récepteurs sont codés par des gènes groupés dans la portion distale du chromosome 6, dans une région appelée « le complexe des gènes NK ». Le gène qui code le récepteur Ly49B est le seul qui se situe à l'extérieur du groupe Ly49, beaucoup plus loin sur le même chromosome. Alors qu'une forte homologie caractérise l'ensemble des autres récepteurs Ly49, Ly49B se distingue sensiblement des autres membres de la famille. C'est peut-être la raison pour laquelle aucun des anticorps Ly49 produits à ce jour ne se lie à ce récepteur. En conséquence, malgré le fait que ce récepteur ait été le 2<sup>e</sup> dont l'ADN complémentaire a été séquencé, on ne sait toujours rien des cellules qui l'expriment, du ou des ligands auxquels il peut se lier et du rôle fonctionnel qu'il peut jouer. Cependant, la séquence prédite en acides aminés du récepteur Ly49B laisse croire qu'il s'agirait d'un récepteur d'inhibition. Suite à des analyses par RT-PCR à partir d'extraits provenant de cellules NK individuelles, des auteurs ont conclu que le taux de cellules NK exprimant ce récepteur était inférieur à 2 %. Alors que tous les récepteurs Ly49 caractérisés jusqu'à maintenant se lient à des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité ou à des molécules apparentées, l'identité du ou des ligands du récepteur Ly49B est toujours inconnue.

Intriguée par les particularités de ce récepteur, notre équipe a décidé d'axer ses travaux sur sa caractérisation. À cet effet, nous avons réussi à produire un anticorps monoclonal qui se lie à Ly49B mais qui ne réagit pas avec les autres récepteurs Ly49 présents sur les cellules NK. Ce réactif nous a permis d'établir que ce récepteur était exprimé non pas sur les cellules NK mais bien sur des cellules de la lignée myéloïde incluant les macrophages et les

polynucléaires neutrophiles. Utilisant une lignée de macrophages, nous avons pu observer que l'expression du récepteur Ly49B était fortement modulée à la hausse lorsque les cellules étaient activées via des récepteurs utilisant différentes voies de signalisation. L'augmentation de l'expression du récepteur Ly49B pourrait accroître sa disponibilité en situation où son activité régulatrice est requise. Nous avons établi qu'en conditions appropriées, il y avait phosphorylation sur tyrosine du motif inhibiteur (ITIM) de sa portion cytoplasmique et que le récepteur phosphorylé était capable de recruter la phosphatase intracellulaire SHP-1. Ces observations confirment l'activité fonctionnelle du récepteur Ly49B en tant que récepteur inhibiteur. La suite de nos travaux portera notamment sur la recherche du ou des ligands de ce récepteur et sur l'identification des fonctions cellulaires affectées lors de son engagement.

\* \* \* \* \*

**François LÉPINE**

### Étude de la résistance aux parabènes de souches d'*Enterobacter*

Collaborateur externe: Dr Claude Bollet, Université de la Méditerranée, Marseille

Les parabènes sont des agents antimicrobiens très utilisés dans les industries pharmaceutiques, alimentaires et cosmétiques. Il y a relativement peu d'exemples dans la littérature de bactéries qui résistent à ces composés aux concentrations normalement utilisées. Cependant plusieurs compagnies ont eu des problèmes de contamination bactérienne dans des produits contenant des parabènes, causant des pertes économiques importantes. Une bactérie *E. Cloacae* isolée de tels produits contaminés a démontré la capacité d'hydrolyser les parabènes. Le projet consiste à isoler et à caractériser l'enzyme responsable de cette dégradation et le gène qui en contrôle l'expression.

\* \* \* \* \*

### Études des rhamnolipides de *Pseudomonas aeruginosa*

Collaborateur interne: Dr Richard Villemur

*Pseudomonas aeruginosa* est reconnu pour sa capacité de sécréter des rhamnolipides. Ces composés sont des biosurfactants biodégradables qui trouvent de nombreuses applications industrielles. Ces composés sont produits sous forme de mélanges complexes comprenant des acides gras hydroxylés en position 3 couplés entre eux et couplés à des rhamnoses. L'analyse de ces mélanges par les méthodes classiques ne fournit que peu d'information sur la nature et les proportions de ces composés dans le mélange. En utilisant la spectrométrie de masse nous pouvons analyser et quantifier de façon rapide ces composés dans des cultures bactériennes. Les données obtenues servent également à mieux comprendre les voies de synthèse de ces composés.

\* \* \* \* \*

### Étude du « quorum sensing » chez *Pseudomonas aeruginosa*

Collaborateurs externes: Dr L.G. Rahme, Massachusetts General Hospital, Boston, USA  
Collaborateur interne: Dr Eric Déziel

*Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie pathogène opportuniste qui infecte les personnes immunologiquement déprimées, les grands brûlés et les personnes atteintes de fibrose kystique. Cette bactérie sécrète une série de facteurs de virulence responsables de la pathogénicité de la bactérie. Plusieurs de ces facteurs de virulences sont contrôlés par un phénomène de « quorum sensing » par lequel les bactéries évaluent la densité cellulaire et, passé un certain seuil, commencent à sécréter les facteurs de virulence. Le « quorum sensing » est médié par plusieurs composés, notamment par des quinolones diversement substituées. Le projet porte sur la caractérisation de ces produits par spectrométrie de masse.

\* \* \* \* \*

### Analyse de la toxine Stb d'*Escherichia coli*

Collaborateur externe: Dr Daniel Dubreuil, Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal, St-Hyacinthe

Certaines souches d'*Escherichia coli* sont reconnues pour contaminer les porcs et causent des pathologies comme des diarrhées massives qui sont souvent fatales chez les jeunes animaux. Le travail consiste à analyser la structure de la toxine responsable de cette pathologie. Ces travaux sont effectués par spectrométrie de masse à partir d'une toxine recombinante.

\* \* \* \* \*

**Abderrazzak MERZOUKI**

### Thérapie génique

Depuis 30 ans, de plus en plus d'affections sont décrites comme ayant un "support" moléculaire ou génétique: cancers, maladies héréditaires, maladies dégénératives, infections virales (VIH-1, HCV). La thérapie génique a pour objectif de traiter les maladies génétiques en corrigeant les altérations génétiques par un apport exogène de séquences réparatrices.

La thérapie génique qui nous intéresse revêt l'aspect de la transgénèse *in vivo* par transfection de gènes codant des protéines d'intérêt médical en utilisant comme vecteurs l'adénovirus-5 et ADN plasmidique. Notre programme de recherche vise à mettre au point et à caractériser différents systèmes viraux et non-viraux de transfert de gènes et à identifier la bonne adéquation du trio transgène – vecteur – organes /cellules cibles. Ce programme de recherche comprend également la mise au point et l'application de méthodologies pour l'étude des paramètres d'efficacité des traitements associés aux approches de thérapie génique chez les humains, utilisant l'adénovirus Ad5-CMV-p53 et l'ADN recombinant. Dans le cas de l'utilisation de l'Ad5-CMV-p53, nous évaluons l'efficacité du traitement génique (sérologie, immunohistochimie et biologie

moléculaire) chez les patients souffrant du cancer de la tête et du cou, du cancer colorectal et du cancer des poumons (phase clinique II et III). Dans le cas de l'ADN recombinant exprimant le FGF-1, nous évaluons l'efficacité d'un traitement génique (maladies cardio-vasculaires) chez les patients souffrant d'occlusion sévère des artères périphériques (ischémie).

Le second volet de notre programme de recherche vise à développer une thérapie génique utilisant la molécule GLP-1, pour le traitement du diabète type 2. Le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) est une hormone intestinale insulino-trope qui possède un potentiel dans le traitement du diabète de type 2. Le GLP-1 stimule la sécrétion de l'insuline et inhibe la sécrétion du glucagon. Les injections intraveineuses de GLP-1 permettent la normalisation des concentrations de glucose chez les diabétiques de type 2. Par contre, le GLP-1 doit être administré de façon continue à cause de l'inactivation rapide de ce dernier par les dipeptidyl peptidases IV. Des vecteurs d'expression eucaryotes de type pCOR mis au point permettront la synthèse et le largage continu du GLP-1 à l'intérieur même d'un organisme modèle menant ainsi la régulation de la concentration de glucose dans le plasma. De plus, par l'utilisation de l'ARN d'interférence, nous envisageons de contrôler l'expression de certains gènes, tel que la leptine et l'amylase qui pourraient jouer un rôle dans l'aggravation des troubles liés à la sécrétion de l'insuline.

L'ARN d'interférence (ARNi) est à la base du principe par lequel l'introduction d'un ARN double brin (ARNdb) dans les cellules cause la dégradation de l'ARNm complémentaire du gène cible. Dans la cellule, les RNAdb sont clivés en ARNidb de 21-25 nucléotides par la ribonucléase Dicer. Les ARNi et des protéines forment le complexe RISC qui une fois activé se lie au transcrit complémentaire par une interaction entre les brins ARNi et l'ARNm. Cette liaison permet de cliver l'ARNm, de dégrader ce ARNm et de faire taire ainsi le gène cible.

\* \* \* \* \*

### Rolf MOROSOLI

#### Étude du système SEC de sécrétion des protéines chez *Streptomyces lividans*

Le rôle des composantes du système Sec de sécrétion des protéines est assez bien documenté, mais des facteurs qui agissent indirectement sur la production des protéines commencent graduellement à être identifiés. Parmi ces facteurs, les protéases jouent un rôle important dans la production des protéines non seulement au niveau de la dégradation mais aussi comme chaperonnes. La xylanase A de *Streptomyces lividans* est sécrétée par le système de sécrétion Sec et elle a servi de protéine modèle. Nous disposons de trois mutants de protéases que nous avons analysés en relation avec la production de xylanase A. Chez les trois mutants la production d'enzyme a été réduite, mais cependant ni le niveau de traduction, ni la vitesse de sécrétion ont été affectées. Il semblerait que ces trois protéases jouent un rôle pleiotropique dans la cellule et que la diminution de la production soit attribuable à un effet sur un facteur qui affecte indirectement la production d'enzyme. Dans les mutants des chaperonnes GroeL et Hsp18 qui sont des protéines « heat shock » la production d'enzyme n'est pas affectée indiquant que ces deux chaperonnes ne sont pas impliquées dans le système de sécrétion Sec. Deux souches hyperproductrices de chaperonnes (Peptidyl Prolyl cis/trans Isomerase) ont été testées et elles réduisent drastiquement la production d'enzyme. Il se peut que la surexpression cytoplasmique de ces deux chaperonnes soit en cause, malheureusement nous n'avons pas pu obtenir les mutants de ces deux chaperonnes pour mesurer leur effet sur la production de xylanase A. L'interruption de ces deux gènes est en cours de réalisation.

\* \* \* \* \*

**Étude du système de sécrétion des protéines chez *Streptomyces lividans*. (système TAT)**

Collaborateur externe: Compagnie Cangene, Mississauga, Ontario

En plus du système de sécrétion (SEC) généralement bien caractérisé chez les bactéries et qui concerne la sécrétion de protéines qui n'ont pas encore atteint leur repliement final, il en existe un autre appelé TAT, découvert tout récemment (système de translocation dirigé par deux résidus arginine consécutifs) qui assure la sécrétion des protéines déjà repliées dans le cytoplasme et qui contiennent généralement un cofacteur nécessaire à leur activité biologique. *S. lividans* curieusement sécrète trois xylanases (A 45 kDa, B 30 kDa et C 22 kDa). Tandis que les xylanases A et B sont sécrétées par le système Sec, la xylanase C l'est exclusivement par le système TAT. Le peptide signal de la xylanase C contient la séquence consensus S/TRRXFLK typique des peptides signaux Tat. Un vecteur d'expression/sécrétion a été construit en utilisant le peptide signal de la xylanase C permettant de produire des protéines homologues et hétérologues qui doivent avoir leur conformation finale avant d'être sécrétées par le système TAT. Pour augmenter la sécrétion de la xylanase B sachant qu'elle pouvait être sécrétée aussi bien par les systèmes Sec et Tat, le gène de la xylanase B a été fusionné à une séquence signal Tat et Sec respectivement pour former un opéron bis-cistronique. Cette souche était capable de doubler la production d'enzyme en utilisant sans interférence les deux systèmes de sécrétion simultanément.

\*\*\*\*\*

**Étude des enzymes pour l'hydrolyse du chitosane par évolution dirigée *in vitro* et expression *in vivo***

Collaborateur externe: Dr Richard Brzezinski, Université de Sherbrooke

Ce projet consiste à améliorer non seulement l'activité spécifique de la chitosanase, mais aussi ses propriétés physico-chimiques (pH, thermostabilité) et son mode d'hydrolyse du substrat. La méthode consiste à mélanger des

gènes de chitosanase provenant de divers micro-organismes et de reconstituer une chitosanase active ayant les propriétés recherchées. D'autre part nous allons améliorer la production de chitosanase en utilisant le système Sec et Tat de sécrétion de *S. lividans* mis au point précédemment puisque cet enzyme est capable d'être sécrétée par les deux systèmes de sécrétion.

\*\*\*\*\*

**Belinda NICOLAU**

(depuis juin 2005)

**Étude multi-centrique internationale de l'étiologie du cancer des voies aéro-digestives supérieures considérant l'ensemble des facteurs environnementaux et sociaux au cours de la vie: HeNCe life study**

Collaborateurs externes: Drs Paul Allison, Eduardo Franco et Jennifer O'Loughlin, Université McGill;

Dr François Coutlée, Université de Montréal;  
Dr Nicolas Schlecht, Albert Einstein College of Medicine New York, USA

Drs Amanda Sacker, Aubrey Sheiham, University College London, England;

Dr Gerry Humphris, University of St Andrews, Scotland;

Dr Gopalakrishnan Netuveli, Imperial College, London, England, UK;

Dr Ratilal Lalloo, University of West Cape;

Dr Mariana Villarroel Dorrego, Universidade Central de Venezuela;

Dr Batoul Shariati, University of Tehran;

Dr Luiz Paulo Kowalski, Fundação Antonio Prudente Hospital do Cancer;

Dre Maria Paula Curado, Cancer Registry-Goias;

Dr Ipe Varghese, Government Dental College of Kerala

C'est une étude internationale visant à mieux comprendre l'étiologie du cancer des voies aéro-digestives supérieures en utilisant l'approche "life-course". Malgré l'amélioration des méthodes de diagnostic, la prévalence mondiale du cancer des voies aéro-digestives supérieures est en croissance. De plus, les disparités observées dans la

distribution géographique de cette maladie ne corrélaient pas avec les facteurs de risques au plan régional. La consommation d'alcool et de tabac explique environ 75% des causes des cancers des voies aéro-digestives supérieures mais d'importantes questions demeurent sur la nature des facteurs menant à des habitudes de consommation excessive d'alcool et de tabac, et leur interaction avec les composantes biologiques et environnementales associées au diagnostic de ces cancers. Dépasser par la recherche le niveau de compréhension actuelle des déterminants des cancers des voies aéro-digestives supérieures implique une mesure valide de facteurs étiologiques reconnus, effectuée à différentes périodes de leur vie chez des sujets provenant de multiples cultures. Pour y parvenir, j'ai mis sur pied une très vaste étude cas-témoins impliquant des hôpitaux de sept pays – the HeNCe Life study – projetant de comparer 3000 cas de cancers des voies aéro-digestives supérieures et 3000 sujets témoins sur la base de mesures biologiques, sociales et psychosociales. L'analyse de ces données s'effectuera dans le cadre des derniers développements de l'approche "life course", avec comme objectif de déterminer la part relative des effets de la durée d'exposition et du moment d'apparition de facteurs de vie spécifiques dans l'histoire des sujets, tout en tenant compte de leur contexte de vie sociale et culturelle.

\* \* \* \* \*

**Étude familiale sur la prévention des maladies cardiovasculaires et du diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent: Évaluation de la santé buccale**

Collaborateurs externes: Dre Marie Lambert, Université de Montréal;  
Drs Angelo Trembley et Christian Caron, Université Laval;  
Drs Simon Tran, Jocelyne Feine, Jennifer O'Loughlin, Université McGill

Le second projet de mon programme de recherche porte sur les liens existants entre les maladies chroniques de la bouche (MCB) et l'obésité chez les enfants. De plus en plus d'études démontrent que ces deux réalités cliniques sont fréquemment associées. L'excès

de tissus adipeux jouerait, par ses effets négatifs sur les paramètres du métabolisme et du système immunitaire, un rôle dans l'étiologie des MCB. L'obésité et les MCB partagent également plusieurs déterminants ou prédicteurs précoces (ex. taille fœtale) ainsi que des facteurs de prédisposition sociale (ex. diète). Comprendre les interactions en cause dans le processus d'apparition de ces pathologies chez les enfants demeure à faire. L'étude que je propose vient s'insérer dans le cadre plus vaste d'une importante recherche longitudinale québécoise, nommée "Quebec Adipose and Lifestyle Investigation in Youth" (Quality cohort), qui effectuera le suivi de 800 enfants, évalués à tous les deux ans depuis l'âge 8-10 ans jusqu'à 19-20 ans, à l'aide d'une batterie de mesures biologiques et de questionnaires. Dans cette étude multidisciplinaire, je serai responsable du volet santé buccale, qui introduit des mesures cliniques de santé orale ainsi que des questionnaires parents/enfants sur les habitudes d'hygiène buccale. Mon objectif principal est de clarifier les liens longitudinaux existants entre les maladies chroniques de la bouche et l'obésité chez les enfants. Ces deux projets sont déjà partiellement subventionnés et représentent des avancées méthodologiques intéressantes. À long terme, ils permettront une meilleure connaissance des déterminants comportementaux et sociaux précoces de ces maladies chroniques et ainsi serviront à évaluer les facteurs de risques ou de protection, et la période critique d'intervention que devraient cibler les mesures de promotion en santé publique.

\* \* \* \* \*

**Marie-Élise PARENT**

**Facteurs professionnels et mode de vie dans l'étiologie du cancer de la prostate - Établissement d'une plate-forme pour étudier les biomarqueurs de susceptibilité**

Collaborateurs externes: Dr Jack Siemiatycki, Université de Montréal;

Drs Mark Goldberg, Eduardo Franco et Armen Aprikian, Université McGill, Montréal;

Dr Kristan Aronson, Université Queen's, Kingston;

Drs Fred Saad et Pierre Karakiewicz, CHUM, Montréal;

Dr Ann Hsing, National Institutes of Health, Bethesda, USA;

Dr Christine Friedenreich, Alberta Cancer Board

Le cancer de la prostate demeure le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes au Canada. Chaque année, près de 17,000 canadiens sont diagnostiqués d'un tel cancer et plus 4,000 en décèdent. Bien que la survie suite à ce cancer soit favorable, plusieurs patients devront faire face, suite à son diagnostic ou à son traitement, à des effets indésirables affectant sérieusement leur qualité de vie, notamment l'impotence permanente, l'incontinence urinaire, etc. Il est donc impératif d'identifier des moyens pour prévenir ce cancer, ce qui repose sur l'identification des facteurs de risque. En dépit des efforts déployés, les seuls facteurs de risque clairement identifiés jusqu'ici sont l'âge, une histoire familiale positive de ce cancer, et l'appartenance ethnique. Les distributions temporelles et géographiques dans l'incidence de ce cancer suggèrent que son étiologie relève d'influences environnementales. Aussi les expositions environnementales, telles que celles présentes dans l'environnement de travail ou autre, et les facteurs rattachés au mode de vie représentent-ils des facteurs de risque potentiels qui doivent faire l'objet de recherches. De plus, l'étude du rôle des facteurs génétiques et des interactions gènes-environnement est à l'avant-garde de la recherche visant à identifier les facteurs de risque de cette forme de cancer. Dans le cadre

d'une étude cas-témoins montréalaise, nous interrogerons sous peu 1,500 cas incidents de cancer de la prostate et 1,500 témoins de la population générale. L'histoire professionnelle sera obtenue afin d'évaluer le rôle de 100 substances chimiques professionnelles, incluant plusieurs modulateurs hormonaux. De plus, des informations seront recueillies sur des facteurs rattachés au mode de vie, i.e., l'activité physique (récréative, résidentielle et professionnelle), les habitudes sexuelles, l'obésité, la calvitie, les habitudes tabagiques et de consommation d'alcool. Des cellules buccales seront échantillonnées afin d'évaluer le rôle de polymorphismes génétiques (principalement impliqués dans le métabolisme des substances cancérigènes et dans le métabolisme hormonal), qui peuvent moduler le risque de développer le cancer de la prostate.

\* \* \* \* \*

**Étude cas-témoins de la relation entre l'utilisation de téléphones cellulaires et les risques de tumeurs du cerveau, de la grande parotide et du nerf acoustique : composante montréalaise d'une étude internationale**

Collaborateurs externes: Dr Jack Siemiatycki, Université de Montréal;

Dr Daniel Krewski, Université d'Ottawa;

Dr Mary McBride, British Columbia Cancer Board;

Dr Elizabeth Cardis, Centre International de recherche sur le cancer, Lyon, France

Les téléphones cellulaires émettent des radiofréquences à faibles doses. Le combiné téléphonique étant maintenu à l'oreille, il est possible que ces radiations (mesurables dans une région d'environ 2.5 cm<sup>2</sup> à l'intérieur de la tête, à proximité du combiné) puissent augmenter les risques de tumeurs du cerveau, de la grande parotide et du nerf acoustique. Jusqu'ici peu d'études épidémiologiques ont été menées pour tester ces hypothèses. L'introduction des cellulaires sur le marché étant relativement récente (début des années 1990), les études antérieures, qui ont été menées entre 1994 et 1998, ne permettent pas d'évaluer le risque potentiel associé à une

utilisation prolongée et ne permettent pas de tenir compte d'une période de latence suffisamment longue. De plus, elles n'ont été menées sur groupes de sujets relativement restreints. Enfin, elles ne permettent pas d'évaluer les risques chez les nouveaux "grands utilisateurs" et ne tiennent pas compte des récents changements technologiques. Pour pallier ces lacunes, une étude cas-témoins multicentrique faisant appel à la participation d'environ 18,000 sujets à travers 13 pays est coordonnée par le Centre international de recherche sur le cancer (France), un organisme parrainé par l'Organisation mondiale de la santé.

Dans le cadre de la composante montréalaise de cette étude, tous les nouveaux cas atteints des trois formes de tumeurs précitées seront identifiés à travers le Grand Montréal sur une période de deux ans et invités à compléter un questionnaire administré par une intervieweuse. Nous procédons maintenant à la collecte des données. Il est à prévoir que les résultats de cette étude, la plus vaste sur le sujet, auront un impact important étant donné l'intérêt marqué du public pour la question. L'utilisation de cellulaires étant en croissance fulgurante à travers le monde, il est impératif de s'assurer le plus tôt possible, par le biais d'études solides, que ces appareils ne résulteront pas en un problème de santé publique majeur.

\* \* \* \* \*

#### **Étude cas-témoins de la relation entre les expositions professionnelles et le cancer du poumon**

Responsable: Dr Jack Siemiatycki, Université de Montréal

Collaborateur externe: Dr Bruce W. Case, Université McGill, Montréal

Cette étude vise à évaluer le rôle de 300 agents chimiques que l'on peut retrouver dans l'environnement de travail dans l'étiologie du cancer du poumon. Environ 1200 patients nouvellement atteints de cette forme de cancer et 1200 témoins de la population générale ont été interrogés afin d'obtenir une description détaillée de leur histoire professionnelle, des

tâches qu'ils ont effectuées, des procédés et des produits chimiques qu'ils ont utilisés. Suivant une approche méthodologique développée par notre groupe et qui est maintenant reconnue comme la méthode de référence pour ce genre d'études, une équipe de chimistes industriels du Centre a révisé l'histoire professionnelle et inféré l'exposition possible aux différents agents chimiques. Bien que certaines substances chimiques (ex. amiante, arsenic, chrome hexavalent, etc.) soient reconnues comme cancérigènes pulmonaires, plusieurs autres sont soupçonnées de l'être et leur rôle doit être précisé. Il est aussi fort probable qu'un grand nombre d'agents chimiques encore méconnus augmentent le risque de développer un cancer du poumon. Il est important d'identifier les agents professionnels cancérigènes afin d'établir des mesures préventives chez les travailleurs. Toutefois, la portée de cette étude excède largement le contexte professionnel des individus. En effet, l'environnement professionnel représente l'un des meilleurs milieux pour étudier le rôle des agents chimiques puisque les niveaux d'exposition y sont habituellement plus élevés que dans l'environnement général, et donc plus facilement mesurables, et que la plupart des agents chimiques professionnels se retrouvent éventuellement dans l'environnement général. Les analyses statistiques sont en cours.

\* \* \* \* \*

#### **Étude cas-témoins de la relation entre les expositions environnementales et professionnelles et le cancer du sein**

Responsable: Dr Mark Goldberg, Université McGill

Collaborateurs externes: Dre France Labrèche  
Département de santé publique de Montréal;  
Drs Jack Siemiatycki et Michel Gérin,  
Université de Montréal;

Dr Richard Margolese, Hôpital Royal  
Victoria, Montréal;

Dr Rick Stevens, Université de Washington,  
USA

Cette étude applique la même approche méthodologique pour l'évaluation des expositions professionnelles que celle décrite

précédemment pour le cancer du poumon, mais cette fois à l'étude du rôle des agents chimiques professionnels dans le développement du cancer du sein. Une attention particulière est accordée à l'évaluation du rôle de l'exposition aux solvants dans l'étiologie de ce cancer. Les analyses statistiques sont en cours.

\* \* \* \* \*

**Étude de l'association entre le contenu tissulaire de particules inorganiques relevé lors d'autopsies et le cancer du poumon et le mésothéliome**

Responsable: Dr Bruce W. Case, Université McGill, Montréal

Collaborateur externe: Dr Jack Siemiatycki, Université de Montréal

La validité de l'évaluation des expositions à l'amiante joue un rôle crucial lors d'études visant à définir le risque de cancer du poumon et de mésothéliome associé à l'exposition à cette substance. Puisque les particules d'amiante inhalées s'accumulent dans le tissu pulmonaire, le contenu pulmonaire en fibres représente un excellent marqueur des expositions antérieures à l'amiante. Par conséquent, en comparant le contenu pulmonaire en fibres d'amiante lors d'autopsies avec le niveau d'exposition attribué par notre équipe de chimistes industriels à partir de l'histoire professionnelle des individus, il nous est possible de valider notre approche de l'évaluation de l'exposition à l'amiante et de développer des modèles prédictifs du type de fibres auxquels différents groupes de travailleurs sont exposés. Cette étude implique des collaborations avec le Dr Bruce Case, un pathologiste spécialiste du cancer du poumon et du mésothéliome qui, dans le cadre d'autopsies, est en mesure de faire le relevé du contenu en fibres, et notre équipe de chercheurs qui se base exclusivement sur l'histoire professionnelle pour fins d'inférence des expositions professionnelles antérieures. L'analyse statistique des données et le développement des modèles prédictifs visant à augmenter la validité de notre approche d'évaluation des expositions sont en cours.

\* \* \* \* \*

**Pierre PAYMENT**

**Évaluation et contrôle de la qualité virologique des eaux souterraines**

Contrairement à ce que l'on croyait, les nappes d'eau souterraines seraient fréquemment contaminées par des micro-organismes pathogènes et principalement par les virus entériques humains. Les études ont suggéré que malgré cette absence d'indice de pollution, la présence de virus entériques humains puisse être soupçonnée lorsque que d'autres indices étaient utilisés. Les virus pouvant survivre pendant plusieurs mois dans des eaux souterraines, il n'est pas surprenant que l'on puisse les retrouver dans les eaux souterraines. Les paramètres bactériologiques proposés aux États-Unis et plus récemment au Québec comme indice de pollution fécale ou pour faire l'évaluation de la vulnérabilité des eaux souterraines sont: *Escherichia coli*, les entérocoques et les coliphages somatiques et coliphages mâle-spécifiques (F-ARN). Ainsi, le règlement sur l'eau potable mentionne ces quatre types de microorganismes, les trois premiers comme indicateur de contamination fécale et les coliphages somatiques comme indicateur de vulnérabilité. L'objectif de notre projet de recherche est la détermination de la qualité microbiologique des eaux souterraines utilisées comme source d'approvisionnement en eau potable par l'acquisition de données sur la nature et le niveau de contamination virale et bactériologique de ces eaux souterraines.

\* \* \* \* \*

**Évaluation et contrôle des micro-organismes pathogènes dans l'environnement, en station d'épuration et en usine de filtration d'eau potable**

Le Programme d'assainissement des eaux du Québec a permis de doter la majorité des municipalités du Québec de stations d'épuration de leurs eaux usées. Plusieurs types de traitement sont utilisés pour traiter ces eaux: étangs aérés, procédés physico-chimiques avec ou sans biofiltration, boues activées. Les exigences de rejet fixées par le Ministère de l'environnement (MENV) du

Québec portent principalement sur la réduction de la matière organique, de la matière en suspension et du phosphore. Lorsque les rejets de ces stations affectent des zones à vocation récréotouristique ou des prises d'eau potable, une désinfection est ajoutée et une exigence de rejet est ajoutée. Le paramètre de contrôle est la mesure des coliformes thermotolérants (fécaux). L'élimination des microorganismes pathogènes par ces stations d'épuration n'avait jamais été étudiée au Québec. Des échantillons d'eau provenant de toutes les stations d'épuration et de toutes les prises d'eau potables situées sur la rivière des Mille Îles sont analysés afin d'évaluer l'efficacité des traitements. Les résultats montrent que plusieurs stations rejettent encore des quantités appréciables de microorganismes pathogènes et qu'elles ne rencontrent pas toujours l'exigence de rejet fixée par le MENV. Les mesures effectuées aux prises d'eau potable montrent une concentration croissante de microorganismes dans la rivière d'amont en aval. Les prises d'eau potable affectées par les rejets sont encore significativement contaminées par les micro-organismes pathogènes et les niveaux élevés de contaminants microbiens observés occasionnellement sont une source importante de risque.

\* \* \* \* \*

#### **Développement de méthodes innovatrices pour la détection des micro-organismes pathogènes et indicateurs**

Ce projet vise à développer des méthodes moléculaires ou autres pour la détection de microorganismes pathogènes ou indicateurs dans l'eau. Les biopuces figurent au premier plan de ce projet, mais nous visons aussi l'utilisation d'appareil tel le ChemScan qui permettrait la détection d'un seul organisme sur une membrane à l'aide de laser couplé à un microscope.

\* \* \* \* \*

#### **Détermination des bénéfices économiques et sociaux de l'élimination des microorganismes pathogènes lors de la potabilisation des eaux**

Ce projet vise à déterminer quelle valeur monétaire les individus placent à une meilleure qualité d'eau potable ou encore à l'épuration des eaux usées. Cette valeur économique est importante puisqu'elle permettrait aux élus de mieux gérer les fonds à leur disposition.

\* \* \* \* \*

**Angela PEARSON**

Les conséquences des infections par le virus de l'herpès simplex (VHS) peuvent être très graves pour les nouveau-nés et les patients immunodéficients, notamment ceux souffrant du syndrome d'immunodéficience acquise et ceux qui subissent une transplantation d'organes. Ces infections peuvent, par exemple, causer des déficits mentaux permanents ou mener à la cécité et à la mort. De plus, les infections génitales par le VHS contribuent à la transmission du virus de l'immunodéficience humaine. Le VHS infecte les muqueuses et s'y reproduit. Par la suite le virus établit une infection latente à vie dans le système nerveux de l'hôte. Nous étudions le gène *UL24* du VHS de type 1 (VHS-1) qui est conservé parmi toutes les classes de virus herpès et qui, dans un modèle murin d'infection, est important pour la réplication du VHS-1 dans les neurones et pour la réactivation. Nous l'étudions en tant que modèle de régulation génétique complexe et aussi avec le but de comprendre la fonction d'*UL24* durant l'infection.

\* \* \* \* \*

#### **Élucider les mécanismes de régulation du gène *UL24* du VHS-1**

Les caractéristiques particulières d'*UL24* en fait un excellent sujet pour étudier les mécanismes de régulation d'expression des gènes viraux. La régulation génétique peut se manifester à plusieurs niveaux. Nous avons

pour but d'élucider les mécanismes qui contrôlent l'export nucléaire de l'ARN viral. Les transcrits *UL24* débutent à trois sites différents et utilisent soit le signal de polyadénylation (polyA) d'*UL24* et démontrent une cinétique précoce, soit le signal d'*UL26* et démontrent une cinétique tardive. L'ablation du gène codant pour la protéine régulatrice virale ICP27 cause un déficit dans la localisation cytoplasmique des transcrits *UL24* longs, mais non des transcrits courts. Ces résultats suggèrent qu'il existe d'autres voies d'export nucléaire pour les transcrits viraux. Nous allons isoler et identifier les protéines et les séquences d'ARN qui sont impliquées dans ces voies. Afin de valider leurs rôles dans l'export nucléaire et pour délimiter les sites d'interaction, une analyse de mutagenèse en combinaison avec le fractionnement de cellules infectées en culture va être utilisée.

\* \* \* \* \*

#### Élucider le rôle du gène viral *UL24* dans la pathogenèse du VHS-1

Dans un modèle murin d'infection *UL24* est important pour une réplication efficace du virus, particulièrement dans les neurones, et pour la réactivation du virus latent dans les ganglions trijumeaux. En culture cellulaire, un virus déficient en *UL24* cause la fusion membranaire des cellules infectées. Par contre, *UL24* code pour une protéine associée principalement au noyau. Les raisons qui font qu'une protéine associée au noyau puisse influencer des événements qui se passent au niveau de la membrane cellulaire demeurent obscures. Pour résoudre cette problématique, une étude structure-fonction d'*UL24* va être faite. Nous analysons en détail la localisation de la protéine *UL24* lors d'une infection. De plus, une stratégie protéomique sera utilisée pour identifier les protéines qui interagissent avec *UL24*. Les protéines liées à *UL24* seront purifiées à partir de cellules infectées avec un virus recombinant exprimant la protéine *UL24* fusionnée à une étiquette d'hémagglutinine. Les protéines qui interagissent spécifiquement avec *UL24* seront identifiées par immunobuvardage et par la spectrométrie de

masse, et les sites de liaison seront délimités. Des virus avec des mutations dans *UL24* qui perturbent ces sites d'interaction seront produits et testés dans des essais en culture cellulaire et *in vivo* pour avoir une meilleure compréhension du rôle d'*UL24* dans l'hôte.

La recherche décrite ci-dessus devrait nous permettre d'identifier les interactions protéine-protéine et protéine-ARN qui sont cruciales pour la réplication du VHS-1 et qui constitueront de nouvelles cibles pharmacologiques pour le développement de thérapies antivirales contre le VHS-1 et contre d'autres virus herpès pathogènes, comme par exemple le virus oncogénique d'Epstein-Barr et le cytomegalovirus humain.

\* \* \* \* \*

**Charles RAMASSAMY**

Notre laboratoire s'intéresse aux effets neurotoxiques des radicaux libres, d'inducteurs d'oxydation et à leurs implications dans certaines maladies neurodégénératives. De façon complémentaire, nous analysons les effets neuroprotecteurs des antioxydants d'origine endogène ou exogène.

Nos projets actuels incluent: 1) l'étude du rôle du facteur de transcription nucléaire NF- $\kappa$ B dans la mort neuronale induite par l'amyloïde- $\beta$  ( $A\beta$ ), peptide impliqué dans la pathophysiologie de la maladie d'Alzheimer (MA); 2) l'analyse du rôle du NF- $\kappa$ B dans la défense cellulaire et la modulation de son activité par des anti-oxydants d'origine végétale, alimentaire ou des nutraceutiques; 3) modification du système endothéline par le peptide amyloïde- $\beta$ .

\* \* \* \* \*

### **Étude de la régulation du facteur de transcription nucléaire NF- $\kappa$ B par le peptide amyloïde- $\beta$**

Collaborateurs externes: Dr. A. Butterfield, University of Kentucky, USA;  
Dr J. Poirier, Université McGill

Au cours des dernières années, des efforts considérables ont été effectués pour mieux comprendre les mécanismes neurotoxiques de l'A $\beta$ . Ces mécanismes sont multiples: apoptose, dysfonctionnement mitochondrial, effet pro-inflammatoire, production radicaux oxygénés...

Par ailleurs, des études immunohistochimiques *post-mortem* sur des tissus cérébraux provenant de patients atteints de la MA ont montré une augmentation de l'activité du NF- $\kappa$ B. Ce facteur de transcription nucléaire peut être régulé par le potentiel rédox intracellulaire. Il n'est pas encore connu si cette suractivation du NF- $\kappa$ B dans la MA constitue un mécanisme protecteur ou toxique. Notre objectif dans ce projet consiste à déterminer le rôle de cette activation dans la dégénérescence/survie cellulaire. Ce travail est effectué sur divers types de cellules en culture (neurones, cellules gliales...) et sur différents modèles de souris.

\*\*\*\*\*

### **Analyse des effets neuroprotecteurs des nutraceutiques, des antioxydants d'origine végétale ou alimentaire**

Collaborateurs externes: Dr Joseph Arul, Université Laval, Québec;  
Dr Laurent Bazinet, Université Laval, Québec;  
Dr Yves Christen, Institut Beaufour-IPSEN, France;  
Dr Pierre Haddad, Université de Montréal;  
Dre Chantal Matar, Université de Moncton, Nouveau-Brunswick;  
Dre Muriel. Subirade, Université Laval

Dans le cadre d'analyse des effets neuroprotecteurs des antioxydants, notre intérêt porte sur certains polyphénols provenant de petits fruits, comme les bleuets, ou du thé vert. En plus de leurs potentiels antioxydants, d'autres mécanismes intra-

cellulaires induits par ces polyphénols tels que l'activation de certaines voies de signalisation sont explorés.

\*\*\*\*\*

### **Étude du rôle du système endothéline dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer**

Collaborateur interne: Dr Alain Fournier

L'endothéline est un puissant vasoconstricteur. Cependant, il a été démontré que le système endothéline, à travers son enzyme de synthèse ou à travers l'activation d'un de ces récepteurs, pouvait protéger les cellules des effets toxiques du peptide A $\beta$ . Nous étudions actuellement le mécanisme de cette interaction. Cette étude nous permettra d'aborder d'autres aspects physiopathologiques de la MA.

\*\*\*\*\*

**Marie-Claude ROUSSEAU**

(depuis janvier 2005)

### **Les effets potentiels de la stimulation non spécifique du système immunitaire en bas âge par la vaccination avec le Bacille Calmette-Guérin (BCG)**

Collaborateurs internes: Drs Marie-Élise Parent et Yves St-Pierre

Plusieurs études suggèrent un lien possible entre la vaccination, les infections infantiles et la maturation du système immunitaire. Le vaccin BCG contre la tuberculose est un immunostimulant impliqué dans la sensibilisation des lymphocytes Th1 à produire des cytokines. Les résultats épidémiologiques portant sur les effets de la vaccination par le BCG sont contradictoires. Certaines études ont suggéré une plus faible incidence d'asthme, d'allergies et de diabète de type 1 chez des sujets vaccinés. Le vaccin BCG a également été identifié comme facteur préventif potentiel pour la leucémie et le mélanome, mais comme facteur de risque pour le lymphome non hodgkinien et la maladie de Hodgkin.

Un programme de vaccination par le BCG a eu lieu au Québec de 1949 à 1975, instigué par Dr Armand Frappier lui-même. Les certificats de vaccination pour la province étaient envoyés au registre central, présentement conservé à l'INRS-Institut Armand-Frappier. L'objectif général du présent programme de recherche consiste à déterminer si la stimulation non spécifique du système immunitaire en bas âge par le vaccin BCG est associée à des effets bénéfiques ou néfastes pour la santé. Le registre de vaccination BCG est une ressource unique qui présente un énorme potentiel pour répondre à des questions concernant les effets possibles de ce vaccin sur la santé. Nous avons entrepris des travaux descriptifs du matériel disponible au registre et une informatisation partielle des données. Nous explorons la possibilité de coupler cette source de données avec des bases de données administratives disponibles au Québec (Med-Écho, RAMQ, Fichier des tumeurs du Québec). Il sera également possible d'effectuer des analyses écologiques, c'est-à-dire en utilisant les données agrégées au niveau régional.

\* \* \* \* \*

**Facteurs de risque professionnels et non professionnels pour le cancer du poumon: Analyse d'une étude cas-témoins montréalaise**

Collaborateurs externes: Dr Jack Siemiatycki, Université de Montréal (responsable du projet);

Drs Michal Abrahamowicz et Bruce W. Case Université McGill, Montréal;

Dr Daniel Krewski, Université d'Ottawa;

Dr Karen Leffondré, Université de Montréal;

Collaboratrice interne: Dre Marie-Élise Parent

Cette étude vise à évaluer le rôle de 300 agents chimiques, que l'on peut retrouver dans l'environnement de travail, dans l'étiologie du cancer du poumon. Environ 1 200 patients nouvellement atteints de cette forme de cancer et 1 500 témoins de la population générale ont été interrogés afin d'obtenir une description détaillée de leur histoire professionnelle, des tâches qu'ils ont effectuées, des procédés et des produits chimiques qu'ils ont utilisés.

Suivant une approche méthodologique développée par notre groupe et qui est maintenant reconnue comme la méthode de référence pour ce genre d'études, une équipe de chimistes industriels du centre a révisé l'histoire professionnelle et inféré l'exposition possible aux différents agents chimiques. Bien que certaines substances chimiques (ex. amiante, arsenic, chrome hexavalent, etc.) soient reconnues comme cancérigènes pulmonaires, plusieurs autres sont soupçonnées de l'être et leur rôle doit être précisé. Il est aussi fort probable qu'un grand nombre d'agents chimiques encore méconnus augmentent le risque de développer un cancer du poumon. Il est important d'identifier les agents professionnels cancérigènes afin d'établir des mesures préventives chez les travailleurs. Toutefois, la portée de cette étude excède largement le contexte professionnel des individus. En effet, l'environnement professionnel représente l'un des meilleurs milieux pour étudier le rôle des agents chimiques puisque les niveaux d'exposition y sont habituellement plus élevés que dans l'environnement général, et donc plus facilement mesurables, et que la plupart des agents chimiques professionnels se retrouvent éventuellement dans l'environnement général.

La collecte de données et le codage des expositions professionnelles étant terminés, nous amorçons l'analyse statistique de cette vaste étude. Trois thèmes généraux seront explorés : A) les expositions professionnelles et le cancer du poumon; B) les expositions autres que professionnelles et le cancer du poumon; C) les développements méthodologiques qui permettront des analyses de fond plus poussées.

\* \* \* \* \*

### Étude du risque de mésothéliome chez des résidentes des régions productrices d'amiante au Québec

Collaborateurs externes: Dr Michel Camus, Santé Canada;

Dr Bruce W. Case, Université McGill, Montréal;

Dr Jack Siemiatycki, Université de Montréal;

Collaboratrice interne: Dre Marie-Élise Parent

Le mésothéliome est un cancer rare, à très longue latence, se présentant surtout chez des travailleurs exposés à l'amiante. L'oncogénicité de l'amiante a été démontrée à l'aide de plusieurs études effectuées chez des travailleurs. Le cancer du poumon et le mésothéliome de la plèvre et du péritoine sont notamment reconnus comme étant associés à une exposition professionnelle à l'amiante. De nos jours, l'amiante se retrouve communément dans l'environnement, bien que généralement à de faibles concentrations. Ce projet vise à évaluer le risque de mésothéliome chez des individus exposés à des concentrations d'amiante moins élevées que celles retrouvées chez des travailleurs de l'amiante. Il porte spécifiquement sur des femmes, qui sont moins susceptibles d'être également exposées dans le cadre de leur travail. Les objectifs de ce projet consistent à : 1) comparer les taux d'incidence du mésothéliome chez les femmes des régions minières d'amiante aux taux d'incidence chez d'autres femmes du Québec; 2) valider le modèle de prédiction de risque du mésothéliome proposé par le *Environmental Protection Agency* aux États-Unis; 3) effectuer une analyse cas-témoins afin d'identifier l'effet de diverses sources d'exposition à l'amiante (domestique, environnementale, professionnelle) chez des résidentes des régions productrices d'amiante du Québec. Les cas potentiels de mésothéliome de 1970 à 1989 ont été identifiés à partir des départements de pathologie d'approximativement 80 hôpitaux au Québec, situés dans 9 régions sociosanitaires et représentant environ 80% de la population féminine du Québec. Les diagnostics ont été revus par trois experts pathologistes à partir des dossiers médicaux et de spécimens pathologiques lorsque disponibles. Les analyses statistiques sont

présentement en cours pour les trois objectifs principaux de ce projet.

\* \* \* \* \*

**Thomas SANDERSON**

(depuis mai 2005)

Certains pesticides, contaminants environnementaux, médicaments (humains et vétérinaires) et produits d'origine naturelle peuvent interférer avec la biosynthèse et le métabolisme des stéroïdes chez les humains et dans la faune. Les mécanismes de dérégulation de la stéroïdogenèse par les produits chimiques et les conséquences toxicologiques sont des champs de recherche inexplorés, mais sont actuellement d'un grand intérêt étant donné l'inquiétude concernant les perturbateurs-endocriniens, l'augmentation de fréquence des cancers hormono-dépendants et une plus grande incidence des problèmes reproductifs chez les humains et dans la faune.

Mes recherches actuelles sont concentrées sur la synthèse et le métabolisme des œstrogènes et des androgènes par les diverses enzymes du cytochrome P450 et des réductases qui sont présentes dans les tissus stéroïdogéniques et les tumeurs hormones-dépendantes. Particulièrement, les enzymes telles que CYP19 (aromatase), CYP17 et 5 $\alpha$ -réductase entre autres, sont d'un immense intérêt parce que leur expression élevée est associée à un plus grand risque de certains cancers.

Je mets l'accent sur la façon dont les produits chimiques perturbent l'expression ou l'activité catalytique des enzymes stéroïdogéniques dans les divers systèmes cellulaires des mammifères et de la faune, et *in vivo* chez les souris transgéniques. L'induction par les xénobiotiques est régulée par les messagers intracellulaires comme cAMP et la protéine kinase A en gonades et cellules adrénocorticales (Sanderson *et al.*, 2004). Cependant, dans d'autres tissus cible, d'autres voies de transduction (PKC, Jak/Stat, glucocorticoïde) sont impliquées (Heneweer *et al.* 2004). Ce travail sera élargi à l'étude des cultures primaires de cellules des tissus

humains et à celles de la faune.

Divers produits naturels (provenant des plantes) sont connus pour interférer avec la stéroïdogenèse et/ou le métabolisme et pour agir comme des agonistes ou antagonistes pour des récepteurs d'œstrogène et d'androgène. Toutefois les enzymes ou les récepteurs de cible spécifiques sont inconnus pour plusieurs de ces produits. Dans le cadre d'un projet à long terme financé par le CRSNG, les propriétés inductrices ou inhibitrices des produits polyphénoliques naturels et des analogues synthétiques seront examinées et des relations de structure-activité seront décrites.

Les effets *in vitro* des produits chimiques sur la synthèse de stéroïdes sont hautement dépendants des types de tissus et ne tiennent pas compte des facteurs de biocinétique tels que l'absorption, la distribution et le métabolisme. Un nombre limité d'études *in vivo* seront exécutées pour confirmer des résultats *in vitro* et pour valider des essais biologiques cellulaires en tant que modèles utiles et prédictifs pour des effets *in vivo*.

\* \* \* \* \*

**François SHARECK**

#### Utilisation des solutions résiduelles (SR) issues de la fermentation du lactosérum

Le projet vise à utiliser les SR comme milieu nutritif économique pour la culture de souches de streptomycètes productrices de protéines d'intérêt. Ce sous-produit de l'industrie laitière, composé d'environ 95% d'eau, de 5% de lactose, est riche en protéines, en peptides et en lipides et sa charge polluante est élevée. L'utilisation des SR afin de produire de nouveaux ingrédients laitiers et des protéines d'intérêt est une alternative intéressante pour le partenaire industriel Technologie Biolactis.

\* \* \* \* \*

#### Analyse transcriptomique de *Streptomyces coelicolor* M145

Collaborateur externe: Dr Pierre Lemieux, Technologie Biolactis Inc.

Collaborateur interne: Dr Claude Dupont

L'analyse du transcriptome consiste à établir l'expression des gènes en fonction de conditions de culture. L'ARN total est extrait de deux échantillons différents, marqué à l'aide de colorants fluorescents, puis hybridés ensemble sur une biopuce à ADN. Celle-ci consiste en une lame de verre sur laquelle les 8,600 gènes de la bactérie ont été déposés à des endroits précis. L'utilisation de lecteurs laser confocaux permet de détecter quels gènes sont exprimés dans les conditions de culture choisies. Ce projet vise à assigner une fonction aux gènes composant le génome des streptomycètes et à établir les sentiers métaboliques dans toute leur envergure.

\* \* \* \* \*

#### Expression de protéines hétérologues chez *Streptomyces lividans*

Collaborateur interne: Dr Richard Villemur

Ce projet consiste d'une part, à utiliser *S. lividans* afin d'exprimer des enzymes d'intérêt industriel dont les gènes proviennent de 14 espèces de champignons impliqués dans la dégradation du bois.

\* \* \* \* \*

**Yves ST-PIERRE**

#### Études sur le cancer

Collaborateurs externes: Équipe de Dr Anna Kossakowska, Département de Pathologie, Université de Calgary, Alberta;

Dr Thierry Magnaldo, Institut Gustave Roussy, France;

Dr Gislain Opdenakker, Institut Rega, Belgique;

Dr Francisco Veas, CNRS, Montpellier, France

Afin d'identifier de nouveaux gènes impliqués dans le développement et la dissémination du

cancer, nous avons récemment procédé à des études génomiques comparatives entre cellules cancéreuses exprimant un potentiel métastatique différent. Ainsi, en utilisant des matrices à ADN, le répertoire d'ARNm (transcriptome) de cellules métastatiques a été comparé avec celui de cellules non métastatiques. L'ensemble de ces résultats nous a permis de mieux comprendre les mécanismes moléculaires contrôlant la dissémination des lymphomes, et d'identifier de nouveaux marqueurs spécifiques qui pourront être utilisés au niveau du diagnostic et du pronostic pour ce type de cancer.

\* \* \* \* \*

### Études sur l'arthrite

Collaborateurs externes: Dr Henri-André Ménard, Département de rhumatologie, University McGill, Montréal;

Drs Gilles Boire et Artur Fernandes, Département de rhumatologie, Université de Sherbrooke;

Dr A. Robin Poole, Hôpital Shriners pour Enfants, Université McGill, Montréal

Plus de quatre millions de Canadiens souffrent actuellement d'une des 100 formes d'arthrite répertoriées, de l'arthrose, qui touche la quasi-totalité des personnes âgées, à des maladies invalidantes telles que l'arthrite rhumatoïde. Dans presque tous les cas, c'est une inflammation des articulations, plus particulièrement de la membrane renfermant le liquide synovial, qui cause la douleur et peut aller jusqu'à endommager les os et le cartilage. Même si l'arthrite est l'une des maladies les plus courantes, ses causes sont encore très mal connues. Dans le cadre de nos activités de recherche, nous avons établi une banque d'échantillons de liquide synovial et de sérum sanguin prélevés chez des patients arthritiques afin d'évaluer l'efficacité de nouvelles méthodes de diagnostic et de suivi de la maladie. Ces travaux, menés en collaboration avec les universités Sherbrooke et McGill, permettront également de tester différents biomarqueurs utiles pour suivre plus précisément la progression de la maladie et développer des médicaments plus ciblés.

\* \* \* \* \*

### Michel SYLVESTRE

#### Études biochimique, génétique et moléculaire de la voie catabolique microbienne des biphényles polychlorés

L'objectif ultime de cette programmation de recherche est de comprendre les mécanismes évolutifs à l'origine de nouvelles voies cataboliques chez les bactéries et d'appliquer ces connaissances au développement de bactéries capables de dégrader efficacement les polluants récalcitrants. Ce projet est financé par une subvention CRSNG (volet recherche) et une subvention CRSNG (volet stratégique).

Le projet s'intéresse plus spécifiquement aux polluants organiques aromatiques chlorés qui sont persistants dans l'environnement. Il s'agit principalement des chlorobiphényles, du DDT et des chlorodibenzofurannes. Les chlorobiphényles (BPC) comprennent 209 congénères qui diffèrent selon la position et le nombre d'atomes de chlore sur la molécule de biphényle. Un certain nombre des congénères BPC ainsi que quelques chlorodibenzofurannes sont dégradés par la voie catabolique du biphényle chez les bactéries. Cette voie comprend quatre enzymes pour convertir les chlorobiphényles en chlorobenzoates. Le patron métabolique des chlorodibenzofurannes et du DDT sont encore inconnues. Les principaux volets considérés sont les suivants. 1- Identifier précisément le spectre d'activité des enzymes de la voie catabolique du biphényle de trois souches bactériennes distinctes envers ces composés, ainsi que le spectre d'activité d'enzymes homologues impliqués dans la dégradation du naphthalène. Le but de cette étude est de connaître les limites catalytiques de ces enzymes envers ces polluants récalcitrants et de voir les possibilités de substituer les enzymes natifs par des enzymes homologues ayant des propriétés catalytiques complémentaires à celles des enzymes natifs. 2- Identifier les composants de la dioxygénase du biphényle qui déterminent la spécificité de l'enzyme envers ces composés chlorés. 3- Isoler des hybrides plus performants par la technique de mutagenèse aléatoire *in vitro*.

\* \* \* \* \*

**Identification des composants structuraux de la dioxygénase du biphenyle qui déterminent la spécificité de l'enzyme envers certains polluants organiques chlorés persistants et développement d'enzymes mutantes plus performantes par mutagenèse aléatoire**

Nous avons utilisé une nouvelle approche pour développer des dioxygénases du biphenyle modifiées, plus performantes. L'approche consiste à utiliser le procédé de recombinaison *in vitro* aléatoire de famille de gènes homologues codant pour la dioxygénase du biphenyle pour développer des enzymes plus performantes. Les gènes homologues utilisés dans ce procédé d'évolution moléculaire *in vitro* ont été obtenus soit de souches bactériennes de collections ou en amplifiant le gène au moyen d'amorces dégénérées à partir d'ADN de sols contaminés au BPC. Ces travaux ont permis d'obtenir des dioxygénases hybrides capables de dégrader des congénères BPC qu'aucune souche bactérienne n'était capable de dégrader à ce jour. Deux congénères d'intérêt sont le 2,6-dichlorobiphenyle et le 2,2',6,6'-dichlorobiphenyle qui sont produits par déshalogénéation réductrice des BPC en condition anoxique. Nous avons aussi obtenu des dioxygénases capables de d'oxygéner des chlorodibenzofurannes. Nous avons caractérisé les variants obtenus pour comprendre l'effet des modifications structurales de la dioxygénase sur l'activité catalytique. Ces travaux ont permis d'identifier certains résidus d'acide aminé se trouvant dans la poche catalytique de l'enzyme et qui déterminent la spécificité de l'enzyme envers les chlorobiphenyles. (Publication: Barriault, D. and Sylvestre, M. 2004. Evolution of the biphenyl dioxygenase BphA from *Burkholderia xenovorans* LB400 by random mutagenesis of multiple sites in region III. J. Biol. Chem. 279:47480-47488). Ces variants nous ont aussi permis de mieux comprendre le regio-spécificité de la dioxygénase du biphenyle envers certains chlorobiphenyles (Barriault, D., Lépine, F., Mohammadi, M., Milot, S., Leberre, N., Sylvestre, M. 2004. Revisiting the regiospecificity of *Burkholderia xenovorans* LB400 biphenyl dioxygenase

toward 2,2'-dichlorobiphenyl and 2,3,2',3'-tetrachlorobiphenyl. J. Biol. Chem. 279:47489-47496).

\* \* \* \* \*

**Étude de la diversité de structure des dioxygénases du biphenyle de bactéries du sol**

Un autre projet supporté par le CRSNG vise à évaluer la diversité structurale des biphenyles dioxygénases présentes dans les bactéries du sol. L'ADN de sol (comprenant l'ADN des bactéries cultivables et non cultivables) est extrait et une portion du gène *bphA* qui code pour la dioxygénase du biphenyle est amplifiée avec des amorces dégénérées. Les amplicons sont séquencés pour déterminer la variabilité de séquence de cette portion du gène. À ce jour, nous avons développé les protocoles d'extraction et de purification d'ADN du sol et nous avons développé une série d'amorces qui se sont avérées capables d'amplifier un grand nombre de gènes *bphA* homologues d'origines diverses. Ces amorces ont servi à amplifier de l'ADN de sols contaminés qui est présentement à l'étude.

\* \* \* \* \*

**Plantes transgéniques portant les gènes bactériens spécifiant la dégradation des BPC**

Collaborateur externe: Dr M. Mackova, Institut de Technologie Chimique de Prague, République tchèque

Nous avons entrepris le clonage des gènes de dégradation de la voie catabolique des BPC de *Comamonas testosteroni* B-356 dans des cellules de plantes. À ce jour le gène *bphC* qui code pour la troisième enzyme de la voie de dégradation a été cloné (Publication: Francova, K. *et al.* Preparation of plants containing bacterial enzyme for degradation of polychlorinated biphenyls. *Fres. Environ. Bull.* 12, 309-313, 2003). De plus, les chercheurs de Prague ont aussi identifié les métabolites résultant de la dégradation des BPC par les oxygénases présents chez les

plantes. Une meilleure connaissance du métabolisme de BPC par les plantes permettra de mieux planifier les stratégies de phytoréhabilitation des BPC. Dans le cadre de ce projet qui a été subventionné en partie par l'OTAN et en partie par le Ministère de la recherche, des sciences et de la technologie du Québec, des étudiants de la républiques Tchèque ont fait des séjours à l'INRS pour identifier les voies biochimiques utilisées par les bactéries pour dégrader les métabolites hydroxylés produits par les plantes au cours du métabolisme des chlorobiphényles. (Publication: Frankova, K., Macková, M., Macek, T. and Sylvestre, M. 2004. Ability of bacterial biphenyl dioxygenases from *Burkholderia* sp LB400 and *Comamonas testosteroni* B-356 to catalyse oxygenation of *ortho*-hydroxychlorobiphenyls formed from PCBs by plants. *Environmental Pollution* 127:41-48.). Cette étude sur la dégradation des hydroxy-chlorobiphényles a aussi été réalisée en partie, en collaboration avec le professeur M. Sondossi de Weber State University, Ogden, Utah (Publication : Sondossi, M., Barriault, D and Sylvestre, M. 2004. Metabolism of 2,2'- and 3,3'-dihydroxybiphenyl by the biphenyl catabolic pathway of *Comamonas testosteroni* B-356. *Appl. Environm. Microbiol.* 70:174-181.)

D'autre part, les résultats de ce projet ont aussi permis d'obtenir en collaboration avec Jean-François Laliberté, une subvention stratégique du CRSNG qui permet de poursuivre l'ingénierie d'enzymes et d'y ajouter un volet de phytoréhabilitation. La subvention fut accordée en septembre 2002, mais le projet a démarré de façon concrète en avril 2003. La dioxygénase du biphényle est un enzyme complexe qui nécessite la contribution de quatre gènes et comprend trois composants. À ce jour nous avons cloné que chacun des trois composants chez le plant de tabac. Nous avons aussi démontré que les protéines produites chez les plantes sont actives. Nous travaillons présentement à préparer un plant transgénique unique qui possède les quatre gènes nécessaires pour produire une dioxygénase complète active.

\* \* \* \* \*

## Génomique des champignons

Les champignons ont cette caractéristique unique de proliférer dans des conditions difficiles et de produire des enzymes qui peuvent convertir du bois, du plastique, de la peinture et d'autres matériaux en des éléments nutritifs. Quelques-uns de ces enzymes ont été utilisés dans le traitement de la pâte à papier et dans la synthèse de produits chimiques fins. L'utilisation de ces enzymes permet d'appliquer ces processus industriels dans des conditions moins difficiles, en utilisant moins d'énergie et en produisant moins de produits dérivés toxiques, ce qui réduit les conséquences de ces processus sur l'environnement. Ce projet porte sur des espèces de champignons qui sont connus pour leur capacité de croître dans des conditions extrêmes et qui sont capables d'exécuter un certain nombre de processus utiles aux industries.

Nous prévoyons identifier plus de 70 000 nouveaux gènes et de découvrir ceux qui s'activent lorsqu'ils sont exposés à diverses substances chimiques. Les enzymes produites par ces gènes seront analysées et testées pour leur efficacité dans les processus industriels.

L'application de ces approches génomiques pour l'industrie, notamment pour l'industrie de la pâte à papier, devrait réduire les répercussions des processus industriels sur l'environnement. Ces découvertes aideront les industries canadiennes à être plus concurrentielles à une époque où la demande de produits écologiques ne cesse d'augmenter.

Des experts de plusieurs disciplines, notamment des chercheurs de l'Université Concordia, de l'Institut canadien de recherches sur les pâtes et papiers (PAPRICAN) et de l'INRS-Institut Armand-Frappier participent à ce projet. Le projet est sous la responsabilité de A. Tsang de l'Université Concordia. Notre laboratoire participe à la partie du projet qui vise à caractériser les familles d'oxygénases appartenant au groupe des cytochromes P450 et qui sont impliquées dans la dégradation des polluants persistants comme les BPC, les

hydrocarbures aromatiques polycycliques, les explosifs.

\* \* \* \* \*

**Pierre TALBOT**

### Neuropathogénèse par les coronavirus humains

Collaborateurs externes: Drs Gabriela Fragoso, Guillermina Almazan et Walter Mushynski, Université McGill, Montréal; Drs Luis Enjuanes et Fernando Almazan, Espagne; Dr Kathlyn Holmes, Denver, Colorado, USA

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 entérocrites nécrosantes, et des maladies neurologiques comme le Parkinson et la sclérose en plaques (SEP). En 2003, ils ont été associés au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). 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 auto-immunitaire 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 aiguë et persistante et l'évolution moléculaire des coronavirus humains dans des lignées de cellules neuronales et gliales humaines; 2) caractériser l'infection de cellules leucocytaires par les coronavirus humains comme voie possible de propagation vers le système nerveux central; 3) caractériser l'infection de cultures primaires de cellules neurales de souris et de rat par le

coronavirus humain; 4) caractériser l'interaction entre le coronavirus humain et une lignée neurale humaine différenciable, comme modèle *in vitro* de la modulation de gènes suite à l'infection; 5) caractériser la réplication du coronavirus humain dans le système nerveux central de souris, dans le cadre d'un modèle animal d'étude de la neuropathogénèse par le coronavirus humain.

Nous avons démontré la persistance et adaptation moléculaire coronavirale en culture cellulaire de neurones et cellules gliales du système nerveux humain, l'activation de cellules gliales à produire des molécules inflammatoires suite à l'infection coronavirale, la persistance répandue du coronavirus humain dans le cerveau humain, la susceptibilité à l'infection coronavirale d'une lignée de cellules monocytaires et de cultures primaires de monocytes et macrophages et établi la susceptibilité de souris à l'infection par le coronavirus humain et la neuropathologie induite.

\* \* \* \* \*

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

Collaborateur externe: Dr Pierre Duquette, Hôpital Notre-Dame, CHUM, Montréal; Dr Mark J. Mauerer, Mainz, Allemagne  
Collaborateur interne: Dr François Denis

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 prédisposés 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 persistante 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 mis au point un protocole de production de clones de lymphocytes T humains et avons démontré 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. Les structures moléculaires partagées ont été caractérisées et nous avons déterminé que ces réactivités immunologiques aberrantes sont préférentiellement associées à la sclérose en plaques.

Nous avons aussi contribué à la caractérisation de réactions lymphocytaires croisées coronavirus-papillomavirus dans un contexte de cancer.

\* \* \* \* \*

#### **Caractérisation des réactions lymphocytaires croisées myéline-coronavirus dans un modèle animal de la sclérose en plaques**

Le coronavirus murin cause chez la souris et le rat une maladie neurologique inflammatoire qui rassemble plusieurs des caractéristiques de la sclérose en plaques chez l'être humain. Nous avons entamé la caractérisation de l'activation de lymphocytes T spécifiques à la myéline du système nerveux qui nous permet, en parallèle avec les études cliniques décrites ci-dessus, de caractériser les paramètres cellulaires et moléculaires de l'induction d'une maladie auto-immunitaire ressemblant à la sclérose en plaques par une infection coronavirale. Nous avons obtenu des résultats qui suggèrent l'activation de lymphocytes T anti-myéline par l'infection coronavirale, et les mécanismes sont en cours de caractérisation.

\* \* \* \* \*

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

Responsable: Dr Laurent Poliquin,  
Département des sciences biologiques,  
Université du Québec à Montréal

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 des cultures primaires issues du système nerveux central ainsi que des lignées de cellules représentatives de neurones. Pour mieux comprendre ce processus, nous tentons 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.

Nous avons progressé dans l'évaluation des paramètres moléculaires sous-jacents à l'établissement de la persistance virale dans des cellules du système nerveux humains, et démontré une modulation de l'apoptose.

\* \* \* \* \*

**Implication des coronavirus humains dans des infections nosocomiales dommageables à la santé de l'enfant et du nouveau-né en milieu hospitalier**

Collaborateurs externes: Dr Raymond Tellier, Hospital for Sick Children, Toronto;  
Dr Martin Petric, BCCDC, Vancouver;  
Dr François Freymuth, Centre hospitalier universitaire de Caen, France

L'absence d'outils diagnostiques commerciaux rend l'évaluation de l'importance médicale des coronavirus difficile. Nous avons donc établi deux études en collaboration avec des milieux hospitaliers canadiens et français afin de mettre à profit nos outils et compétences pour évaluer le rôle des coronavirus dans des infections acquises à l'hôpital. Nos travaux indiquent une prévalence importante des coronavirus dans ces deux milieux hospitaliers, avec conséquences notamment sur la santé des nouveau-nés. Nous avons aussi démontré la survie de ces virus sur les surfaces, suggérant la nécessité de mettre en place des mesures de protection. Ces travaux confirment l'importance médicale des coronavirus. D'ailleurs, la récente apparition du SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) semble nous donner raison, et ouvrir la voie vers de nouvelles contributions du laboratoire.

\* \* \* \* \*

**Études sur le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)**

Nous avons étudié diverses collaborations universitaires et industrielles sur le SRAS, en faisant partager nos connaissances et réactifs sur les coronavirus, ainsi que nos systèmes cellulaires et modèles animaux. Nous participons notamment au Consortium international sur les thérapies antivirales.

\* \* \* \* \*

**Lise THIBODEAU**

**Le virus de l'immunodéficience humaine: prévention et pathogénèse**

Collaborateur externe: Dr Luc Montagnier, Vironix Inc.

Notre programme de recherche comprend deux axes principaux : 1) la prévention par le développement d'un vaccin sous-unitaire contre le SIDA et 2) l'étude de la pathogénèse associée à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), notamment le rôle de la protéine Nef dans la virulence, l'importance de co-facteurs tels que les mycoplasmes, et certains mécanismes d'induction de la mort cellulaire programmée. Nous travaillons également au développement d'un vaccin pédiatrique ainsi qu'à un vaccin thérapeutique multi-antigènes pour administration post-trithérapie.

\* \* \* \* \*

**Prévention**

Le syndrome de l'immunodéficience acquise est causé par un rétrovirus, le VIH. On estime qu'à ce jour environ 45 millions de personnes dans le monde sont porteuses du virus. L'Organisation Mondiale de la Santé estime qu'il pourrait y avoir entre 60 et 75 millions de personnes infectées par le VIH dans le monde d'ici l'an 2005. Face à cette épidémie, la mise au point d'un vaccin capable d'enrayer la propagation de la maladie est impérative. Chez les personnes infectées, le système immunitaire, graduellement détruit par le VIH, ne peut plus produire une réponse systémique (humorale, à médiation cellulaire, mucosale) capable d'éliminer le virus.

Au cours de la dernière décennie, un grand nombre de vaccins ont été évalués dans des modèles expérimentaux ainsi que dans divers essais cliniques. Toutefois, une immunité protectrice n'a été obtenue que par un vaccin constitué de virus vivants atténués, testé chez le macaque, mais jamais avec un vaccin sous-unitaire quelle que soit sa composition. La glycoprotéine de l'enveloppe, la gp160/120,

est la seule composante virale capable d'induire des anticorps neutralisants chez l'humain et le chimpanzé. Cette protéine présente cinq régions conservées et cinq régions variables. Parmi celles-ci, une région appelée la boucle V3, est immuno-dominante et hyper variable et elle correspond au déterminant principal de neutralisation (PND). Ces propriétés de la boucle V3 ont les conséquences suivantes : 1) la majorité des anticorps neutralisants produits lors d'une infection naturelle ou par la vaccination sont dirigés contre cette boucle et sont spécifiques de la souche; 2) cette séquence étant hyper variable, des mutants résistants à la neutralisation sont rapidement sélectionnés sous la pression immunologique, rendant les anticorps neutralisants non efficaces. De tels variants pourront donc se multiplier librement. Toutefois, le système immunitaire produira des anticorps neutralisants contre la nouvelle boucle V3 et de nouveaux variants résistants à la neutralisation émergeront, suivie d'une nouvelle réponse immunitaire et ainsi de suite. Bien que la séquence de V3 soit hyper variable, un hexapeptide, GPGRAF, situé à la tête de la boucle et deux cystéines à sa base sont présents dans toutes les souches identifiées à ce jour.

Nous avons émis l'hypothèse que la boucle V3 représenterait un leurre pour le système immunitaire, qui permettrait au virus de maintenir une infection même en présence d'une forte réponse immunitaire par le biais de générations successives de virus dont chacune porte une nouvelle boucle V3. Cette stratégie permet une évasion à la neutralisation. Pour contrer cette stratégie virale, nous avons construit une gp160 dans laquelle nous n'avons conservé de la boucle V3 que la séquence constante GPGRAF ainsi que les deux cystéines (gp160- $\Delta$ -GPGRAF). Une autre gp160 a été construite dans laquelle la boucle V3 a été complètement éliminée (gp160-V3+) (brevet déposé en Europe et aux E.U. Les deux glycoprotéines modifiées ont été clonées et exprimées dans un système baculoviral. Des Immunosomes ont été préparés avec (gp160- $\Delta$ -GPGRAF) et utilisés pour immuniser des souris et des lapins. Les résultats ont montré que l'élimination de la

boucle V3 conduit à l'induction d'anticorps capables de neutraliser des souches de laboratoire divergentes de VIH-1 ainsi que des isolats primaires à des titres très élevés. L'induction, par un vaccin sous-unitaire, d'anticorps capables de neutraliser des isolats primaires n'a pas été rapportée dans la littérature, du moins pas à notre connaissance. La question de savoir si l'élimination d'une partie de la boucle V3 induit un repliement différent de la protéine qui permettrait une meilleure exposition des épitopes conservés, qui montrent une faible immunogénicité *in vivo*, est présentement à l'étude à l'aide d'anticorps monoclonaux produits dans notre laboratoire.

\* \* \* \* \*

### Immunité mucoale

Le VIH étant principalement transmis par la voie sexuelle, nous nous intéressons particulièrement aux mécanismes d'induction d'une immunité mucoale par des IgA sécrétoires. En effet, la principale voie d'infection utilisée par la majorité des microorganismes est celle des membranes mucoales. La surface mucoale totale chez l'humain, qui est deux fois plus grande que la surface de la peau, offre une interface très importante entre l'environnement et le système immunitaire. Cette observation souligne l'importance de la barrière immunitaire qui existe à ce niveau. L'isotype principal produit par les plasmocytes, et transporté dans les sécrétions séro-muqueuses telles que la salive, le colostrum, le lait, les sécrétions trachéo-bronchiques, génito-urinaires et gastro-intestinales, correspond aux immunoglobulines A sécrétoires (IgA-s). Cet isotype représente plus de 80% de tous les anticorps produits dans les tissus associés aux muqueuses. De nombreuses études démontrent, sans équivoque, qu'il existe une forte corrélation entre la quantité d'IgA-s spécifiques et la protection contre une infection par des microorganismes qui ont un tropisme pour les muqueuses ou qui empruntent cette voie pour avoir accès à d'autres cibles dans l'organisme. Les mécanismes qui gouvernent la régulation de l'induction de la synthèse et du transport des

IgA-s sont totalement différents de ceux impliqués dans la réponse systémique en anticorps (IgM, IgG). Bien qu'il soit possible d'induire des IgA-s, par des contacts répétés des muqueuses avec l'antigène, le site principal d'induction d'une immunité mucosale se situe dans l'intestin au niveau des plaques de Peyer (PP). Ces dernières possèdent une morphologie caractéristique. Des cellules épithéliales particulières appelées cellules " M " (*microfold cells*) tapissent la structure en dôme des PP qui contient des lymphocytes T et B ainsi que des macrophages. Les cellules M sont capables de capter les virus ou d'autres microorganismes présents dans la lumière intestinale et de les livrer intacts aux lymphocytes T et B où a lieu l'induction de la réponse immunitaire. Toutefois, les mécanismes précis qui régissent la réponse des lymphocytes B au niveau du tissu lymphoïde des PP, depuis la stimulation initiale, l'expansion clonale, la migration vers les sites effecteurs, jusqu'à la différenciation finale en plasmocytes producteurs d'IgA ne sont pas pleinement élucidés. Notre étude consiste à élucider quelques-uns de ces mécanismes, notamment : 1) déterminer si ces événements sont sous le contrôle des lymphocytes T, qui agiraient directement sur les lymphocytes B ou par l'intermédiaire de cytokines sécrétées par les lymphocytes T; 2) déterminer si la présentation de l'antigène (protéine isolée ou antigène particulaire) joue un rôle dans le processus de capture par les cellules M; 3) identifier les facteurs qui donnent le signal d'exportation des lymphocytes B producteurs d'IgA vers les sites effecteurs.

\* \* \* \* \*

### Pathogenèse

De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer l'élimination progressive, et finalement complète, de la population de lymphocytes T CD4+, qui représente l'aspect de la pathogenèse entraînant finalement la mort du patient. En effet, le pourcentage de cellules infectées chez le patient, qui est inférieur à 1%, ne saurait à lui seul rendre compte de la déplétion de cette sous-population de lymphocytes.

Parmi toutes les hypothèses avancées, nous avons retenu celle du rôle de la protéine Nef dans la pathogenèse associée à l'infection par le VIH. L'approche la plus directe pour apporter une contribution à cette question était de disposer de virus HIV qui porteraient différentes mutations dans le gène nef et d'une protéine Nef recombinante. Comme de tels virus n'existent pas dans la communauté scientifique, nous avons construit trois virus mutants, par mutagenèse dirigée, selon la stratégie suivante: les deux premiers mutants sont capables d'exprimer l'une ou l'autre des portions différentes mais complémentaires de la protéine Nef, alors que le troisième virus mutant est potentiellement négatif pour cette protéine. Une caractérisation génotypique et phénotypique de ses trois virus mutants, en comparaison avec le virus issu de pNL4.3, lui-même issu de la souche sauvage LAI, a été entreprise. La protéine Nef du VIH-1 LAI a été clonée et exprimée avec un rendement très élevé dans un système baculoviral. La protéine recombinante a été purifiée et utilisée dans des essais *in vitro* de lymphocytes T du sang périphérique et de cellules T lymphoblastoïdes humaines. Les résultats préliminaires ont montré que la protéine Nef active les lymphocytes T, augmente l'infektivité virale et est impliquée dans la formation de syncytia. Le clonage et l'expression des différentes formes mutantes de la protéine Nef seront réalisés au cours de l'année 2002-2003. Les protéines Nef recombinantes tronquées seront utilisées afin de déterminer les régions impliquées dans la formation de syncytia et celles impliquées dans la stimulation de la réplication virale.

\* \* \* \* \*

### Études précliniques d'un vaccin pédiatrique contre le HIV: Comparaison de combinaisons de peptides synthétiques avec la gp160 et/ou Nef, recombinantes, pour leur potentiel d'induction d'anticorps neutralisants de large spectre

Collaborateur externe: Fondation Recherche et Prévention SIDA/UNESCO

Une des conséquences tragiques de la pandémie du SIDA est le taux de transmission verticale de la mère séropositive à l'enfant,

particulièrement en Afrique où, ni une thérapie anti-rétrovirale pour la mère séropositive et pour le nouveau-né, ni une alimentation artificielle en remplacement de l'allaitement ne sont disponibles. Par conséquent, la solution à long terme la plus logique pour protéger les nouveau-nés et les adolescents prépubères est de mettre au point un vaccin pédiatrique multi-antigènes en utilisant un puissant adjuvant qui soit compatible avec le système immunitaire immature des jeunes enfants. Le VIH étant transmis principalement par la voie mucosale, lors des relations sexuelles, il est impératif que le vaccin soit formulé pour induire une forte réponse immunitaire au niveau des muqueuses vaginales par la production d'IgA sécrétoires.

Un tel candidat vaccin a été développé dans nos laboratoires et a été évalué chez la souris avec des résultats très positifs de réponses immunitaires systémique et mucosale. Ce projet a donc pour objectif de conduire des essais précliniques d'un vaccin pédiatrique multi-antigènes destinés aux nouveau-nés ainsi qu'aux adolescents prépubères.

L'étude sera réalisée en utilisant des lapins femelles puisque, dans des études antérieures, cette espèce s'est montrée adéquate pour l'administration de vaccins, tant par la voie mucosale (orale, intra vaginale) que par la voie parentérale. L'étape suivante (essais cliniques de phase 1), sera réalisée en Afrique en collaboration avec l'équipe du Pr Colizzi de l'Université de Rome et le Pr Montagnier.

\*\*\*\*\*

**Peter TIJSEN**

Les sujets de recherche de notre laboratoire sont principalement axés sur le parvovirus humain, les parvovirus des vertébrés animaux et des insectes. Les parvovirus sont parmi les plus petits virus à ADN qui sont composés d'une capsid quasi-sphérique contenant un ADN à simple brin. Notre recherche touche à la fois le côté fondamental et appliqué. La recherche fondamentale consiste à la détermination de la structure atomique des parvovirus ainsi qu'à la compréhension du

rôle que joue chaque composante du virus à l'aide de la biologie moléculaire. La recherche appliquée est orientée dans la compréhension du mode d'action du parvovirus humain B19 et le développement d'antiviraux jusqu'à la lutte biologique à l'aide des densovirus.

Un des aspects particuliers du parvovirus qui suscite beaucoup d'intérêts dans notre laboratoire est son tropisme. En effet, leur capacité à passer d'un hôte à un autre est notoire; par exemple dans les années 40 le parvovirus félin s'est soudainement adapté à un nouvel hôte, le vison, et plus tard, aux chiens vers les années 70 créant ainsi des pandémies. Cette capacité d'adaptation ne doit pas être sous-estimée chez l'homme. Depuis les dernières années nous avons découvert plusieurs autres nouvelles souches de parvovirus (SAAV, *J. Gen. Virol.*, 85:555-61 (2004); MIDNV, *Virology*, 320:181-189 (2004); HaDNV, en préparation).

Pour faciliter notre recherche, des clones infectieux ont été développés au laboratoire pour plusieurs parvovirus comme le PPV-NADL, le PPV-Kresse (*Journal of Virology* 70:2508-2515 (1996)), le GmDNV (*Journal of Virology* 77:10357-10365, (2003)), le MIDNV (*Virology*, 320:181-189 (2004)) et le B19 (*Virology* 318:142-152 (2004)). Ces clones infectieux, plasmides bactériens recombinants, contiennent le génome viral complet du parvovirus d'intérêt et peut être ainsi produit en grande quantité pour éventuellement subir une mutagenèse dirigée et ensuite transfecter des lignées cellulaires permissives pour la production du virus modifié. Cette approche nous permet de comprendre l'importance de certaines séquences dans le génome. Nous avons également pu obtenir des lignées cellulaires permissives pouvant être utilisées pour distinguer les différentes souches virales. Finalement, la structure atomique de deux parvovirus (GmDNV et PPV) a été déterminée et d'autres sont en étude (BmDNV, PsDNV).

\*\*\*\*\*

**Nos objectifs de recherche sont la détermination des relations structure-fonction des parvovirus et leur application dans les domaines de la médecine et de l'agriculture**

#### **Structure du parvovirus**

Collaborateurs externes: Dr Michael Rossmann, Purdue University, West-Lafayette, USA;

Dr Colin Parrish, Cornell University, Ithaca, USA;

Dr Marc Allaire, Brookhaven National Laboratory, Long Island, USA

La structure atomique des parvovirus est déterminée par les méthodes de cryo-électromicroscopie et la diffraction aux rayons X qui nous permettent d'obtenir une résolution d'environ 3 Angstrom. Les deux structures que nous avons obtenues jusqu'à présent sont celles du GmDNV (*Structure* 6, 1355-1364 1998, *Cell Press*) et le PPV (*J. Mol. Biol.* 315, 1189-1198 (2002)); celles du BmDNV et du PsDNV sont en cours. Ces résultats nous permettent de prédire quelles séquences ou structures pourraient être associées à certaines fonctions du virus.

\* \* \* \* \*

#### **Biologie moléculaire du parvovirus porcin**

Collaborateur externe: Dr Michael Gelb, Washington University, USA

Dans notre laboratoire, les travaux effectués sur la biologie moléculaire des parvovirus sont essentiellement centrés sur le parvovirus porcin. La morphogénèse du virus, la transmission et l'entrée dans la cellule suscitent une attention particulière. L'épidémiologie du PPV et l'existence de variants tropiques sont également d'un grand intérêt. Une découverte très importante fut faite dans notre laboratoire, il s'agit d'un domaine actif de la phospholipase A2 situé dans la capsid de parvovirus; c'est une première chez tous les virus (*Dev. Cell* 1: 291-302 (2001); *Cell Press*). Il a été montré que cette enzyme possède une très grande activité spécifique généralement plus grande que celle trouvée dans le venin de serpent. Ce domaine

actif est essentiel pour le transfert de l'ADN viral vers le noyau de la cellule lors de l'infection (*J. Gen. Virol.* 83:973 (2002)). L'activité spécifique de cette enzyme chez les densovirus est beaucoup plus basse (*J. Gen. Virol.* 82:2821 (2001); *Virology* 292:299 (2002)). L'utilisation d'inhibiteurs spécifiques de l'enzyme a été efficace dans la prévention de l'infection et pourrait envisagée comme stratégie antivirale (*J Biol Chem.* 279:14502-14508 (2004)). Récemment, nous avons découvert une nouvelle classe de protéines nonstructurales de ces virus (*J. Virol.*, sous presse).

\* \* \* \* \*

#### **Le parvovirus humain B19**

Collaborateur externe: Dr Kevin Brown, National Institutes of Health, Bethesda, USA

Le B19 est un pathogène important chez l'homme. L'absence d'une lignée cellulaire permissive et d'un clone infectieux en fait un virus qui, jusqu'à présent, a toujours été difficile à étudier. Durant les deux dernières années nous avons finalement pu surmonter ce problème (*Zhi et al. Virology*, 318:142-152 (2004)). Ces résultats nous donnent maintenant la possibilité d'étudier cet agent pathogène. Un des sous-projets consiste à exprimer des capsides virales entières dans des vecteurs d'expression eucaryotes afin d'étudier l'assemblage viral.

\* \* \* \* \*

#### **Lutte biologique**

Collaborateurs externes: Dr Max Bergoin, Université de Montpellier, France;

Dr Gilles Fédière, Université du Caire, Egypte;

Dr Hisanori Bando, Sapporo University, Japon

Les densovirus sont des agents efficaces dans la lutte biologique. Nous étudions présentement les déterminants localisés dans la capsid virale qui définissent le spectre d'hôte par souci de sécurité dans l'utilisation de ces virus dans la nature. De plus, nous sommes à la recherche de nouvelles souches

virales en Égypte pour d'éventuelles applications locales, afin de minimiser l'utilisation sur les récoltes (quatre par année) de pesticides qui contaminent la nappe phréatique.

\*\*\*\*\*

**Cathy VAILLANCOURT**

(depuis juin 2005)

**Les effets des facteurs environnementaux sur les femmes enceintes et le développement du fœtus: le placenta comme outil de diagnostic et de prévention**

Collaborateurs externes: Dre Julie Lafond, Université du Québec à Montréal;  
Drs Céline Surette et Omer Chouinard, Université de Moncton, Nouveau-Brunswick

Notre programme de recherche se concentre sur les aspects associés à l'effet de l'exposition à des contaminants environnementaux chez la femme enceinte et de la saison de la grossesse sur la physiologie du placenta humain et, tout particulièrement, sur les systèmes dopaminergiques, cholinergiques, sérotoninergiques et mélatoninergiques placentaires. Le placenta joue un rôle indispensable dans la croissance et le développement du fœtus. Il contrôle les échanges gazeux entre la mère et le fœtus et produit les hormones nécessaires à la croissance du fœtus et au bon déroulement de la grossesse. En plus d'apporter au futur bébé les calories dont il a besoin, il agit également comme un filtre : il élimine notamment l'urine et les excréments du fœtus et les toxines, tels que les contaminants environnementaux, provenant de la mère. De plus, le placenta exprime certains récepteurs, tels que les récepteurs cholinergiques, mélatoninergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques identiques à ceux présents au niveau cérébral ce qui permet d'étudier *in vivo* ces molécules qui sont des biomarqueurs de la toxicité.

Notre équipe cherche, entre autre, à déterminer s'il existe un lien entre les niveaux de contaminants environnementaux contenus dans le sang maternel et une altération des

fonctions placentaires et, par conséquent, de la croissance et du développement du fœtus. Nous savons que le fœtus est exposé aux polluants avec lesquels la mère sera mise en contact pendant la grossesse, car certains polluants peuvent traverser la barrière placentaire. La bioaccumulation de produits chimiques dans les tissus humains, qui sont ainsi transmis de génération en génération, laisse croire que les enfants d'aujourd'hui sont beaucoup plus touchés que ceux des générations précédentes. En outre, on est de plus en plus conscient que les contaminants ralentissent la croissance du fœtus, d'où le faible poids des bébés à la naissance. Les contaminants environnementaux contribuent aussi à certaines anomalies neurologiques et congénitales ainsi qu'au déclenchement de maladies comme l'asthme, les infections respiratoires, l'infertilité et le cancer. À ce jour, nos travaux ont permis de démontrer, chez les placentas contaminés par rapport aux placentas non contaminés, une altération de l'expression des récepteurs placentaires D<sub>1</sub>- et D<sub>2</sub>-dopaminergique ainsi qu'une augmentation de l'expression du récepteur 5-HT<sub>2A</sub>-sérotoninergique et une diminution de l'expression des transporteurs de la sérotonine et de la protéine G<sub>q/11</sub>. Une meilleure compréhension des effets des polluants environnementaux sur la physiologie placentaire permettra d'améliorer la santé des femmes enceintes et les chances de meilleure santé de leurs enfants. Les résultats de nos travaux pourraient éventuellement aider les différents gouvernements à élaborer de nouvelles politiques et stratégies préventives. Un deuxième axe de recherche s'intéresse aux mécanismes d'actions cellulaires de la mélatonine dans le système placentaire et à l'implication du rythme circadien et de la saison de la grossesse sur les fonctions placentaires. Chez la femme, la production de la mélatonine augmente significativement tout au long de la grossesse pour atteindre un pic au 3<sup>e</sup> trimestre. De plus, nous savons que chez l'humain, la mélatonine traverse facilement, et sans subir de bio-transformation, la barrière placentaire pour entrer dans la circulation fœtale. Les études sur les mécanismes d'action de la mélatonine dans le système placentaire sont rares, sinon inexistantes. Nous avons

récemment démontré que les récepteurs de la mélatonine (ROR $\alpha$ 1, MT1 et MT2) sont exprimés dans le placenta humain à terme. De plus, nos résultats préliminaires suggèrent que la mélatonine est impliquée, entre autre, dans la régulation de la sécrétion de la hPL et de la hCG. Nos résultats suggèrent que la mélatonine pourrait avoir une action dans le fonctionnement du placenta par des interactions paracrines et autocrines et par conséquent sur le développement fœtal. En outre, des chercheurs ont démontré sur un modèle animal que la mélatonine maternelle est importante pour la croissance et la maturation sexuelle des rejetons. Nous croyons, qu'une meilleure connaissance des effets de la mélatonine sur les fonctions placentaires et la grossesse pourrait ouvrir la voie sur de nouvelles approches préventives. Nos travaux sont également essentiels pour accroître de façon générale les connaissances sur les récepteurs de la mélatonine qui demeurent à ce jour encore peu étudiés.

\* \* \* \* \*

**Richard VILLEMUR**

#### Étude de la *Desulfitobacterium frappieri* PCP-1

Collaborateurs internes: Drs Réjean Beaudet, Pierre Juteau et François Lépine

Un premier projet est de pouvoir comprendre la colonisation et la disposition dans un biofilm anaérobie de la souche *D. frappieri* PCP-1. Des réacteurs à film fixe dégradant le pentachlorophénol ont été développés en conditions méthanogènes. Les conditions d'implantation de la souche PCP-1 dans les biofilms de ces réacteurs ont été déterminées par hybridation *in situ*. Les analyses ont démontré que la souche PCP-1 composait près de 20% des cellules des biofilms.

Nous caractérisons également différents gènes codant pour les deux systèmes enzymatiques de déshalogénéation chez *Desulfitobacterium frappieri* PCP-1. Parmi ces études, notons la détermination du profil d'expression du gène codant pour la déshalogénase #1 ainsi que sa

présence chez d'autres souches de *Desulfitobacterium*. Nous avons également déterminé la séquence du gène codant pour la déshalogénase #2 et des études similaires à la déshalogénase #1 ont été également faites. Finalement, nous étudions la famille de gènes *cprA* ayant le potentiel de coder pour d'autres déshalogénases réductives. Trois de ceux-ci ont été identifiés chez *D. frappieri* dont un a été séquencé. Des études comparatives chez d'autres souches de *Desulfitobacterium* pour la présence et l'expression de tous ces gènes ont été effectués.

\* \* \* \* \*

#### Étude du bioprocédé de dénitrification du bassin marin du Biodôme de Montréal

Collaborateurs externes: Dr Serge Parent, Biodôme de Montréal;  
Drs Yves Comeau et Mario Jolicoeur, École Polytechnique de Montréal

Le Biodôme de Montréal possède un immense bassin d'eau de mer de 3000 m<sup>3</sup>, représentant un mésocosme du Saint-Laurent marin (SLM). Cet écosystème (poissons et invertébrés du golfe du Saint-Laurent) produit des déchets qui sont généralement bien éliminés par le système de filtration. Toutefois, ce traitement n'élimine pas les composés nitrates lesquels ont atteint en 1995 une concentration de 180 mg/L (versus <1 mg/L dans le golfe du Saint-Laurent), et que les animaux s'en ressentaient énormément (mortalité élevée). Par conséquent, le Biodôme ne peut pas exploiter le plein potentiel du bassin, ce qui diminue le produit qu'il peut offrir à son public. Le Biodôme a donc acheté un système de dénitrification à lit fluidisé pour traiter en continu l'eau du bassin et ainsi stabiliser le niveau de nitrate aux alentours de 20 mg/L. Celui-ci a été installé en 1998, mais a fonctionné avec plus ou moins de succès depuis. Nous avons caractérisé une bonne partie de la flore microbienne du système de dénitrification en eau salée. Nous avons également déterminé le besoin en élément en trace pour augmenter l'activité dénitrifiante du réacteur. Nous avons construit des bancs d'essais pour la dénitrification au Biodôme de Montréal pour mieux étudier les différents

paramètres microbiologiques et physico-chimiques de la dénitrification. Une subvention CRSNG stratégique en collaboration avec le Biodôme (Serge Parent) et l'École Polytechnique de Montréal (Yves Comeau et Mario Jolicoeur) a été obtenue sur cette problématique.

\* \* \* \* \*

#### **Développement d'un procédé de déphosphatation biologique**

Collaborateur externe: Yves Comeau, Ecole Polytechnique de Montréal;  
Grant Vandenberg, Université Laval, Québec;  
Serge Parent, Biodôme de Montréal  
Collaborateur interne: Dr Pierre Juteau

L'industrie piscicole rejette de grandes quantités de nutriments dilués dans d'importants volumes d'eau. Cette dilution est due au fait que la plupart des bassins d'aquaculture sont opérés circuit ouvert, c'est-à-dire que l'eau fraîche traverse les bassins d'élevage une seule fois et est rejetée dans l'environnement. Le but de cette pratique est d'éviter que la concentration des déchets excrétés par les poissons, particulièrement l'azote ammoniacal, n'atteigne une concentration nuisible à leur propre santé. La difficulté pour l'expansion de l'industrie piscicole est l'accessibilité à de nouvelles sources d'eau. Des politiques de gestion de la qualité et la quantité des eaux plus strictes réduiront cette accessibilité. L'industrie piscicole doit donc se tourner de plus en plus vers la culture en circuit partiellement fermé (CPF). Dans un tel système, la majeure partie de l'eau est traitée et retournée aux bassins d'élevage. L'avantage des CPF est qu'ils requièrent beaucoup moins d'eau. Dans un élevage en CPF, un traitement des eaux est nécessaire pour maintenir les conditions propices à la vie des poissons notamment en éliminant l'ammoniac toxique des bassins d'élevage. Toutefois, dans leur présente configuration, les traitements existants n'enlèvent pas ou peu le nitrate et le phosphore qui sont donc rejetés dans l'environnement. Un apport massif de ces éléments provoque un phénomène d'eutrophisation, c'est-à-dire une croissance excessive de végétaux aquatiques.

Ceci est préjudiciable à la faune aquatique et aux divers usages de ces lieux. Il est donc impératif de trouver de nouvelles technologies à la fois plus performantes pour l'enlèvement du nitrate et du phosphore et à coût raisonnable.

L'objectif du projet proposé vise le développement d'un procédé de déphosphatation biologique adapté aux systèmes d'aquaculture en CPF et utilisant des microorganismes accumulant le phosphate opérant en conditions dénitrifiantes pour éliminer à la fois le nitrate et le phosphate. Nous voulons pour ce faire adapter les bioréacteurs que nous avons développés pour la dénitrification du bassin du Saint-Laurent marin au Biodôme de Montréal. Ce système sera adapté pour le traitement de l'eau douce et de l'eau salée.

\* \* \* \* \*

#### **Études d'une flore microbienne dégradant de polluants dans une culture à deux phases liquides**

Collaborateur interne: Dr Réjean Beaudet

Plusieurs sols ont été contaminés par des hydrocarbures de toutes sortes dû à l'activité industrielle. Parmi ceux-ci, il y a les Hydrocarbures Polycycliques Aromatiques (HAP) issus de la combustion de matière carbonée que l'on retrouve beaucoup comme sous-produits de raffineries. Plusieurs de ces HAP ont un potentiel mutagène, donc pourraient être cancérigènes. De plus, dû à leurs propriétés très hydrophobes et leur attachement aux particules du sol, ceux-ci sont très peu disponibles à la faible proportion de microorganismes capables de les dégrader.

Un consortium microbien a été enrichi par le groupe de recherche en microbiologie de l'environnement pour la dégradation des HAP. Ce consortium a été adapté pour opérer dans des cultures biphasiques, c'est-à-dire avec une phase aqueuse où se retrouvent les microorganismes et une phase organique où les HAP sont beaucoup plus solubles. Notre hypothèse est que les microorganismes

doivent s'attacher à l'interface pour obtenir la seule source de carbone soit les HAP.

Le projet de recherche consiste à caractériser le consortium microbien par l'identification des différents micro-organismes cultivables et non-cultivables, et à suivre son évolution dans le système biphasique. Cette étude nous permet de mieux comprendre les mécanismes d'action de ce consortium et d'avancer vers le développement d'un procédé biologique efficace de dégradation des HAP.

\* \* \* \* \*

#### **Différenciation des sources de pollutions fécales humaines et animales: utilisation de marqueurs géniques**

Collaborateur interne: Dr Pierre Payment

Nous avons développé de nouveaux outils de détection de contaminations fécales humaines et animales dans l'eau à l'aide de la technique PCR. Le projet est financé par le Réseau Canadien de l'Eau.

\* \* \* \* \*

#### **Expression de cDNA codant pour enzyme d'intérêt industriel chez *Streptomyces***

Collaborateur externe: Dr Adrian Tsang, Université Concordia, Montréal

Collaborateur interne: Dr François Shareck

Des génothèques de cDNA ont été construits à partir de 14 souches de moisissures. Plusieurs milliers de ces cDNA ont été séquencés et une identification *in silico* a été faite. Ce travail a été fait à l'Université Concordia dans le cadre d'une subvention de Génome Québec/Canada. Plusieurs cDNA d'intérêt codant pour des enzymes telles des cellulases nous ont été acheminés pour un clonage dans un vecteur d'expression dans *Streptomyces*. Les protéines produites seront caractérisées pour leurs activités.

\* \* \* \* \*

#### **Laboratoire de microbiologie appliquée**

Trois employés (Ginette Denis, Denis Minville, Chantal Thibault) sous la supervision de Guy McSween effectuent l'analyse des microorganismes qui peuvent être présents dans divers environnements tels l'eau, le sol, les aliments et les effluents gazeux, mais aussi dans les bâtiments. Ce service œuvre surtout auprès des compagnies et des organismes gouvernementaux et paragouvernementaux.

\* \* \* \* \*

#### **Veronika Von MESSLING**

#### **La caractérisation des mécanismes pathogéniques des Morbillivirus**

Le virus de la rougeole (MV, measles virus) infecte annuellement jusqu'à 60 millions d'individus et a pour résultat environ 1 million de morts, la plupart d'eux dans des pays avec un faible taux de vaccination et un soutien médical insuffisant. Dû à la haute prédominance du MV dans les pays en voie de développement ainsi qu'à la rigueur de vaccination décroissante dans les nations industrialisées, il est prévu que des épidémies de rougeole surviennent à travers le monde jusqu'à ce que la campagne d'éradication soit appliquée. L'immunosuppression profonde, trait caractéristique des infections du MV, résulte en une susceptibilité augmentée aux infections secondaires, qui sont responsables de beaucoup des morts associées avec la rougeole dans les pays du Tiers-monde. Dans les régions avec soutien médical suffisant, l'encéphalite de rougeole aiguë est la complication la plus fréquente.

Nous visons à caractériser les déterminants viraux et cellulaires de la pathogénie et de la virulence chez les Morbillivirus. Dans ce but, nous avons développé un modèle animal homologue basé sur l'étude d'un Morbillivirus étroitement apparenté, le virus de la maladie de Carré (CDV, canine distemper virus) chez les furets, qui récapitule les aspects pathologiques principaux du MV. Les furets

sont extrêmement susceptibles aux infections de CDV, et l'inoculation intranasale avec une souche virulente est suffisante pour causer une maladie mortelle. Nous avons montré que l'évolution et les signes d'infections du CDV dans les furets sont identiques à ceux du MV chez les humains, y compris le développement d'éruptions cutanées sévères et de signes respiratoires et gastro-intestinaux. Dépendamment de la souche utilisée, les animaux infectés développent aussi une encéphalite aiguë trois semaines suivant l'inoculation. Des indices d'immunosuppression sont souvent notés, tels l'incapacité de monter une réponse d'hypersensibilité de type retardée et une inhibition de l'activité proliférative lymphocytaire *in vitro*. Ayant établi un système de génétique inverse pour la génération des virus recombinants virulents, nous sommes maintenant dans une position idéale pour évaluer l'influence des protéines virales et des résidus individuels impliqués dans des aspects pathogéniques distincts.

Un deuxième volet de notre programme de recherche vise à caractériser les interactions entre protéines impliquées dans la réplication virale. Les virus à ARN de sens négatif sont basés sur un complexe de polymérase endogène pour la transcription des ARNm et pour la réplication du génome. Le complexe de polymérase des Morbillivirus consiste en trois protéines, les protéines nucléo (N), phospho (P), et polymérase (L). La protéine N encapside l'ARN génomique viral pendant que les protéines P et L s'associent avec l'ARN encapsidé pour former un complexe de ribonucléo-protéine (RNP) capable de réplication virale. Nous comptons identifier et caractériser des domaines à action réciproque dans les protéines de réplication des Morbillivirus, utilisant une approche originale impliquant la pression évolutionnaire exercée sur les virus recombinants chimériques de CDV/MV.

\*\*\*\*\*

### Lolita ZAMIR

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

Collaborateurs externes: Dre Françoise Sauriol, Queen's University, Kingston;  
Dr Orval Mamer, Université McGill, Montréal;  
Drs Gerry Batist et 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 effectuées par notre collaborateur le Dr Orval Mamer. L'activité anticancérigène sera vérifiée par nos collaborateurs oncologues du Centre Appliqué 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: Dre Françoise Sauriol, Queen's University, Kingston;  
Dr Orval Mamer, Université McGill, Montréal

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 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 fonctions structurales très intéressantes 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, 1998 et 1999 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: Dre Françoise Sauriol, Queen's University, Kingston;  
Dr Orval Mamer, Université McGill, Montréal

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 effectuées chez nos collaborateurs de longue date, Dr Françoise Sauriol et Dr Orval 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: Dre Françoise Sauriol, Queen's University, Kingston;  
Dr Orval Mamer, Université McGill, Montréal

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 microorganismes pour ce même objectif. L'avantage des microorganismes 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 le Dre Françoise Sauriol et Dr Orval Mamer.

\* \* \* \* \*

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

Collaborateurs externes: Dre Françoise Sauriol, Queen's University, Kingston;  
Dr Orval Mamer, Université McGill, Montréal

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, 1998 et 1999, nous avons trouvé encore trois 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 soit 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 nous retrouvons 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.

\* \* \* \* \*

#### **Conversion du taxane abondant de l'if du Canada en Taxol®**

Collaborateurs externes: Dre Françoise Sauriol, Queen's University, Kingston;  
Dr Orval Mamer, McGill University

Le Taxol® et le Taxotère® sont deux médicaments anti-cancérigènes qui sont beaucoup employés en clinique contre le cancer des ovaires et du sein et qui très bientôt seront aussi utilisés contre la prostate. Ces deux médicaments sont préparés par voie semi-synthétique c'est-à-dire le composé majoritaire de l'if européen (*Taxus baccata*) est extrait, converti chimiquement en taxol et taxotère. Vu que la quantité de taxol est limitée, il est important de trouver d'autres sources. De plus, il semble d'après les publications qu'il y a plus d'ifs canadiens dans le monde que d'ifs européens. La transformation de notre taxane abondant (qui est différent de celui de l'if européen) en taxol était donc importante à réaliser. Ces réactions n'étaient pas aussi simples que prévues, mais nous avons réussi avec des rendements assez intéressants. Les étapes sont décrites dans la publication de l'an 2000 dans *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Nous avons aussi un brevet.

\* \* \* \* \*

#### ***Achille millefolium*: métabolites bioactifs**

Collaborateurs externes: Drs Gerry Batist et Moulay Alaoui-Jamali, Centre appliqué à la recherche sur le cancer, Hôpital Juif de Montréal

Les travaux préliminaires d'extraction à partir de la plante *Achille millefolium* sont très encourageants. Cette plante a été longuement utilisée en médecine folklorique pour traiter les blessés de guerre et est aussi appelée «woundwort» ou «military herb». Les extraits provenant de la fraction éthyle acétate ont montré une activité anti-cancérigène importante (IC50 = 1-10 µg/ml) sur les cancers du poumon, du colon et des ovaires chez la souris (M27; HCT116; A2780) et sur le cancer du sein et des poumons sur des cellules humaines (h322 et MDA 231). Les tests *in vitro* de cytotoxicité des extraits provenant de la fraction méthanolique ont démontré une activité anti-cancérigène contre le cancer du poumon chez la souris (M27) et le cancer du sein et de la prostate chez les humains (MDA 231 et PC3) (IC-50 1-10 µg/ml). Quelques composés du type terpénoïde ont été caractérisés (Tozyo *et al*) mais aucune activité telle que celles que nous avons trouvées n'est mentionnée. C'est une plante particulièrement intéressante, car vu qu'elle est vendue dans des magasins d'aliments naturels, nous savons qu'elle n'est pas toxique. Il est donc important de purifier ces extraits et de caractériser les structures chimiques des composés bioactifs. C'est un projet assez complexe et les chances de réussir à isoler un composé actif et caractériser la structure sont petites. Cependant, l'enjeu en vaut la peine.

\* \* \* \* \*

#### **Des analogues du Taxol® qui évitent la résistance aux drogues chimiothérapeutiques**

Collaborateur externe: Dr Moulay Alaoui-Jamali, Centre appliqué à la recherche sur le cancer, Hôpital Juif de Montréal

Le paclitaxel (Taxol®, Bristol-Myers Squibb), et son analogue semi-synthétique le docetaxel (Taxotère®, Rhône-Poulenc Rorer), sont très

efficaces pour le traitement des cancers des ovaires et du sein. L'efficacité de ces médicaments est cependant sérieusement limitée par le développement de cellules cancéreuses résistantes. Nous devons mieux comprendre quel site des médicaments est responsable pour la résistance aux multi-médicaments. Une nouvelle famille de taxanes (composés reliés au taxol) qui tue les lignées cellulaires résistantes est donc en grand besoin.

Dans les lignées cellulaires résistantes aux multi-médicaments, le médicament se lie à une protéine de la surface cellulaire (appelée P-glycoprotein-170 or Pgp-170 référant à une masse moléculaire de 170kDa) qui pompe le médicament en dehors de la cellule, empêchant donc le médicament d'atteindre l'objectif intracellulaire. La majorité de la recherche existante est concentrée sur Pgp-170, sa structure, ses inhibiteurs, et quelques domaines dans Pgp où le médicament se lie. Notre hypothèse est que l'analogue du taxol est reconnu par Pgp-170 et transporté en dehors de la cellule à cause de fonctions chimiques structurales spécifiques. Cette idée a été déduite par analogie avec la liaison et le transport des stéroïdes par Pgp qui dépend non seulement du groupe chimique mais aussi de sa stéréochimie c.a.d. son orientation en 3D : l'orientation d'un simple groupe -OH peut faire la différence. De plus, nous avons isolé des aiguilles de l'if canadien avec des structures chimiques différentes qui soit se lient fortement au Pgp ou ont une petite affinité au Pgp et qui pourraient donc tuer des lignées cancéreuses résistantes.

\* \* \* \* \*

---

**PUBLICATIONS 2004****(Nombre total : 130)**

- Adachi, D., G. Johnson, R. Draker, M. Ayers, T. Mazzulli, **P.J. Talbot** et R. Tellier (2004). Comprehensive detection and identification of human corona-viruses, including the SARS-associated coronavirus, with a single RT-PCR assay. *J. Virol. Meths* 122: 29-36.
- Aravindakshan, J., M. Gregory, D.J. Marcogliese, **M. Fournier** et **D.G. Cyr** (2004). Consumption of xenoestrogen-contaminated fish during lactation alters adult male reproductive function. *Toxicol. Sci.* 81(1): 179-189.
- Aravindakshan, J., V. Paquet, M. Gregory, J. Dufresne, **M. Fournier**, D.J. Marcogliese et **D.G. Cyr.** (2004). Consequences of xenoestrogen exposure on male reproductive function in spottail shiners (*Notropis hudsonius*). *Toxicol. Sci.* 78(1): 156-165.
- Assemand, E., **M. Lacroix** et M.A. Mateescu (2004). Protective role of L-tyrosine in the sterilization of ceruloplasmin therapeutic protein by gamma-irradiation. *Rad. Phys. Chem.* 71(1-2): 405-409.
- Baek, M.C., P.M. Krosky, **A. Pearson** et D.M. Coen (2004). Phosphorylation of the RNA polymerase II carboxyl-terminal domain in human cytomegalovirus-infected cells and *in vitro* by the viral UL97 protein kinase. *J. Virol.* 324: 184-193.
- Baratin, M., K. Bonin et **C. Daniel** (2004). Frontline: Peripheral priming of alloreactive T cells by the direct pathway of allorecognition. *Eur. J. Immunol.* 34(12): 3305-3314.
- Barriault, D. et **M. Sylvestre** (2004). Evolution of the biphenyl dioxygenase BphA from *Burkholderia xenovorans* LB400 by random mutagenesis of multiple sites in region III. *J. Biol. Chem.* 279(46): 47480-47488.
- Barriault, D., **F. Lépine**, M. Mohammadi, S. Milot, N. Leberre et **M. Sylvestre**, (2004). Revisiting the regiospecificity of *Burkholderia xenovorans* LB400 biphenyl dioxygenase toward 2,2'-dichlorobiphenyl and 2,3,2',3'-tetrachlorobiphenyl. *J. Biol. Chem.* 279(46): 47489-47496.
- Boivin, S., S. Tessier, J. Aubin, P. Lampron, M. Detheux et **A. Fournier** (2004). Identification of a binding domain of the endothelin-B receptor using a selective IRL-1620-derived photoprobe. *Biochemistry* 43(36): 11516-11525.
- Borsa, J., **M. Lacroix**, B. Ouattara et F. Chiasson (2004). Radiosensitization: enhancing the radiation inactivation of foodborne bacteria. *Rad. Phys. Chem.* 71(1-2): 137-141.
- Bouchard, A., C. Rathé et **D. Girard** (2004). Interleukin-15 delays human neutrophil apoptosis by intracellular events and not via extracellular factors: role of Mcl-1 and decreased activity of caspase-3 and caspase-8. *J. Leukoc. Biol.* 75(5): 893-900.
- Brousseau, P., M.-S. Christin, **D. Cyr**, D. Marcogliese, S. Ruby et **M. Fournier** (2004). Effects of agricultural pesticides on the immune system of *Xenopus laevis* and *Rana pipiens*. *Aquatic Toxicol.* 67: 33-43.
- Brown, S.B., B.A. Adams, **D.G. Cyr** et J.G. Eales (2004). Contaminant effects on the teleost fish thyroid. *Environ. Toxicol. Chem.* 23(7): 1680-1701.
- Canaan, S., Z. Zadori, F. Ghomashch, J. Bollinger, M. Sadilek, M.E. Moreau, **P. Tijssen** et M.H. Gelb (2004). Interfacial enzymology of parvovirus phospholipases A2. *J. Biol. Chem.* 279(15): 14502-14508.
- Canton, R.F., **J.T. Sanderson**, S. Nijmeijer, Å Bergman et M. Van den Berg (2004). *In vitro* effects of selected brominated flame retardants on the adrenocortical enzyme (CYP19): a novel

endocrine mechanism of action? *Dioxin 2004, Berlin, Germany, 0. Organohalogen Compounds*, 66: 3065-3069.

Cartier, S., J. Pellerin, M. Fournier, E. Tamigneaux, L. Girault et N. Lemaire (2004). Use of an index based on the blue mussel (*Mytilus edulis* and *Mytilus trossulus*) digestive gland to assess the nutritional quality of mussel farm sites. *Aquaculture* 241: 633-654.

Cellier, M. (2004). The Nramp family. (Cellier M. and P. Gros, Eds). *Landes Biosciences & Kluwer Academic* (ISBN: 0-306-47841-2).

Charbonneau, M. et R. Tardif (2004). Caractérisation des effets pulmonaires potentiels chez le rat exposé à l'éthanol par inhalation (RFP Reference Number 1000039265; Serge Lamy), *Santé Canada, Gouvernement du Canada*, 23 pages.

Chen, S.H., A. Pearson, D.M. Coen et S.H. Chen (2004). Failure of thymidine kinase-negative herpes simplex virus to reactivate from latency following efficient establishment. *J. Virol.* 78: 520-523.

Chiasson, F., J. Borsa, B. Ouattara et M. Lacroix (2004). Radiosensitization of *Escherichia coli* and *Salmonella Typhi* in ground beef. *J. Food Prot.* 67(6): 1157-1162.

Christin, M.S., L. Ménard, A.D. Gendron, S. Ruby, D.J. Cyr, D. Marcogliese, L. Rollins-Smith et M. Fournier (2004). Effects of agricultural pesticides on the immune system of *Xenopus laevis* and *Rana pipiens*. *Aquat. Toxicol.* 67(1): 33-43.

Ciesla, K., S. Salmieri, M. Lacroix et C. Le Tien (2004). Gamma irradiation influence on physical properties of milk proteins. *Rad. Phys. Chem.* 71(1-2): 95-99.

Colombo, M., C. Hamelin, E. Kouassi, M. Fournier et J. Bernier (2004). Differential effects of mercury, lead, and cadmium on IL-2 production by Jurkat T cells. *Clin. Immunol.* 111(3): 311-322.

Courville, P., R. Chaloupka, F. Veyrier et M.F. Cellier (2004). Determination of transmembrane topology of the *Escherichia coli* natural resistance-associated macrophage protein (Nramp) ortholog. *J. Biol. Chem.* 30: 279(5): 3318-3326.

Cyr, D.G., S. Pillet et J.M. Nicolas (2004). Interactions cellule-cellule: cible des contaminants environnementaux. In: P.G. Campell, F. Denizeau, and E. Pelletier. *Écotoxicologie moléculaire: Principes fondamentaux et perspectives de développement. Presse de l'Université du Québec, Québec*, pp. 301-348.

Cyr, D.G. et J. Dufresne (2004). Cloning of the promoter for the rat Claudin-1 Gene. *J. Andrology* 78.

Delarue, C., I.R. Jouet, M. Gras, L. Galas, A. Fournier et H. Vaudry (2004). Activation of endothelin A receptors in frog adrenocortical cells stimulates both calcium mobilization from intracellular stores and calcium influx through L-type calcium channels. *Endocrinology*. [Epub ahead of print]

Delarue, C., J.M. Conlon, I. Remy-Jouet, A. Fournier et H. Vaudry (2004). Endothelins as local activators of adrenocortical cells. *J. Mol. Endocrinol.* 32(1): 1-7.

Denoncourt, P., B. Ouattara et M. Lacroix (2004) Development of biodegradable coatings for covered horizontal bunker-stored silage. *J. Sci. Food Agricult.* 84(10): 1207-1215.

Denoncourt, P., S. Caillet et M. Lacroix (2004). Bunker-stored silage covered with biodegradable coating. Part I. Laboratory Assay. *J. Sci. Food Agricult.* 84(4): 300-306.

Desaulniers, D., K. Leingartner, B. Musicki, J. Cole, M. Li, M. Charbonneau et B.K. Tsang (2004). Lack of effects of postnatal exposure to a mixture of aryl hydrocarbon-receptor agonists on the development of methyl-nitrosourea-induced mammary tumors in Sprague Dawley rats. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 67(18): 1457-1475.

- Devine, P.J.**, I.G. Sipes et P.B. Hoyer (2004). Initiation of delayed ovotoxicity by *in vitro* and *in vivo* exposures of rat ovaries to 4-vinylcyclohexene diepoxide. *Reprod. Toxicol.* 19(1): 71-77.
- Déziel, É., F. Lépine, S. Milot, M.N. Mindrinos, A.P. Tampakaki, J. He et L.G. Rahme** (2004). Analysis of *Pseudomonas aeruginosa* 4-hydroxy-2-alkylquinolines (HAQs) reveals a role for 4-hydroxy-2-heptylquinoline in cell-to-cell communication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(5): 1339-1344.
- Dumont, Y., M. Thakur, A. Beck-Sickinger, **A. Fournier** et R. Quirion (2004). Characterization of a new neuropeptide Y Y5 agonist radioligand: [I-125][Cyp(1-7), Npy(19-23), Ala(31), Aib(32), Gln(34)]Hpp. *Neuropeptides* 38(4): 163-174.
- Dupéré-Minier, G., C. Hamelin, P. Desharnais et **J. Bernier** (2004). Apoptotic volume decrease, pH acidification and chloride channel activation during apoptosis requires CD45 expression in HPB-ALL T cells. *Apoptosis* 9(5): 543-551.
- El-Far, M., Y. Li, G. Fédière, S. Abol-Ela et **P. Tijssen** (2004). Lack of infection of vertebrate cells by the densovirus from the maize worm *Mythimna loreyi* (MIDNV). *Virus Res.* 99(1): 17-24.
- Falluel-Morel, A., N. Aubert, D. Vaudry, M. Basille, M. Fontaine, **A. Fournier**, H. Vaudry et B.J. Gonzalez (2004). Opposite regulation of the mitochondrial apoptotic pathway by C2-ceramide and PACAP through a MAP-kinase-dependent mechanism in cerebellar granule cells. *J. Neurochem.* 91(5): 1231-1243.
- Farkas, S.L., Z. Zadori, M. Benko, S. Essbauer, B. Harrach et **P. Tijssen** (2004). A parvovirus isolated from royal python (*Python regius*) is a member of the genus Dependovirus. *J. Gen. Virol.* 85(Pt 3): 555-561.
- Faury, D., S. Saidane, H. Li et **R. Morosoli** (2004). Secretion of active xylanase C from *Streptomyces lividans* is exclusively mediated by the Tat protein export system. *Biochim. Biophys. Acta.* 1699(1-2): 155-162.
- Fédière, G., M. El-Far, Y. Li, M. Bergoin et **P. Tijssen** (2004). Expression strategy of densonucleosis virus from *Mythimna loreyi*. *Virology* 320(1): 181-189.
- Francova, K., M. Mackova, T. Macek et **M. Sylvestre** (2004). Ability of bacterial biphenyl dioxygenases from *Burkholderia sp.* LB400 and *Comamonas testosteroni* B-356 to catalyse oxygenation of ortho-hydroxychlorobiphenyls formed from PCBs by plants. *Environ. Pollut.* 127(1): 41-48.
- Gagné, F., **M. Fournier** et C. Blaise (2004). Serotonergic effects of municipal effluents: induced spawning activity in freshwater mussels. *Fresenius Environmental Bulletin* 13(11A): 1099-1103.
- Gérard, A., C. Favre, F. Garçon, J.G. Némorin, **P. Duplay**, S. Pastor, Y. Collette, D. Olive et J.A. Nunes (2004). Functional interaction of RasGAP-binding proteins Dok-1 and Dok-2 with the Tec protein tyrosine kinase. *Oncogene* 23(8): 1594-1598.
- Giroux, M. et **F. Denis** (2004). Influence of calcium ions in the flow cytometric analysis of human CD8-positive cells. *Cytometry* 62A(1): 61-64.
- He, J., R.L. Baldini, **É. Déziel**, M. Saucier, Q. Zhang, N.T. Liberati, D. Lee, J. Urbach, H.M. Goodman et L.G. Rahme (2004). The broad host range pathogen *Pseudomonas aeruginosa* strain PA14 carries two pathogenicity islands harboring plant and animal virulence genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101: 2530-2535.
- Hendawi, M., S. Sauvé, M. Ashour, P. Brousseau et **M. Fournier** (2004). A new ultrasound protocol for extrusion of coelomocyte cells from the earthworm *Eisenia fetida*. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 59(1): 17-22.
- Heneweer, M., **J.T. Sanderson** et M. Van den Berg (2004). The use of the human H295R and rat R2C cell lines as *in vitro* screening

tools for effects on aromatase activity: a comparison. *Toxicol. Lett.* 148: 183-194.

Heneweer, M., M. Van den Berg, M.C. De Geest, P.C. De Jong, Å. Bergman et J.T. Sanderson (2004). Inhibition of aromatase activity by methyl sufonyl PCB metabolites in H295R cells and in primary culture of human mammary fibroblasts. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 202: 50-58.

Hilscherova, K., P.D. Jones, T. Gracia, J.L. Newsted, X. Zhang, J.T. Sanderson, R. Yu, R. Wu et J.P. Giesy (2004). Assessment of the effects of chemicals on steroidogenic genes in H295R cell line using real-time PCR. *Toxicol. Sci.* 81: 78-89.

Hing, N.Y., M. Desjardins et A. Descoteaux (2004). Proteomic analysis reveals a role for protein kinase C-alpha in phagosome maturation. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 319(3): 810-816.

Hutchinson, J, W. Runge, M. Mulvey, G. Norris, M. Yetman, F. Lépine, N. Valkova et R. Villemur (2004). *Burkholderia cepacia* infections associated with intrinsically contaminated ultrasound gel - the role of microbial degradation of parabens. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 25: 291-296.

Jacomy, H., D. Boche, N. Janabi, G. Guillemin, N. Arbour, J. Van Beek, C. Canova et P.J. Talbot (2004). Cellules microgliales: pathologie. Dans: neuroanatomie fonctionnelle de la cellule au comportement. Guillemin, G. ed., Vol. 7, pp. 89-148 et 188-206.

Juteau, P., D. Tremblay, C.-B. Ould-Moulaye, J.-G. Bisailon et R. Beaudet (2004). Swine waste treatment by self-heating aerobic thermophilic bioreactors. *Water Res.* 38(3): 539-546.

Juteau, P., D. Tremblay, R. Villemur, J.-G. Bisailon et R. Beaudet. (2004). Analysis of the microbial community inhabiting an aerobic thermophilic sequencing batch reactor (AT-SBR) treating swine waste. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 66(1): 115-122.

Korah, N., D.G. Cyr, M. Gregory, C.E. Smith, A. D'azzo et L. Hermo (2004). Sperm numbers and motility parameters in cathepsin a-deficient mice. *J. Androl.* Abstract 75.

Labbé, N., S. Parent et R. Villemur (2004). Nitratireductor *aquibiodomus* gen. nov., sp. nov., a new alpha-proteobacterium isolated from the marine denitrification system of the Montreal Biodome (Canada). *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 54: 269-273.

Lacroix, M., J. Borsa, F. Chiasson et B. Ouattara (2004). The Influence of atmosphere conditions on *Escherichia Coli* and *Salmonella Typhi* radiosensitization in irradiated ground beef containing carvacrol and tetrasodium pyrophosphate. *Rad. Phys. Chem.* 71(1-2): 61-64.

Lacroix, M., F. Chiasson, J. Borsa et B. Ouattara (2004). Radio sensitization of *Escherichia Coli* and *Salmonella Typhi* in presence of active compounds. *Rad. Phys. Chem.* 71 (1-2): 65-68.

Lacroix, M. et F. Chiasson (2004). The influence of map condition and active compounds on the radiosensitization of *Escherichia Coli* and *Salmonella Typhi* present in chicken breast. *Rad. Phys. Chem.* 71(1-2) 69-72.

Lacroix, M., B. Ouattara, L. Saucier, M. Giroux et W. Smoragiewicz (2004). Effect of Gamma irradiation in presence of ascorbic acid on microbial composition and Tbars concentration of ground beef coated with an edible active coating. *Rad. Phys. Chem.* 71(1-2): 73-77.

Lacroix, M. et R. Lafortune (2004). Combined effects of Gamma irradiation and modified atmosphere packaging on bacterial resistance in grated carrots (*Daucus Carota*). *Rad. Phys. Chem.* 71(1-2): 79-82.

Lafond, J., A. Hamel, L. Takser, C. Vaillancourt et D. Mergler. (2004) Effects of low concentration by lead in women on calcium transfer in human placental

- syncytiotrophoblasts. *J. Toxicol. Env. Health, Part A* 67: 1-11.
- Lavastre, V., H. Cavalli, C. Rathé et D. Girard (2004). Anti-inflammatory effect of *Viscum album* agglutinin-I (VAA-I): induction of apoptosis in activated neutrophils and inhibition of lipopolysaccharide-induced neutrophilic inflammation *in vivo*. *Clin. Exp. Immunol.* 137(2): 272-278.
- Léonard, S., C. Viel, C. Beauchemin, N. Daigneault, M.G. Fortin et J.-F. Laliberté (2004). Interaction of VPg-Pro of turnip mosaic virus with the translation initiation factor 4E and the poly(A)-binding protein in planta. *J. Gen. Virol.* 85: 1055-1063.
- Lépine, F., S. Milot, É. Déziel, J. He et L.G. Rahme (2004). Electrospray/mass spectrometric identification and analysis of 4-hydroxy-2-alkylquinolines (HAQs) produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 15: 862-869.
- Le-Tien, C., M. Millette, M. Lacroix et M.A. Mateescu (2004). Modified alginate matrices for the immobilization of bioactive agents. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 39(Pt 2): 189-198.
- Le-Tien, C., M. Millette, M.A. Mateescu et M. Lacroix (2004). Modified alginate and chitosan for lactic acid bacteria immobilization. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 39(Pt 3): 347-354.
- Levallois, P., S. Gingras, P. Chevalier et P. Payment. (2004). Étude sur la qualité de l'eau potable dans sept bassins versants en surplus de fumier et impacts potentiels sur la santé: 7. Étude du risque de gastro-entérite chez les familles utilisant l'eau d'un puits domestique. Institut national de santé publique du Québec, *Envirosdoq ENV/2004/0317*, 170 pages.
- Longpré, F., L. Riccioni, and C Ramassamy. Alzheimer. Dualité d'effet du facteur de transcription nucléaire NF- $\kappa$ B : le mauvais ou le bon médiateur? *Revue Actualités*, décembre 2004.
- Lucarotti, C.J., E.S. Eveleigh, T. Royama, B. Morin, P. Mccarthy, P.M. Ebling, W.J. Kaupp, C. Guertin et M. Arella (2004). Prevalence of baculoviruses in spruce budworm (*Lepidoptera: Tortricidae*) populations in New Brunswick. *Canad. Entomol.* 136(2): 255-264.
- Mahrouz, A., M. Lacroix, G. D'aprano, H. Oufedjikh et C. Boubekri (2004). Shelf-life and quality evaluation of clementine following a combined treatment with Gamma-irradiation. *Rad. Phys. Chem.* 71(1-2): 143-145.
- Martin, F.L., K.T. Semple et J.T. Sanderson (2004). Environmental/-Genetic toxicology: defining environmental health impacts: occurrence, exposure and significance, Workshop at Lancaster University, UK, 9-10 septembre 2003. *Mutagenesis* 19: 423-429.
- Massicotte, R., P.Y. Robidoux, S. Sauvé, D. Flipo, A. Mathiot, M. Fournier et B. Trottier (2004). Immunotoxicological response of the earthworm *Lumbricus terrestris* following exposure to cement kiln dusts. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 59(1): 10-16.
- Mayer, L.P., P.J. Christian, P.J. Devine, I.G. Sipes et P.B. Hoyer (2004). The follicle deplete murine ovary produces androgens. *Biol. Reprod.* 71(1): 130-138.
- Maynard, C., F. Berthiaume, K. Lemarchand, R. Brousseau, L. Masson, P. Payment, P. Bayardelle et J. Harel (2004). Application of DNA microarray technology for wastewater analysis. Final Report to WERF for project 01-HHE-1, 62 pages.
- Mei, Y.A., D. Vaudry, M. Basille, H. Castel, A. Fournier, H. Vaudry et B.J. Gonzalez (2004). PACAP inhibits delayed rectifier potassium current (I<sub>K</sub>) via a cAMP/PKA transduction pathway: evidence for the involvement of I<sub>K</sub> in the anti-apoptotic action of PACAP. *Eur. J. Neurosci.* 19(6): 1446-1458.
- Ménard, L.-P., J.G. Lussier, F. Lépine, C. Paiva De Sousa et J.D. Dubreuil (2004). Expression, purification and biochemical

characterization of enteroaggregative *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin 1(EAST1). *Protein Expr. Purif.* 33(2): 223-231.

Millette, M., W. Smoragiewicz et M. Lacroix (2004). Antimicrobial potential of immobilized *Lactococcus lactis subsp. lactis* ATCC 11454 against selected bacteria. *J. Food Prot.* 67(6): 1184-1189.

Moussaid, M., S. Caillet, J. Nketsia-Tabiri, C. Boubekri et M. Lacroix (2004). Phenolic compounds and the colour of oranges subjected to a combination treatment of waxing and irradiation. *J. Sci. Food Agricult.* 84(13): 1625-1631.

Moussaid, M., S. Caillet, J. Nketsia-Tabiri, C. Boubekri et M. Lacroix (2004). Effects of irradiation in combination with waxing on the essential oils in orange peel. *J. Sci. Food Agricult.* 84(13): 1657-1662.

Ng Yan Hing, J.D., M. Desjardins et A. Descoteaux (2004). Proteomic analysis reveals a role for protein kinase C- $\alpha$  in phagosome maturation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 319(3): 810-816.

Ning, Z., Z. Zádori, K.E. Brown et P. Tijssen (2004). Construction and sequencing of an infectious clone of the human parvovirus, B19. *Virology* 318: 142-152.

Oussalah, M., S. Caillet, S. Salmieri, L. Saucier et M. Lacroix (2004). Antimicrobial and antioxidant effects of milk protein-based film containing essential oils for the preservation of whole beef muscle. *J. Agric. Food Chem.* 52(18): 5598-5605.

Payment, P. (2004). Water and Health -Goals of water treatment and disinfection: reduction in morbidity and mortality. Section E2-20-01-06 edited by W.O.K. Grabow, in Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS), Developed under the auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Oxford, UK, [<http://www.eolss.net>]

Payment, P. (2004). Water and Health - Diseases associated with drinking water supplies that meet treatment and indicator specifications. Section E2-20-01-07 edited by W.O.K. Grabow, in Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS), Developed under the auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Oxford, UK, [<http://www.eolss.net>]

Payment, P. et W. Robertson (2004). The microbiology of piped distribution systems and public health. pp. 1-18. In: "Microbiological Water Quality in Piped Distribution Systems: A Review of Knowledge and Practice" Ed. RG Ainsworth (WHO Drinking Water Quality Series), WHO Drinking Water Quality Series, IWA Publishing, London UK.

Payment, P. et R. Gehr (2004). Impact de la désinfection des eaux traitées de la Station d'épuration de la Ville de Montréal sur la qualité des eaux à vocation récréative en aval du rejet. *Vecteur Environnement* 37(1): 53-64.

Pearson, A., D. Knipe et D.M. Coen (2004). ICP27 selectively regulates the cytoplasmic localization of a subset of viral transcripts in cells infected with herpes simplex virus type 1. *J. Virol.* 78: 23-32.

Pelletier, M., A. Bouchard et D. Girard (2004). *In vivo* and *in vitro* roles of interleukin-21 (IL-21) in inflammation. *J. Immunol.* 173(12): 7521-7530.

Peters, A.K., J.T. Sanderson, Å Bergman et M. Van den Berg (2004). Induction and inhibition of cytochrome P450 1A1 and ethoxyresorufin-O-deethylation activity by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in *Cynomolgus* monkey primary hepatocytes. *Dioxin 2004, Berlin, Germany, Sep 6-10. Organohalogen Compounds.* 66: 3923-3928.

Peters, A.K., K. Van Londen, Å. Bergman, J. Bohonowych, M.S. Denison, M. Van den Berg et J.T. Sanderson (2004). Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) on basal and TCDD-induced ethoxyresorufin (EROD) activity and cytochrome P450 1A1

- expression in MCF-7, HepG2 and H4IIE cells. *Toxicol. Sci.* 82: 488-496.
- Petzke, T.L., Q.W. Shi, F. Sauriol, O. Mamer et **L.O. Zamir** (2004). Taxanes from rooted cuttings of *Taxus canadensis*. *J. Nat. Prod.* 67(11): 1864-1849.
- Plante, D., C. Viel, S. Léonard, H. Tampon, **J.F. Laliberté** et M.G. Fortin (2004). Turnip mosaic virus VPg does not disrupt the translation initiation complex but interferes with cap binding. *Physiol. Mol. Plant Pathol.* 64: 219-226.
- Plíšková, M., R.F. Canton, M.B.M. Van Duursen, J. Neca, J. Vondráček, A. Kocan, J. Petrik, T. Trnovec, **J.T. Sanderson**, M. Van den Berg et M. Machala (2004). AhR- and ER-mediated activities in human blood samples collected from a PCB contaminated and background region in Slovakia. *Dioxin 2004, Berlin, Germany, Sep 6-10. Organohalogen Comp.* 66: 3580-3585.
- Racine, S., A. Kheyar, C.A. Gagnon, B. Charbonneau et **S. Dea** (2004). Eucaryotic expression of the nucleocapsid protein gene of porcine circovirus type 2 and use of the protein in an indirect immunofluorescence assay for serological diagnosis of postweaning multisystemic wasting syndrome in pigs. *Clin. Diag. Lab. Immunol.* 11(4): 736-741.
- Rashidan, I.K., N. Nassoury, P.N. Giannopoulos, Y. Mauffette et **C. Guertin** (2004). Identification, characterization and phylogenetic analysis of conserved genes within the P74 gene region of *Chotistoneura Fumiferana* granulovirus genome. *J. Biochem. Mol. Biol.* 37(6): 700-708.
- Rashidan, K. et **C. Guertin** (2004). Granulovirus as biological impact of pollution on terrestrial arthropods. In: (J. Capinera, Ed.), *Encyclopedia of Entomology*. pp. 170-173. Kluwer Academic Press.
- Rashidan, K.K., N. Nassoury, P.N. Giannopoulos, Y. Mauffette et **C. Guertin** (2004). Identification, characterization and phylogenetic analysis of conserved genes within the odvp-6e/odv-e56 gene region of *Choristoneura fumiferana* granulovirus. *J. Biochem. Mol. Biol.* 37(2): 206-212.
- Rasmusson, B. et **A. Descoteaux** (2004). Contribution of electron and confocal microscopy in the study of *Leishmania*-macrophage interactions. *Microsc. Microanal.* 10(5): 656-661.
- Rathé, C. et **D. Girard** (2004). Interleukin-15 increases human neutrophil phagocytosis by a Syk-dependent mechanism: importance of the IL-15Ra chain. *J. Leukoc. Biol.* 76(1): 162-168.
- Richer, E., P. Courville et **M. Cellier** (2004). Molecular evolutionary analysis of the Nramp family. In: *The Nramp family* (Cellier M. and P. Gros, Eds). Landes Biosciences & Kluwer Academic (ISBN: 0-306-47841-2).
- Robledo, J.A., P. Courville, **M.F. Cellier** et G.R. Vasta (2004). Gene organization and expression of the divalent cation transporter Nramp in the protistan parasite *Perkinsus marinus*. *J. Parasitol.* 90(5): 1004-1014.
- Rouhani Rankouhi, T., **J.T. Sanderson**, I. Van Holsteijn, C. Van Leeuwen, A.D. Vethaak et M. Van den Berg (2004). Effects of natural and synthetic estrogens and various environmental contaminants on vitellogenesis in fish primary hepatocytes: comparison of bream (*Abramis brama*) and carp (*Cyprinus carpio*). *Toxicol. Sci.* 81: 90-102.
- Rouhani Rankouhi, T., **J.T. Sanderson**, I. Van Holsteijn, P. Van Kooten, A.T.C. Bosveld et M. Van den Berg (2004). Effects of environmental and natural estrogens on vitellogenin production in hepatocytes of the brown frog (*Rana temporaria*). *Aquatic Toxicol.* 71: 97-101.
- Sanderson, J.T.**, J. Hordijk, M.S. Denison, M. Springsteel, M.H. Nantz et M. Van den Berg (2004). Effects of natural and synthetic flavonoids on the catalytic activity and promoter-specific expression of aromatase (CYP19) activity in H295R human

adrenocortical carcinoma cells. *Toxicol. Sci.* 82: 70-79.

Sauvé, D., M. Baratin, C. Leduc, K. Bonin et **C. Daniel** (2004). Alloantibody production is regulated by CD4+ T cells' alloreactive pathway, rather than precursor frequency or Th1/Th2 differentiation. *Am. J. Transplant* 4(8): 1237-1245.

Schmitzer, A.R., **F. Lépine** et J.N. Pelletier (2004). Combinatorial exploration of the catalytic site of a drug-resistant dihydrofolate reductase: creating alternative functional configurations. *Prot. Eng. Des. Sel.* 17(11): 809-819.

Shi, Q.W., F. Sauriol, A. Lesimple et **L.O. Zamir** (2004). First three examples of taxane-derived di-propellanes in *Taxus canadensis* needles. *Chem. Commun. (Camb.)* (5): 544-545.

Shi, Q.W., F. Sauriol et **L.O. Zamir** (2004). A yew in Israël, new taxane derivatives. *J. Nat. Prod.* 67(2): 168-173.

Shi, Q.W., X. Ji, A. Lesimple, F. Sauriol et **L.O. Zamir** (2004). Taxanes with C-5-amino-side chains from the needles of *Taxus canadensis*. *Phytochemistry* 65(23): 3097-3106.

Siemiatycki, J., L. Richardson, K. Straif, B. Latreille, R. Lakhani, S. Campbell, **M.-C. Rousseau** et P. Boffetta (2004). Listing occupational carcinogens. *Environ. Health Perspect.* 112(15):1447-1459.

Sondossi, M., D. Barriault et **M. Sylvestre** (2004). Metabolism of 2,2'- and 3,3'-dihydroxybiphenyl by the biphenyl catabolic pathway of *Comamonas testosteroni* B-356. *Appl. Environ. Microbiol.* 70(1): 174-181.

Stelma, G.N. Jr, D.J. Lye, B.G. Smith, J.W. Messer et **P. Payment** (2004). Rare occurrence of heterotrophic bacteria with pathogenic potential in potable water. *Int. J. Food Microbiol.* 92(3): 249-254.

St-Jean, J., H. Jacomy, M. Desforges, A. Vabret, F. Freymuth et **P.J. Talbot** (2004). Human respiratory coronavirus OC43: genetic stability and neuro-invasion. *J. Virol.* 78: 8824-8834.

**St-Pierre, Y.**, J. Couillard et C. Van Themsche (2004). Regulation of MMP-9 gene expression for the development of novel molecular targets against cancer and inflammatory diseases. *Expert Opin. Ther. Targets* 8(5): 473-489.

**Sylvestre, M.** (2004). Genetically modified organisms to remediate polychlorinated biphenyls. Where Do We Stand? *Int. Biodet. Biodeg.* 54(2-3): 153-162.

Thibodeau, J., A. Gauthier, M. Duguay, **R. Villemur, F. Lépine, P. Juteau et R. Beaudet** (2004). Purification, cloning, and sequencing of a 3,5-dichlorophenol reductive dehalogenase from *Desulfotobacterium frappieri* PCP-1. *Appl. Environ. Microbiol.* 70(8): 4532-4537.

Trudel, R., **C. Guertin** et P. Groot (2004). Use of pinyol to reduce damage by the white pine cone beetle, *Conophthorus Coniperda* (Col., Scolytidae) in seed orchards. *J. Appl. Entomol.* 128(6): 403-406.

Vallet, S., A. Gagneur, **P.J. Talbot, M.-C. Legrand, J. Sizun et B. Picard** (2004). Detection of human coronavirus 229E in nasal specimens in large scale studies using an RT-PCR hybridization assay. *Mol. Cell. Probes* 18: 75-80.

Van Duursen, M., **J.T. Sanderson, P.C. De Jong, M. Kraaij et M. Van den Berg** (2004). Phytochemicals inhibit catechol-O-methyltransferase activity in cytosolic fractions from healthy human mammary tissues. *Toxicol. Sci.* 81: 316-324.

Van Duursen, M.B.M., **J.T. Sanderson** et M. Van den Berg (2004). CYP1A1 and CYP1B1 expression in human lymphocytes as biomarkers of exposure: effects of dioxin exposure and polymorphisms. *Dioxin 2004, Berlin, Germany, Sep 6-10. Organohalogen Compounds.* 66: 2952-2955.

- Van Themsche, C., E.F. Potworowski et Y. **St-Pierre** (2004). Stromelysin-1 (MMP-3) is inducible in T lymphoma cells and accelerates the growth of lymphoid tumors *in vivo*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 315(4): 884-891.
- Van Themsche, C., T. Alain, A.E. Kossakowska, S. Urbanski, E.F. Potworowski et Y. **St-Pierre** (2004). Stromelysin-2 (matrix metalloproteinase 10) is inducible in lymphoma cells and accelerates the growth of lymphoid tumors *in vivo*. *J. Immunol.* 173(6): 3605-3611.
- Vaudry, D., C. Cottet-Rousselle, M. Basille, A. Falluel-Morel, A. **Fournier**, H. Vaudry et B.J. Gonzalez (2004). Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide inhibits caspase-3 activity but does not protect cerebellar granule neurons against beta-amyloid (25-35)-induced apoptosis. *Regul. Pept.* 123(1-3): 43-49.
- von Messling**, V. et R. Cattaneo (2004). Toward novel vaccines and therapies based on negative-strand RNA viruses. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 283: 281-312.
- von Messling**, V., D. Milosevic et R. Cattaneo (2004). Tropism illuminated: lymphocyte-based pathways blazed by lethal morbillivirus through the host immune system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101(39): 14216-14221.
- von Messling**, V., D. Milosevic, P. Devaux et R. Cattaneo (2004). Canine distemper virus and measles virus fusion glycoprotein trimers: partial membrane-proximal ectodomain cleavage enhances function. *J. Virol.* 78(15): 7894-7903.
- Walker, T.S., H.P. Bais, É. **Déziel**, H.P. Schweizer, L.G. Rahme, R. Fall et J.M. Vivanco (2004). *Pseudomonas aeruginosa* plant root interactions. Pathogenicity, biofilm formation, and root exudation. *Plant Physiology.* 134: 320-331.
- Yu, H., S.F. Sabato, G. D'aprano et M. **Lacroix** (2004). Effect of the addition of Cmc on the aggregation behaviour of proteins. *Rad. Phys. Chem.* 71(1-2): 131-135.
- Zhi, N., Z. Zadori, K.E. Brown et P. **Tijssen** (2004). Construction and sequencing of an infectious clone of the human parvovirus B19. *Virology* 318(1): 142-152.



## COMMUNICATIONS 2004

(Nombre total : 239)

- Allard, V., L. de Léséleuc, S. Larocque et F. Denis. Allograft tolerance induction using artificial regulatory T cells. *12<sup>th</sup> International Congress of Immunology*, Montréal, Québec, 18-23 juillet 2004.
- Andrew, S., S. Wiczorek, C. Guertin et R. Trudel. La pathogénicité de *Beauveria bassiana* sur la larve de la mouche granivore de l'épINETTE, *Strobilomyia neanthracina*. *Joint Annual Meeting Entomological Society of Canada / Acadian Entomological Society Rodd Charlottetown Hotel*, Charlottetown, Île-du-Prince-Édouard, 15-18 octobre 2004.
- Angers, I., A. Descoteaux, A.T. Gewirtz et D. Malo. Validation of the candidacy of *Tlr5* as a *Salmonella* susceptibility gene. *12th International Congress of Immunology*, Montréal, Québec, 18-23 juillet 2004.
- Anouar, Y., L. Grumolato, H. Ghzili, M. Montéro-Hadjadje, L. Galas, A.G. Elkahloun, D. Alexandre, C. Coulouarn, L. Yon, J.P. Salier, A. Fournier et H. Vaudry. Effet du neuropeptide PACAP sur la différenciation des cellules sympatho-surrénales: étude du transcriptome des cellules de phéochromocytome. *21<sup>ème</sup> Congrès de la Société Française d'Endocrinologie*, Reims, France, septembre 2004.
- Arseneault, M., C. Lavigne et C. Vaillancourt. Implication of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor in the mitogenic effect of serotonin on breast cancer and placental choriocarcinoma cell lines. *6<sup>e</sup> conférence nationale sur la Signalisation dans les cellules normales et cancéreuses*. Banff Centre, Alberta, 26-30 mars 2004.
- Arseneault, M., C. Lavigne, R. Ouellette et C. Vaillancourt. Implication of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor in the mitogenic effect of serotonin on placental choriocarcinoma cell lines. *10th International meeting of Placenta Association of the Americas (IFPA)*, Asilomar, CA, USA, 25-29 septembre. *Placenta* (2004) 25 no (8-9); A41.
- Assemand, E., M. Lacroix et M.A. Mateescu. La Céruloplasmine stérilisée par irradiation gamma garde ses propriétés enzymatiques, antioxydantes et cardioprotectrices. *TOXEN*, UQÀM, Montréal, Québec, 3 décembre 2004.
- Aubert, N., A. Falluel-Morel, C. Fisch, D. Vaudry, A. Fournier, S. De Jouffrey, J.F. Le Bigot, H. Vaudry et B.J. Gonzalez. Effet neuroprotecteur du peptide PACAP dans un modèle d'hypoxie chez le primate *Jacchus callithrix*. *8<sup>ème</sup> Journée Scientifique du Réseau LARC-Neurosciences*, Paris, France, octobre 2004.
- Aubert, N., A. Falluel-Morel, D. Vaudry, M. Fontaine, A. Fournier, C. Fisch, S. De Jouffrey, J.F. Le Bigot, H. Vaudry et B.J. Gonzalez. Le neuropeptide PACAP prévient la dégénérescence des neurones en grain du cervelet dans un modèle d'hypoxie chez le primate *Jacchus callithrix*. *32<sup>ème</sup> Colloque de la Société de Neuroendocrinologie*, La Grande Motte, France, septembre 2004.
- Aubin, J., S. Tessier, S. Boivin et A. Fournier. Identification à l'aide d'une sonde photoréactive d'un site de liaison du récepteur de type B de l'endothéline. *Club de recherches cliniques du Québec*, Mont-Ste-Anne, Québec, septembre 2004.
- Aubin, J., S. Tessier, S. Boivin, M. Detheux et A. Fournier. Identification of a binding domain of the endothelin-B receptor using a selective IRL-1620 - derived photoprobe. *Montreal Peptide Receptors 2004 - From gene to therapy*, Montréal, Québec, août 2004.
- Audet, R., S. Girard, G. Lassonde et M. Charbonneau. Long term exposure of human mammary epithelial cells to hexachlorobenzene (HCB) induces a procarcinogenic phenotype. *Society of*

Toxicology. *Toxicological Sciences* Baltimore, Maryland, 78 (S-1), 339, mars 2004.

Badiwa-Bizowe, B., M. Fortier, S. Pillet et M. Fournier. Évaluation des effets immunotoxiques chez les souris juvéniles C57BL/6 exposées dans la diète à du poisson contaminé au TBT. *Colloque Toxen*, Montréal, Québec, décembre 2004.

Barthelemy, J., J. Dufresne et D.G. Cyr. Tributyltin exposure alters the transcription of the tight junction protein, claudin-1, in epididymal cells. *Society of Toxicology of Canada*, Montréal, Québec, 6-7 décembre 2004.

Basille, M., N. Gallo-Payet, D. Cartier, Vaudry, I. Lihmann, A. Fournier, P. Fréger, H. Vaudry et B.J. Gonzalez. Distribution des sites de liaison du PACAP et de leurs ARNm dans le cervelet humain au cours du développement. *10<sup>ème</sup> Journée Scientifique de l'IFRMP*, Dieppe, France, juin 2004.

Beauchemin, C., M. Fortin, et J.-F. Laliberté. Kinetic analysis of interactions between proteins of Turnip mosaic virus and its host. *23rd Annual Meeting, American Society for Virology*, Montréal, Québec, 10-14 juillet 2004.

Bélanger, S.D. et Y. St-Pierre. Role of selectins in T cell lymphomagenesis, tumor growth, and dissemination. *Proceedings of the 12<sup>th</sup> International Congress of Immunology*, Montréal, Québec, 18-23 juillet 2004.

Bélanger, S.D. et Y. St-Pierre. Selectins are involved in the growth and dissemination of T cell lymphomas. *Proceedings of the 10<sup>th</sup> International Congress of the Metastasis Research Society*, Genoa, Italy, p. 63, 17-20 septembre 2004.

Bergoin, M. Y. Li, G. Fédière et P. Tijssen. Densoviruses (DNVs) with an ambisense genome are highly diversified in their mode of expression. *Society for Invertebrate Pathology Annual Meeting in Helsinki*, Finlande, août 2004.

Besner, M.C., C. Morissette, P. Payment et M. Prévost. Do routine distribution system operations have an impact on water quality? *WQTC San Antonio*, Texas, 14-18 novembre 2004.

Besner, M.C., C. Morissette, P. Payment et M. Prévost. Impact des réparations de bris de conduites sur la qualité de l'eau distribuée. *Atelier sur l'eau potable, Réseau environnement*, Laval, Québec, 18-20 septembre 2004.

Binet, F. et D. Girard. Patron électrophorétique des protéines dans l'apoptose des neutrophiles. *72<sup>ème</sup> Congrès de l'ACFAS*, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, 10-14 mai 2004.

Bleau, C., J.P. Laverdure, A. Monges, M. Lacroix, R. Savard et L. Lamontagne. Immunomodulating properties of exopolysaccharides from a high producer variant from *L. rhamnosus* 9595M. *First Natural Health Product Conference*, Montréal, Québec, 20-22 février 2004.

Blier, P., F. Dufresne, M. Fournier, M. Fréchette, H. Guderley, B. Myrand, J. Pellerin, J.M. Sévigny, R. Tremblay et C. Uhland. Génétique et physiologie des mollusques. *Meeting RAQ*, Québec, juin 2004.

Boire, G., P. Cossette, A.J. de Brum-Fernandes, D. Hercelin, P. Liang, D. Myhal, S. Roux, T. Nyonsenga, M. Gingras, C. Daniel, J. Beauchemin, I. Deschênes et H.A. Ménard. Auto-antibodies as prognostic markers of persistence and of severity at 18, 30 and 42 months in early polyarthritis (EPA) patients. *J. Rheumatol.* **31**, 1428. *Canadian Rheumatology Association Annual Meeting*, Edmonton, Alberta, 25-28 février 2004.

Boire, G., P. Cossette, C. Daniel, A. de Brum-Fernandes, D. Hercelin, P. Liang, H.A. Ménard, T. Nyonsenga et S. Roux. Stability over time of rheumatoid-arthritis associated antibodies in patients with polyarthritis of recent onset. 2004. *Arthritis and Rheumatism* **50**, S675. (Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology/-

Association of Rheumatology Health Professionals, San Antonio, Texas, 16-21 octobre 2004.

Boivin, S., L. Guilhaudis, I. Milazzo, H. Oulyadi, D. Davoust et A. Fournier. Structural studies of urotensin-II receptor domains using circular dichroism spectroscopy. *Montreal Peptide Receptors 2004 - From gene to therapy*, Montréal, Québec, août 2004.

Boivin, S., L. Guilhaudis, I. Milazzo, H. Oulyadi, D. Davoust et A. Fournier. Études structurales par dichroïsme circulaire de domaines du récepteur de l'urotensine-II. *Club de recherches cliniques du Québec*, Mont-Ste-Anne, Québec, septembre 2004.

Boivin, S., L. Guilhaudis, I. Milazzo, H. Oulyadi, D. Davoust, et A. Fournier. Structural studies of urotensin-II receptor domains using circular dichroism spectroscopy. *Great Lakes GPCR Retreat/Club des Récepteurs à Sept Domaines Transmembranaires du Québec Joint Meeting*, Bromont, Québec, novembre 2004.

Boivin, S., S. Tessier, J. Aubin et A. Fournier. Caractérisation, à l'aide du photomarquage, du domaine de liaison de l'endothéline sur son récepteur de type B (ET<sub>B</sub>). *12<sup>e</sup> Réunion Annuelle de la Société Québécoise d'Hypertension Artérielle*, Montréal, Québec, janvier 2004.

Borsa, J. et M. Lacroix. Enhancing the efficacy of food irradiation: The radiosensitization approach. food irradiation: *Discussion the International Research and Policy Agenda*. Texas A&M University, College Station, Texas, 30 mars - 2 avril 2004.

Boulay, I., G. Bérubé et P. Duplay. Role of Dok-2 in T lymphocyte CD2 signaling. Lymphocyte activation and signaling. *Keystone Symposia*. Steamboat Springs, Colorado, 8-13 janvier 2004.

Bourgault, S. et A. Fournier. Pharmacological characterization of synthetic « caged » urotensin II analogues. *Montreal Peptide*

*Receptors 2004 - From gene to therapy*, Montréal, Québec, août 2004.

Bourgault, S. et A. Fournier. Synthesis and characterization of caged urotensin-II and endothelin-1. *European Peptide Symposium*, Prague, Czech Republic, septembre 2004.

Cantón, R.F., J.T. Sanderson, R.J. Letcher, Å Bergman et M. Van den Berg. Effects of brominated flame retardants on activity of the steroidogenic enzyme aromatase (CYP19) in H295R human adrenocortical carcinoma cells in culture. *Society of Toxicology (SOT)*, Baltimore, Maryland, The Toxicologist, 78:393-394, 21-25 mars 2004.

Caron, L.P., R. Trudel et C. Guertin. Evaluation of *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* to control populations of Fir coneworm, *Dioryctria abietivorella* (Grote) (*Lepidoptera* : *Pyrilidae*), in seed orchards. *Proceeding ESC-AES, Joint Annual Meeting, Entomological Society of Canada / Acadian Entomological Society*, Rodd Charlottetown Hotel, Charlottetown, Île-du-Prince-Édouard, p. 77, 15-18 octobre 2004.

Caron, L.P., R. Trudel et C. Guertin. Évaluation de *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki* pour le contrôle des populations de pyrales des cônes du sapin, *Dioryctria abietivorella* (Grote) (*Lepidoptera*: *Pyrilidae*), dans les vergers à graines. *Joint Annual Meeting Entomological Society of Canada / Acadian Entomological Society Rodd Charlottetown Hotel*, Charlottetown, Île-du-Prince-Édouard, 15-18 octobre 2004.

Caron, M., J. Pellerin, P. Rioux, S. Briatte, M. Fournier, E. Pelletier et M. Lebeuf. Effets physiologiques à la suite de l'exposition de moules bleues (*Mytilus edulis*) et de myes communes (*Mya arenaria*) à des sédiments contaminés. *SETAC-Saint-Laurent*, Québec, mai 2004.

Castel, H., D. Vaudry, T. Lefebvre, L. Desrues, A. Falluel-Morel, N. Aubert, A. Fournier, H. Vaudry, M.C. Tonon et B.J. Gonzalez. Interactions entre les effets du PACAP et de l'éthanol sur la survie des

cellules en grain du cervelet via la modulation de conductances potassique. 32<sup>ème</sup> Colloque de la Société de Neuroendocrinologie, La Grande Motte, France, septembre 2004.

Caza, M., H. Kang, S. Milot, F. Lépine, R. Curtiss III et C. Dozois. Molecular dissection and characterization of the role of the *iro* gene cluster for virulence of avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) strain  $\chi$ 7122, *Amer. Soc. Microbiol. General Meeting*, New Orleans, 24-27 juin 2004.

Caza, M., H. Kang, S. Milot, F. Lépine, R. Curtiss III et C. Dozois. Characterization of Salmochelin siderophore system and contribution to virulence of avian pathogenic *Escherichia coli*. *Can. Soc. Microbiol. Annual Conference*, Edmonton, Alberta, 21 juin 2004.

Cellier, M. Evolutionary analysis of Nramp homologs in bacteria using *Escherichia Coli* model MntH. *Dép. de Microbiologie et Immunologie, Université McGill*, (H. Le Moual), Montréal, Québec, 11 mars 2004.

Cellier, M., P. Courville et R. Chaloupka. Functional evolutionary analysis of the Nramp family. 12<sup>ème</sup> Congrès International d'Immunologie, Montréal, Québec, 18-23 juillet 2004.

Charbonneau M. Hepatocarcinogenesis induced by environmental contaminants. *Single Topic Conference on Hepatotoxicity, Association Canadienne pour l'étude du foie*, Niagara-on-the-Lake, Ontario, juin 2004.

Cortes, L., L. Wilson, K. Doquang, A. Tsang et M.F.M. Cellier. Study of *Dictyostelium discoideum* Nramp homologs. *Dicty 2004: Conférence Internationale sur Dictyostelium*, Sainte-Adèle, Québec, 15-20 août 2004.

Cyr, D. Cell-cell interactions as targets for environmental toxicants. Veylein Henderson Lecture. *Réunion annuelle de la Société de Toxicologie du Canada*, Montréal, Québec, décembre 2004.

Cyr, D. Endocrine disruption in the St. Lawrence, are we at risk? *Réunion*

*annuelle du R<sup>3</sup>*. Trois-Rivières, Québec, novembre 2004.

Cyr, D.G. et J. Aravindakshan. Le nonylphénol inhibe la communication intercellulaire entre les cellules de Sertoli. *Club de recherches cliniques du Québec*, Mont Sainte-Anne, Québec, 2004.

Cyr, D.G. et J. Dufresne. Cloning of the promoter for the rat claudin-1 gene. *Amer. Soc. Andrology*, Baltimore, Maryland, 2004.

D'Elia, M., J. Patenaude, C. Hamelin, D.R. Garrel et J. Bernier. Local and systemic regulation of free corticosterone in mice after thermal injury correlates with thymus atrophy. 12<sup>ème</sup> Congrès International d'Immunologie, Montréal, Québec. *Clinical and investigative medicine journal* (Suppl. 27,4), 18-23 juillet 2004.

Dautremepuits, C., M. Fortier, H. Salo, S. Pillet, P. Croisetière, P. Belhumeur et M. Fournier. Modulation du système immunitaire non spécifique de l'omble de fontaine (*Salvelinus fontinalis*) suite à une infection par *Aeromonas salmonicida*. *Colloque Toxen*, Montréal, Québec, décembre 2004.

De Moraes, R.M., S. Todorova et C. Guertin. Histopathological study of mix *Choristoneura fumiferana* larvae infection with *Beauveria bassiana* and *ChfuGV* granulovirus. *Proceeding ESC-AES Joint Annual Meeting*, pp. 78-79, Charlottetown, Île-du-Prince-Édouard, 15-18 octobre 2004.

De Moraes, R.S., S. Todorova et C. Guertin. Étude histopathologique d'une infection mixte des larves de *Choristoneura fumiferana* avec le champignon *Beauveria bassiana* et le granulovirus *ChfuGV*. *Joint Annual Meeting Entomological Society of Canada / Acadian Entomological Society* Rodd Charlottetown Hotel, Charlottetown, Île-du-Prince-Édouard, 15-18 octobre 2004.

DeMontgolfier, B., C. Audet, J.J. Nagler et D.G. Cyr. Identification, localization and stage-specific expression of connexin 43 and 43.4 in

rainbow and brook trout testes. *Aquaculture Canada*, Québec, 17-20 octobre 2004.

**Descoteaux, A.** Molecular aspects of the macrophage-*Leishmania* interaction. *21<sup>st</sup> Swiss Trypanosomatid Meeting*, Leysin, Suisse, 29-31 janvier 2004. (Conférencier invité).

Desmeules, P., S. Meftah et **P.J. Devine**. Characterizing the ovotoxicity of cyclophosphamide metabolites on cultured ovaries *in vitro*. *2e réunion annuelle, Regroupement de recherche en reproduction*, Shawinigan, Québec, Affiche, novembre 2004.

Desrosiers, J., R. Ouellette et **C. Vaillancourt**. Expression of the D1-dopaminergic receptor in human placenta and choriocarcinoma cells: JEG-3 and BeWo. *10th International meeting of Placenta Association of the Americas (IFPA)*, Asilomar, CA, USA, 25-29 septembre. *Placenta* (2004) 25 no (8-9); A61.

**Devine, P.J.** Female reproduction and gamete quality: Animal models. *Conférence, workshop on Reproductive Toxicology*, Montréal, Québec, décembre 2004.

**Déziel, E., K. Padfield, F. Lépine, R.G. Tompkins et L.G. Rahme.** The transcriptional regulator MvfR controls the production of multiple quorum sensing virulence-related factors in *Pseudomonas aeruginosa* relevant in burn wound infections. *The 12<sup>th</sup> congress of the International Society for Burn Injuries*, Yokohama, Japon, 22-26 août 2004.

Dimacacos, C., S. Ruby, J. Davine, M. Boily, P. Spear et **M. Fournier**. Toxicological field study of sexual differentiation and reproduction in atrophy in *Rana catesbeiana* tadpoles collected from sampling sites of the Yamaska river basin. *Colloque Toxen*, Montréal, Québec, décembre 2004.

Dimacacos, C., S. Ruby, M. Boily, P. Spear et **M. Fournier**. Preliminary toxicological field studies of sexual differentiation and reproduction in (*Rana catesbeiana*) tadpoles collected from sampling sites draining the

Yamaska River. *SETAC-Saint-Laurent*, Québec, Québec, mai 2004.

Dimacacos, C., S. Ruby, M. Boily, P. Spear et **M. Fournier**. Testicular atrophy in adult male bullfrogs (*Rana catesbeiana*) from sampling sites of Yamaska River Basins. *SETAC-Saint-Laurent*, Québec, Québec, mai 2004.

Dimacacos, C., S. Ruby, P. Giancola, M. Boily, P. Spear et **M. Fournier**. Testicular atrophy in adult male bullfrog (*Rana catesbeiana*) from sampling sites of the Yamaska river basin. *Colloque Toxen*, Montréal, Québec, décembre 2004.

Duchemin, M., **M. Fournier** et M. Auffret. Réponses immunitaires individuelles de la moule bleue, *Mitylus edulis*, à des concentrations environnementalement réalistes de TBT, atrazine, diuron et E2. *SCT*, Montréal, Québec, décembre 2004.

Dumont, Y., **A. Fournier** et R. Quirion. On the putative existence of additional neuropeptide Y receptor subtypes in the rat brain. *7th International NPY Meeting*, Coimbra, Portugal, février 2004.

Dumont, Y., **A. Fournier** et R. Quirion. On the putative existence of additional neuropeptide Y receptor subtypes in the rat brain. *Montreal Peptide Receptors 2004 - From gene to therapy*, Montréal, Québec, août 2004.

Dumont, Y., M. Thakur, A. Beck-Sickinger, **A. Fournier** et R. Quirion. Characterization of a new neuropeptide Y Y5 agonist radioligand: [<sup>125</sup>I][cPP(1-7), NPY(19-23), Ala<sup>31</sup>, Aib<sup>32</sup>, Gln<sup>34</sup>]hPP. *7th International NPY Meeting*, Coimbra, Portugal, février 2004.

Dumont, Y., M. Thakur, **A. Fournier** et R. Quirion. Possible existence of additional neuropeptide Y receptor subtypes in the rat brain. *34<sup>th</sup> Meeting of the Society for Neuroscience*, San Diego, Californie, octobre 2004.

Dumont, Y., P. Gaudreau, D. Langlois, M. Thakur, **A. Fournier** et R. Quirion. Characterization of Bodipy-conjugated fluo-

neuropeptide Y analogs in Y1, Y2, Y4 and Y5 receptor assays. *7th International NPY Meeting*, Coimbra, Portugal, février 2004.

Dumont, Y., P. Gaudreau, D. Langlois, M. Thakur, A. Fournier et R. Quirion. Characterization of Bodipy-conjugated fluo-neuropeptide Y analogs in Y1, Y2, Y4 and Y5 receptor assays. *Montreal Peptide Receptors 2004 - From gene to therapy*, Montréal, Québec, août 2004.

El-Far, M., J. Szelei, Y. Li, G. Fédière et P. Tijssen. The role of insect parvovirus promoters in controlling the virus tropism. *Parvovirus Workshop*, St.Petersburg, Floride, septembre 2004.

El-Far, M., Y. Li, J. Szelei, G. Fédière et P. Tijssen. Allotropic determinants of *Galleria mellonella* and *Mythimna loreyi* densovirus reside within the virus promoters. *23th Annual Meeting, American Society for Virology*, McGill University, Montréal, Québec, juillet 2004.

Falluel-Morel, A., D. Vaudry, N. Aubert, M. Bénard, M. Basille, M. Fontaine, A. Fournier, H. Vaudry et B.G. Gonzalez. Effets du C2-ceramide et du PACAP sur la migration et l'élongation neuritique des cellules en grain du cervelet de rat: apport de la vidéo-microscopie. *8<sup>ème</sup> Journée Scientifique du Réseau LARC-Neurosciences*, Paris, France, octobre 2004.

Fillion-Forté, V., P. Courville, K. Hagen, T.A. Tompkins et M. Cellier. Characterization of different *mntH* homologues in lactic acid bacteria from *Lactobacillus* and *Lactococcus* species from the Institut Rosell collection. *Symposium International sur Probiotiques et Santé: Application au 3<sup>ème</sup> millénaire*. Montréal, Québec, 28-29 octobre 2004.

Flandin, J.F. et A. Descoteaux. Role of TLR3 in the recognition of *Leishmania donovani* promastigotes by macrophages. *4th Annual Québec Molecular Parasitology Meeting*, Laval, Québec, 21-22 juin 2004.

Flandin, J.F. et A. Descoteaux. The role of TLR3 in the recognition of *Leishmania donovani* promastigotes by the macrophage. *Journal of Leukocyte Biology*, Suppl. 2004, p. 45. *37th Society for Leukocyte Biology Annual Meeting*, Toronto, Ontario, 21-23 octobre 2004.

Flandin, J.F. et Descoteaux A. Mechanism of recognition of *Leishmania donovani* by the macrophage. *Sixth Conference on Signalling in Normal and Cancer Cells*, Banff, Alberta, 26-30 mars 2004.

Fortier, M., C. Dautremepuits, S. Pillet, H. Salo, P. Croisetière, P. Belhumeur et M. Fournier. Impact de la vaccination orale ou par immersion contre *Aeromonas salmonicida* sur le système immunitaire non spécifique de l'omble de fontaine (*Salvelinus fontinalis*). *Colloque Toxen*, Montréal, Québec, décembre 2004.

Fortier, M., J. De Gagné, G. Chavalier et M. Fournier. Réponse immunitaire des lymphocytes murins exposés à des métaux lourds. *Colloque Toxen*, Montréal, Québec, décembre 2004.

Fournier, M., P. Brousseau, D.G. Cyr et J. Pellerin. Immunotoxicology of xenobiotics in aquatic species. *Society of Toxicology of Canada*, Montréal, Québec, 6-7 décembre 2004.

Garrel, D.R. et J. Bernier. Increased circulating B and T lymphocyte in burn patients given enteral glutamine. *12<sup>ième</sup> Congrès International Society for Burn Injuries*. Yokohama, Japon, 22-26 août 2004.

Gauthier, E., F. Lépine, S. Milot, A.P. Richardson, E. Déziel et L.G. Rahme. LC/MS/MS Quantification of *N*-butanoyl- and *N*-3-oxododecanoylhomoserine lactones in *Pseudomonas aeruginosa* cultures. *52<sup>e</sup> conférence de l'American Society for Mass Spectrometry*, Nashville, Tennessee, 23-27 mai 2004.

Gauthier-Clerc, S., F. Garnerot, M. Fortier, S. Lebreton, S. Cartier, N. Hébert, J. Pellerin et

- M. Fournier.** Modulation de l'immunocompétence de la moule (*Mytilus edulis*) par les hormones stéroïdiennes et les neurohormones. *SETAC-Saint-Laurent*, Québec, mai 2004.
- Giroux, M. et **F. Denis.** CD1d-unrestricted NKT cells release chemotactic factors upon Fas engagement. *12<sup>th</sup> International Congress of Immunology*, Montréal, Québec, 18-23 juillet 2004.
- Grover, A., R. Sairam, M. Gregory, C.E. Smith, **D.G. Cyr**, H. Smithy et L. Hermo. Absence of FSH receptor results in reduced sperm counts and changes in motility parameters in adult FORKO mice. *Society for the Study of Reproduction Annual Meeting*, Vancouver, Colombie-Britannique, Abs 165, 1-4 août 2004.
- Grumolato, L., H. Ghzili, L. Galas, M. Montero-Hadjadje, A.G. Elkahoun, D. Alexandre, C. Coulouarn, L. Yon, J.P. Salier, **A. Fournier**, H. Vaudry et Y. Anouar. Caractérisation des mécanismes moléculaires impliqués dans la différenciation des cellules de phéochromocytome: effets du neuropeptide PACAP. *32<sup>ème</sup> Colloque de la Société de Neuroendocrinologie*, La Grande Motte, France, septembre 2004.
- Grumolato, L., H. Ghzili, M. Montero-Hadjadje, L. Galas, D. Ait-Ali, **A. Fournier**, H. Vaudry et Y. Anouar. La sélénoprotéine T est un nouveau gène de réponse au PACAP impliqué dans la régulation du calcium intracellulaire au cours de la différenciation des cellules PC12 de phéochromocytome de rat. *8<sup>ème</sup> Journée Scientifique du Réseau LARC-Neurosciences*, Paris, France, octobre 2004.
- Guertin, C.** Forest diversity and resistance to native and exotic pest insects. *2<sup>nd</sup> Announcement, International Union of Forest Research Organizations Conference*. Hanmer Springs, Nouvelle-Zélande, 10-13 août 2004.
- Guertin, C.,** R. Trudel, L.P. Caron et F. Colas. Évaluation de l'efficacité de *Bacillus thuringiensis* contre *Dioryctria abietivorella* dans les vergers à graines d'épinette blanche. Forum de transfert sur la recherche en aménagement et en environnement forestiers. *FQRNT-MRNFP – Action concertée. Proceeding* pp. 125-132, 2004.
- Hébert, C., M.P. Gignac et **C. Daniel.** Isolation and characterization of natural allopeptides presented by the mouse MHC class-II molecule I-Ep. *12<sup>th</sup> International Congress of Immunology*, Montréal, Québec, 18-23 juillet 2004.
- Hébert, N., H. Salo, S. Ruby, **J. Bernier, D. Cyr**, J. Pellerin, R. Hausler, F. Gagné, C. Blaise et **M. Fournier.** Immunotoxicological effects of sewage effluents on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *10th International Congress of Toxicology*, Tampere, Finlande, 2004.
- Heneweer, M., M. Van den Berg, P.C. De Jong, Á. Bergman et **J.T. Sanderson.** Inhibition of aromatase activity by methyl sufonyl PCB metabolites in H295R cells and in primary culture of human mammary fibroblasts. *Society of Toxicology (SOT)*, Baltimore, Maryland, The Toxicologist, 78:292, 21-25 mars 2004.
- Hess, R.A., R. Ruz, M. Gregory, C.E. Smith, **D.G. Cyr**, D.B. Lubahan et L. Hermo. Role of estrogen receptor  $\alpha$  in sperm production and motility in mice. *Society for the Study of Reproduction Annual Meeting*, Vancouver, Colombie-Britannique, Abs. 168, 1-4 août 2004.
- Hilscherova, K., T. Gracia, X. Zhang, P.D. Jones, **J.T. Sanderson**, J.P. Giesy et J.L. Newsted. Evaluation of potential effects of environmental chemicals on steroidogenesis in H295R cells. *SETAC Europe*, Prague, Czech Republic, 18-22 avril 2004.
- Jacomy, H., G. Fragoso, G. Almazan, W.E. Mushynski et **P.J. Talbot.** Human coronavirus OC43 induces neuro-degenerative disease by triggering neuronal apoptosis. *23<sup>ième</sup> réunion annuelle de l'American Society for Virology*, McGill University, Montréal, Québec, Canada, 10-14 juillet 2004.

Jananji, S. and A. Descoteaux. Role of phosphatidylinositol 3-kinase in the phagocytosis of *Leishmania donovani* promastigotes by RAW 264.7 macrophages. *4th Annual Quebec Molecular Parasitology Meeting*, Laval, Québec, 21-22 juin 2004.

Jananji, S. et A. Descoteaux. Role of phosphatidylinositol 3-kinase in the phagocytosis of *Leishmania donovani* promastigotes by RAW 264.7 macrophages. *Sixth Conference on Signalling in Normal and Cancer Cells*, Banff, Alberta, 26-30 mars 2004.

Jossart, C., M. Coupal, N. Mcnicoll, A. Fournier, B.C. Wilkes et A. De Léan. Photolabeling study of the binding of natriuretic peptides to natriuretic peptide receptor-A (NPR-A): development of a model. *Montreal Peptide Receptors 2004 - From gene to therapy*, Montréal, Québec, août 2004.

Kane, N.A., J. Danyluk, G. Tardif, J.-F. Laliberté, A.E. Limin, D.B. Fowler et F. Sarhan. TaVRT-2, a MADS-box gene negatively regulated by vernalization, is part of the floral inductive pathways in hexaploid wheat. *Second Canadian Plant Genomics Workshop*. Québec, 29 août au 1<sup>er</sup> septembre 2004.

Korah, N., D.G. Cyr, M. Gregory, C.E. Smith, E. d'Azzo et L. Herno. Sperm numbers and motility parameters of cathepsin A-deficient mice. *Amer. Soc. Andrology*, Baltimore, Maryland, 2004.

Labbé, N., S. Parent et R. Villemur. Microbial community structure in a methanol-fed marine denitrification reactor by fluorescent *in situ* hybridization. *10<sup>ème</sup> symposium international sur l'écologie microbienne*, Cancun, Mexique, 22-27 août 2004. *Poster*

Labelle, M.A., P. Juteau, R. Villemur, S. Parent et Y. Comeau. Denitrification of a cold marine system at the Montreal Biodrome. *Sixth International Aquarium Congress*, Monterey, Californie, 10-15 décembre 2004. *Poster*

Lacroix, M. Biopréservation des aliments. Rencontre technologiques. *CQVB*, St-Hyacinthe, Québec, 29 janvier 2004. (Conférencière invitée).

Lamarche, M., C. Dozois, M. Caza, R. Curtiss et J. Harel. Inactivation of the Pst system reduces the virulence of an avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) O78 strain, *Amer. Soc. Microbiol. General Meeting*, New Orleans, USA, 24-27 juin 2004.

Lamarre, A. Contribution à l'article "Le retour des épidémies" D. Forget, *Revue Découvrir*, 25 (1) : 36-48 Janvier-Février 2004.

Lamarre, A. Rôle de la diversité du répertoire des lymphocytes B dans la réponse antivirale. *Centre de recherche du CHUL*, Québec, juin 2004, Conférence.

Langlois, C. et A. Fournier. Could PTHrP fragments bind and activate ET receptors *Montreal Peptide Receptors 2004 - From gene to therapy*, Montréal, Québec, août 2004.

Langlois, C. et A. Fournier. Des fragments du PTHrP peuvent-ils activer les récepteurs de l'endothéline et ainsi causer l'effet ostéosclérotique observé lors du cancer de la prostate? *Club de recherches cliniques du Québec*, Mont-Ste-Anne, Québec, septembre 2004.

Langlois, C. et A. Fournier. Développement d'un puissant agoniste à structure réduite du récepteur ET-A de l'endothéline-1. *Club de recherches cliniques du Québec*, Mont-Ste-Anne, Québec, septembre 2004.

Lanoix, D., J. Roussel, J. Desrosiers, R. Ouellette et C. Vaillancourt. Characterization of melatonin receptor in human placenta and in choriocarcinoma cell lines. *10th International meeting of Placenta Association of the Americas (IFPA)*, Asilomar, CA, USA, 25-29 septembre. *Placenta* (2004) 25 no (8-9); A42.

Laroche, A., R.N. Chibbar, W.L. Crosby, D.B. Fowler, G. Gray, P. Gulick, M. Houde, J.-F. Laliberté, I.A.P. Parkin, L. Pelcher, F.

- Sarhan, G. Scoles et L. Varin. Functional genomics of the low temperature response in winter wheat. *National Genomics and Proteomics Symposium*, Sheraton Vancouver Wall Centre Hotel, Vancouver, Colombie-Britannique, 24-25 novembre 2004.
- Larocque, S. et C. Daniel. Modulation of CD4+ T cells alloreactivity by dendritic cells expressing altered peptide ligands following adenovirus transduction. *12<sup>th</sup> International Congress of Immunology*, Montréal, Québec, 18-23 juillet 2004.
- Larocque, S., I. Leray, C.D. Dubé et C. Daniel. Modulation de la réponse alloréactive à l'aide de cellules dendritiques exprimant des peptides antagonistes. *4<sup>ème</sup> Colloque de la Société québécoise de transplantation*, Québec, Québec, 8-10 octobre 2004.
- Lavallée, R., R. Trudel, C. Guertin, S. Todorova, P. de Groot, R. Alfaro, H. Kope, J. Sweeney, G. Thurston, C. Côté et C. Coulombe. Possibilité de contrôle du charançon du pin blanc, *Pissodes strobi* avec *Beauveria bassiana*. *Proceeding ESC-AES Joint Annual Meeting*, p. 72, 15-18 octobre 2004.
- Lavallée, R., R. Trudel, C. Guertin, S. Todorova, P. de Groot, R. Alfaro, H. Kope, J. Sweeney, G. Thurston, C. Côté et C. Coulombe. Potential of *beauveria bassiana* for the control of the white pine weevil, *Pissodes strobi*. *Joint Annual Meeting Entomological Society of Canada / Acadian Entomological Society Rodd Charlettetown Hotel*, Charlottetown, Île-du-Prince-Édouard, 15-18 octobre 2004.
- Lavastre, V. et D. Girard. Viscum album agglutinine-I et modulation de la réponse inflammatoire. *72<sup>ième</sup> Congrès de l'ACFAS*, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, 10-14 mai 2004.
- Lavastre, V. et D. Girard. Viscum album agglutinin-I induces apoptosis in activated neutrophils without inducing a neutrophilic inflammation *in vivo*. *12<sup>th</sup> International Congress of Immunology and 4<sup>th</sup> Annual Conference of FOCIS*. Montréal, Québec, 18-23 juillet 2004.
- Leclerc, P.-L., G. Remondetto, C. Ramassamy et M. Subirade. Influence of process parameters on preparation of whey protein nanoparticles *A joint conference of the Canadian Institute of Food Science and Technology (CIFST) and Agriculture and Agri-Food Canada (AAFC)*, University of Guelph in Guelph, Ontario, 16-19 mai 2004.
- Leduc, C., D. Sauvé, M. Baratin et C. Daniel. Requirement of the indirect alloreactivity pathway for alloantibodies production. *12<sup>th</sup> International Congress of Immunology*, Montréal, Québec, 18-23 juillet 2004.
- Lemaire, N., S. Cartier, J. Pellerin, M. Fournier, L. Girault, E. Amigneaux et E. Pelletier. Variations de la maturation sexuelle de la moule bleue (*Mytilus edulis*) dans différents sites de production myticole du Québec, en fonction de paramètres du milieu. *SETAC-Saint-Laurent*, Québec, Québec, mai 2004.
- Lemieux, S. et É. Boyer. Apprentis en biosciences : Musée Armand-Frappier, Laval, Québec. Bilan de l'été 2003, 94 pages.
- Létourneau, M., S. Bourgault, C. Langlois et A. Fournier. Pharmacological characterization of the cluster of charged residues found in endothelin-1. *Montreal Peptide Receptors 2004 - From gene to therapy*, Montréal, Québec, août 2004.
- Lodge, R. et A. Descoteaux. How *Leishmania donovani* modulates the macrophage phagosome: role of lipophosphoglycan and Rho-family GTPases. *Journal of Leukocyte Biology*, Suppl. 2004, p. 39-40, 2004. *37<sup>th</sup> Society for Leukocyte Biology Annual Meeting*, Toronto, Ontario, 21-23 octobre 2004.
- Lodge, R. et A. Descoteaux. Inhibition of phagosome maturation by *Leishmania donovani* promastigotes: regulation and impact. *4<sup>th</sup> Annual Québec Molecular*

*Parasitology Meeting*, Laval, Québec, 21-22 juin 2004.

Lodge, R. et **A. Descoteaux**. Rho GTPase pathways involved in macrophage phagocytosis of *Leishmania donovani* promastigotes. *Sixth Conference on Signalling in Normal and Cancer Cells*, Banff, Alberta, 26-30 mars 2004.

Longpré, F. et **C. Ramassamy**. Modulation de l'activité du NF- $\kappa$ B par l'EGB 761 sur des cellules N2A et PC12 ACFAS, UQÀM, Montréal, Mai 2004. (prix de la meilleure présentation).

Longpré, F. et **C. Ramassamy**. L'effet neuroprotecteur de l'EGB 761 passe par la voie du NF- $\kappa$ B *Nutra-innovation/INAF*, Montréal, Mai 2004.

Longpré, F. et **C. Ramassamy**. Neuroprotection effect of the Ginkgo biloba extract EGB 761. Cellular and molecular mechanisms. *First Natural Health Product Conference*, Montréal, Québec, 20-22 février 2004.

Meftah, S., P. Desmeules et **P.J. Devine**. Characterization of the ovotoxicity of cyclophosphamide metabolites on cultured ovaries *in vitro*. *37<sup>th</sup> annual symposium - Society of Toxicology of Canada*, Montréal, Québec, Affiche, décembre 2004.

Millette, M., A. Ruel, D. Archambault, C. Dupont et **M. Lacroix**. Isolation and characterization of two bacteriocins produced by new human *Lactococcus lactis* and *Pediococcus acidilactici* strains. *La santé par les probiotiques, à la découverte de la microflore intestinale*, Montréal, Québec, 28-29 octobre 2004.

Millette, M., C. Bleau, J.P. Laverdure, R. Savard, L. Lamontagne et **M. Lacroix**. Immunomodulatory properties of immobilized probiotic bacteria and its metabolites. *First Natural Health Product Conference*, Montréal, Québec, 20-22 février 2004.

Millette, M., D. Archambault, M.A. Mateescu et **M. Lacroix**. Inhibitory potential of pathogenic bacteria of a novel milk starter culture CL 1285. *First Natural Health Product Conference*, Montréal, Québec, 20-22 février 2004.

Millette, M., F.M. Luquet et **M. Lacroix**. Novel probiotic preparation CL1285 to eliminate enteropathogens. *La santé par les probiotiques, à la découverte de la microflore intestinale*, Montréal, Québec, 28-29 octobre 2004.

Millette, M., J.P. Laverdure, R. Savard, L. Lamontagne, M.A. Mateescu et **M. Lacroix**. Propriétés immunomodulatrices de bactéries probiotiques immobilisées et de ses métabolites. *ACFAS*, Montréal, Québec, 10-14 mai 2004.

Moisan, É. et **D. Girard**. Expression des protéines du cytosquelette lors de la modulation de l'apoptose des neutrophiles humains. *X<sup>ième</sup> colloque annuel d'immuno-inflammation*. Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, 18 juin 2004.

Moisan, É. et **D. Girard**. Expression of cytoskeletal proteins in apoptotic human neutrophils. *12<sup>th</sup> International Congress of Immunology and 4<sup>th</sup> Annual Conference of FOCIS*. Montréal, Québec, 18-23 juillet 2004.

Moisan, É. et **D. Girard**. Modification des protéines du cytosquelette lors de la modulation de l'apoptose des neutrophiles humains. *72<sup>ième</sup> Congrès de l'ACFAS*, Université du Québec à Montréal, Québec, 10-14 mai 2004.

Moraes, R.M., **C. Dozois** et **C. Guertin**. Spécificité du granulovirus ChfugV: Épreuves biologiques et histopathologie comparée chez *Chorinosteura fumiferana* et *Chorinosteura occidentalis*. *72<sup>e</sup> congrès de l'ACFAS*, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, 10-14 mai 2004.

Mounien, L., J.C. Do-Régo, P. Bizet, I. Boutelet, M. Basille, L. Journot, **A. Fournier**, B.J. Gonzalez, J. Costentin, H.

Vaudry et S. Jégou. Évidence pour un effet direct du neuropeptide PACAP sur les neurones à POMC: implication dans le contrôle de la prise alimentaire. *10<sup>ème</sup> Journée Scientifique de l'IFRMP*, Dieppe, France, juin 2004.

Mounien, L., J.C. Do-Régo, P. Bizet, I. Boutelet, M. Basille, L. Journot, A. Fournier, J. Costentin, H. Vaudry et S. Jégou. Modulation de l'activité des neurones à POMC par le PACAP: implication dans le contrôle de la prise alimentaire. *32<sup>ème</sup> Colloque de la Société de Neuroendocrinologie*, La Grande Motte, France, septembre 2004.

Mounien, L., J.L. Do-Régo, P. Bizet, I. Boutelet, M. Basille, L. Journot, A. Fournier, B.J. Gonzalez, J. Costentin, H. Vaudry et S. Jégou. Relations entre les systèmes neuropeptidergiques à POMC et à PACAP: implication dans le contrôle de la prise alimentaire. *8<sup>ème</sup> Journée Scientifique du Réseau LARC-Neurosciences*, Paris, France, octobre 2004.

Pan, Y., F. Béland, C. Audet et D.G. Cyr. Identification of thyroid hormone-dependant genes as markers of growth in brook charr (*Salvelinus fontinalis*). *Aquaculture Canada*, Québec, 17-20 octobre 2004.

Parent M.-É. Environmental, lifestyle and genetic susceptibility factors in prostate cancer: an on-going population-based case-control study in Montreal. Présentation sur invitation, *Division d'épidémiologie clinique, Hôpital Royal Victoria*, Montréal, Québec, février 2004.

Parent M.-É. Epidemiological evidence for a role of environmental chemicals in prostate cancer development. Invited article, *US Society of Toxicology, Carcinogenesis Specialty Section, Winter 2004 Newsletter*. Rédaction d'article sur invitation, 2004.

Parent M.-É. Étude épidémiologique montréalaise sur les facteurs de risque du cancer de la prostate. Présentation sur

invitation, *Université de Montréal*, Montréal, Québec, novembre 2004.

Parent M.-É., et al. Sub-Committee on the epidemiology of asbestos-related diseases in Quebec. The epidemiology of asbestos-related diseases in Quebec. *Institut national de santé publique du Québec*, juillet 2004.

Parent, M.-É. Étude sur le cancer de la prostate. *Conference on Prostate Cancer Disparities: Science, Health Care and Public Policy*. Sheraton Crystal City Hotel, Arlington, Virginia, Washington, DC, 20-21 septembre 2004.

Parent, M.-É., J. Siemiatycki, B. Latreille et M. Désy. Lifetime occupational physical activity and prostate cancer risk. *Spotlight Session, Society for Epidemiologic Research*, Salt Lake City, Utah, *American Journal of Epidemiology*, 159: S30, 24 juin 2004.

Parent, M.-É., M.-C. Rousseau, J. Siemiatycki, P. Boffetta et A. Cohen. Contrasting evidence when using hospital or population controls: the example of the association between exposure to gasoline and diesel exhaust, and lung cancer. *The Sixteenth Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE) - Addressing urban environmental problems*, New York, NY, USA, *Epidemiology*, 15(4): S163, 1-4 août 2004.

Patenaude, J., M. D'Elia, C. Hamelin, D.R. Garrel et J. Bernier. Burn injury induces a change in T-cell homeostasis affecting preferentially CD4+ T cells. *12<sup>ième</sup> Congrès International d'Immunologie*, Montréal, Québec, *Clinical and investigative medicine journal (Suppl. 27,1)*, 18-23 juillet 2004.

Payment, P. Eau du robinet ou eau embouteillée: laquelle est la meilleure? *Fondation Culturelle Jean-de-Brébeuf*, Montréal, Québec, 11 mars 2004. (Conférencier invité).

Payment, P. et S. Hrudey. Is Drinking Water Quality Management in Canada Based on Health Risk? *11th Canadian National*

*Conference and 2nd Policy Forum on Drinking Water*, Calgary, Alberta, 3-6 avril 2004.

**Payment, P.** Les microorganismes dans l'eau potable: implications pour les dentistes. *Journées dentaires Internationales du Québec*, Palais des Congrès de Montréal, Québec, 29 mai au 2 juin 2004. (Conférencier invité).

**Payment, P.** Les risques de contamination de l'eau potable. *Journées d'information de la sécurité civile*, Québec, 17 mars 2004. (Conférencier invité).

**Payment, P.** Les virus dans l'eau potable: une menace sous-estimée. Les virus d'origine alimentaire et environnementale: liens avec la santé. *CRDA- Fondation des gouverneurs*, St-Hyacinthe, Québec, 17 novembre 2004. (Conférencier invité).

**Payment, P.** Priorities for safe drinking water [Panel]. *11th Canadian National Conference and 2nd Policy Forum on Drinking Water*, Calgary, Alberta, 3-6 avril 2004.

**Payment, P., A. Martellini et R. Villemur.** Use of eukaryotic mitochondrial DNA to differentiate human and animal sources in fecally contaminated surface water. *Canadian Water Network Annual Meeting*, Ottawa, Ontario, 20-23 juin 2004.

**Pearson, A. et D.M. Coen.** Localization of UL24 during infection with herpes simplex virus type 1. *23rd Annual Meeting of the American Society for Virology*, Montréal, Québec, 10-14 juillet 2004. p. 171. (Conférencière invitée).

**Pearson, A.** Identification, localization and regulation of expression of the membrane fusion-related UL24 protein of herpes simplex virus type 1. *Conférence Armand-Frappier*, Pointe-Claire, Québec, 19 mai 2004.

Pelletier, M. et **D. Girard.** Rôles de l'interleukine-21 dans l'inflammation : études *in vivo* et *in vitro*. *X<sup>ième</sup> colloque annuel d'immuno-inflammation*. Université de

Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, 18 juin 2004.

Pelletier, M., A. Bouchard et **D. Girard.** Interleukin-15, but not interleukin-21, delays neutrophil apoptosis and up-regulates CD11b/CD18 expression. *ESCI 2004: 38th Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation. Session II. Phagocyte-cytokine networks*, Utrecht, The Netherlands (*This abstract has been selected for oral presentation*), 14-17 avril 2004.

Pelletier, M., A. Bouchard et **D. Girard.** Interleukin-21 induces a neutrophilic inflammation *in vivo* but is not a neutrophil agonist. *12<sup>th</sup> International Congress of Immunology and 4<sup>th</sup> Annual Conference of FOCIS*, Montréal, Québec, 18-23 juillet 2004.

Pelletier, M., A. Bouchard et **D. Girard.** L'interleukine-15, mais pas l'interleukine-21, retarde l'apoptose spontanée des neutrophiles et augmente l'expression de molécules d'adhésion. *72<sup>ième</sup> Congrès de l'ACFAS*, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, 10-14 mai 2004.

Perrée, M., A. Lévesque, Y. Lusignan et **S. Lemieux.** Ly49 receptors are not only expressed on cells of the lymphoid lineage. Communication M27.34 présentée au *12<sup>th</sup> ICI and 4<sup>th</sup> Annual Conference of FOCIC*, Montréal, Québec, 18-23 juillet 2004. Résumé publié dans *Clin. Invest. Med.* 27(4): 107A, 2004.

Perrée, M., A. Lévesque, Y. Lusignan et **S. Lemieux.** LY49B : A Ly49 inhibitory receptor with an unusual cell type distribution. Communication présentée au *8<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Natural Immunity and 20<sup>th</sup> International Natural Killer Cell Workshop*, Noorwijkerhout, The Netherlands, 24-28 avril 2004. Résumé publié dans le cahier des abstracts du congrès.

Perry, G., L. Bernatchez, C. Audet, P. Belhumeur, P. Blier et **D. Cyr.** The genetic control of economically important traits in the brook charr, *Salvelinus fontinalis*. *Aquaculture Canada*, Québec, 17-20 octobre 2004.

- Peters, A.K., M. Van den Berg, Å. Bergman et J.T. Sanderson. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) on basal and TCDD-induced cytochrome P450 1A1 activity in MCF7, HepG2 and H4IIE cells. *Society of Toxicology (SOT)*, Baltimore, Maryland, USA, *The Toxicologist* 78:393, 21-25 mars 2004.
- Picard-Aitken, M., H. Fournier, R. Parizeau et D.G. Cyr. Expression of thyroid hormone deiodinases in liver as a biomarker of exposure to xenobiotics in walleye in the Ottawa River. *Society of Toxicology of Canada*, Montréal, Québec, 6-7 décembre 2004.
- Plante, I., D.G. Cyr et M. Charbonneau. Hexachlorobenzene induces modulation of e-cadherin via the integrin-linked kinase pathway (ILK) in the rat hepatocytes; a possible mechanism for tumor promotion. *Society of Toxicology of Canada*, Montréal, Québec, 6-7 décembre 2004.
- Plante, I., M. Charbonneau et D.G. Cyr. Modulation des interactions cellulaires par la voie de signalisation de l'integrin-linked kinase dans les hépatocytes de rats. *Club de recherches cliniques du Québec*, Mont Sainte-Anne, Québec, *Médecines/Sciences*, septembre 2004.
- Précourt, L.P., P. Goyette, J. Beaulieu, E. Simard, C. Dupont, P. Lemieux et F. Shareck. *Lactobacillus probiolactis*: a new strain with a probiotic potential on gastrointestinal health. *Symposium International de Montréal. La santé par les probiotiques : applications dans ce troisième millénaire. Presentation in "Symposium on Host responses to intracellular pathogens"*, Montréal, Québec, 28-29 octobre 2004.
- Quignon, F., R. Brousseau, P. Payment et R. Desjardins. Detection of *Escherichia Coli* in drinking water using FISH and SPLC. *Canadian Water Network Annual Meeting*, Ottawa, Ontario, 20-23 juin 2004.
- Ramassamy, C. Désordres lipidiques dans la maladie d'Alzheimer. *Congrès lipidologie*. Château Bonne Entente, Québec, mai 2004.
- Ramassamy, C. NHPs and immunomodulation in neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease). *Fondation André & Lucie chagnon: Natural Health Product and immunomodulation*, Montréal, Québec, novembre 2004.
- Rathé, C. et D. Girard. Expression and modulation of suppressors of cytokine signaling (SOCS) in human neutrophils. *ESCI 2004: 38th Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation. Session II. Phagocyte-cytokine networks*, Utrecht, The Netherlands (*This abstract has been selected for oral presentation*), 14-17 avril 2004.
- Rathé, C. et D. Girard. Expression et modulation des "suppresseurs of cytokine signalling" (SOCS) chez les neutrophiles humains. *72<sup>ième</sup> Congrès de l'ACFAS*, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, 10-14 mai 2004.
- Rathé, C. et D. Girard. Suppressors of cytokine signalling (SOCS) expression in human neutrophils. *12<sup>th</sup> International Congress of Immunology and 4<sup>th</sup> Annual Conference of FOCIS*, Montréal, Québec, 18-23 juillet 2004.
- Ravni, A., A. Fournier, H. Vaudry, B.J. Gonzalez, L.E. Eiden et D. Vaudry. Identification de gènes régulés par la voie de l'AMPC dans les cellules PC12. *8<sup>ème</sup> Journée Scientifique du Réseau LARC-Neurosciences*, Paris, France, octobre 2004.
- Ravni, A., D. Vaudry, S. Leuillet, Y. Chen, A. Fournier, H. Vaudry, B.J. Gonzalez et L.E. Eiden. L'effet neurotrophique du PACAP sur les cellules PC12 implique une voie de transduction AMPC dépendante, PKA indépendante couplée à la phosphorylation de ERK. *32<sup>ème</sup> Colloque de la Société de Neuroendocrinologie*, La Grande Motte, France, septembre 2004.
- Raynal, N.J., M. Charbonneau, B. Alt, L. Lee et D.G. Cyr. DNA methylation aberrations in hepatocarcinogenesis of hexachlorobenzene-treated rat : a possible mechanism for tumor

promotion. *Society of Toxicology of Canada*, Montréal, Québec, 6-7 décembre 2004.

Richer, E. et M. Cellier. Study of NRAMP1 gene expression in myeloid cells. 12<sup>ème</sup> Congrès International d'Immunologie, Montréal, Québec, 18-23 juillet 2004.

Rousseau, M.-C. The epidemiology of cervical infection with multiple human papillomavirus types in a cohort of Brazilian women. Présentation sur invitation, *Division d'épidémiologie clinique, Hôpital Royal Victoria*, Montréal, Québec, 15 janvier 2004.

Rousseau, M.-C., M.-É. Parent et J. Siemiatycki. Diabetes mellitus and cancer risk in a population-based case-control study among men from Montreal, Canada. *Frontiers in Cancer Prevention Research, Third Annual American Association for Cancer Research (AACR) International Conference – Seattle, WA, USA, Program and proceedings, C108*, p. 63, 16-20 octobre 2004.

Roussel, J., C. Vaillancourt, D. Mergler et J. Lafond. Influence des contaminants environnementaux sur l'expression des récepteurs dopaminergiques dans le placenta humain à terme. *Colloque sur la recherche en santé eb milieu minoritaire : l'état de la santé des francophones en Atlantique, bilan et perspectives*, Hôtel Delta, Moncton, N.-B., 18-19 mars 2004.

Roussel, J., D. Mergler, J. Lafond et C. Vaillancourt. Effects of environmental contaminants in women on the expression of human placental doapmine receptor 10th *International meeting of Placenta Association of the Americas (IFPA)*, Asilomar, CA, USA, 25-29 septembre. *Placenta* (2004) 25 no (8-9); A62.

Saba, I., J. Roger et P. Duplay. Dok-1 overexpression influences thymocyte development and T cell responses. Lymphocyte activation and signaling. *Keystone Symposia*. Steamboat Springs, Colorado, 8-13 janvier 2004.

Sabbahi, R., C. Guertin et S. Todorova. Pathogénicité de *Beauveria bassiana* sur les populations de *Lygus lineolaris* et *Anthonomus signatus*. *Joint Annual Meeting Entomological Society of Canada / Acadian Entomological Society* Rodd Charlettetown Hotel, Charlottetown, Île-du-Prince-Édouard, 15-18 octobre 2004.

Sabbahi, R., C. Guertin et S. Todorova. Pathogenicity of *Beauveria bassiana* to *Lygus lineolaris* and *Anthonomus signatus* populations. *Proceeding ESC-AES Joint Annual Meeting*, pp. 88, 15-18 octobre 2004.

Salo, H., S. Pillet, C. Dimacacos, M. Boily, S. Ruby, P. Spear et M. Fournier. Selected immune parameters of bullfrog (*Rana catesbiana*) from six sites along Yamaska river basin. *Colloque Toxen*, Montréal, Québec, décembre 2004.

Sanderson, J.T., J. Hordijk, M.S. Denison, M. Springsteel, M.H. Nantz et M. Van den Berg. Effects of natural and synthetic flavonoids on the catalytic activity and promoter-specific expression of aromatase (CYP19) activity in H295R human adrenocortical carcinoma cells. *Society of Toxicology (SOT)*, Baltimore, Maryland, USA, *The Toxicologist* 78:71, 21-25 mars 2004.

Saucier, L., M. Oussalah, J.J. Ratsimbazaphy, P. Fustier et M. Lacroix. New packaging strategy to control *Pseudomonas* in meat using essential oils. *ICSTA Annual Meeting*, Guelph, Ontario, 16-19 mai 2004.

Savard, R., J.P. Laverdure, C. Auger, C. Bleau, M. Lacroix et L. Lamontagne. Regulation of immunological properties of adipocytes treated with *L. rhamnosus* RW 9595. *First Natural Health Product Conference*, Montréal, Québec, 20-22 février 2004.

Savard, R., J.P. Laverdure, C. Auger, M. Millette, C. Bleau, M. Lacroix et L. Lamontagne. Effets des exopoly-saccharides de *Lactobacillus rhamnosus* 9595 sur les

adipocytes murins. *ACFAS*, Montréal, Québec, 10-14 mai 2004.

**Shareck, F.** Cloning in *Streptomyces lividans*. *Research Day Program*. Université Concordia, Montréal, Québec, 23 février 2004.

Simard, N., G. Boire, A. De Brum-Fernandes et **Y. St-Pierre**. Net proteolytic activity in synovial fluids of patients with different forms of arthritis. *Proceedings of the Annual Meeting of the Canadian Arthritis Network*, Vancouver, Colombie-Britannique, 11-14 novembre, 2004.

Sirois-Deslongchamps, A., M. Viau, A. Fournier et Y. Boulanger. Synthèse chimique de polyglutamines, des oligomères responsables de certaines maladies neurodégénératives. *Journée scientifique du COPSE de la Faculté de Médecine de l'Université de Montréal*, Montréal, Québec, août 2004.

Sonier, B., C. Lavigne et **C. Vaillancourt**. Identification and mitogenic implications of a serotonergic system in breast cancer and placental choriocarcinoma. *Sixième conférence nationale sur la «Signalisation dans les cellules normales et cancéreuses»*. Banff Centre, Vancouver, 26-30 mars 2004.

Sonier, B., M. Arseneault, C. Lavigne, R. Ouellette et **C. Vaillancourt**. Identification and mitogenic implications of a serotonergic system in placental choriocarcinoma. *10th International meeting of Placenta Association of the Americas (IFPA)*, Asilomar, CA, USA, 25-29 septembre. *Placenta* (2004) 25 no (8-9); A42.

Springfeld, C., **V. von Messling**, M. Frenzke et R. Cattaneo. Recombinant measles viruses encoding suicide genes for oncolytic therapy. *American Society of Gene Therapy, 7<sup>th</sup> Annual Meeting*, Minneapolis, MN, USA, juin 2004.

Springfeld, C., **V. von Messling**, M. Frenzke, P. Devaux et R. Cattaneo. Recombinant measles viruses encoding suicide genes for oncolytic therapy. *American Society of*

*Virology, 23<sup>rd</sup> Annual Meeting*, Montréal, Québec, juillet 2004.

St-Jean, J., H. Jacomy, M. Desforges, A. Vabret, F. Freymuth et **P.J. Talbot**. Human coronavirus OC43 genome sequencing and analysis reveals genetic stability. *23<sup>ième</sup> réunion annuelle de l'American Society for Virology*, McGill University, Montréal, Québec, Canada, 10-14 juillet 2004.

**St-Pierre, Y.** Conférence: Les molécules d'adhésion cellulaire et néoplasie, dans le cadre, *Institut du Cancer de Montréal*, Montréal, Québec, 25 octobre 2004.

**St-Pierre, Y.** Conférence: The impact of tumor microenvironment on cancer: an integrated view. *Duff Medical Sciences Building, Université McGill*, Montréal, Québec, 25 mars 2004.

**St-Pierre, Y.** Les molécules d'adhésion au centre des interactions cellulaires contrôlant l'expression des métallo-protéinases de la matrice. *Dép. de Pharmacologie, Université de Montréal*, Montréal, Québec, 29 avril 2004.

**St-Pierre, Y.** Présentation : L'INRS dans la Cité de la Biotech. *Présentation du marché de Laval organisé par Laval Technopole*, à l'INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, 14 avril 2004.

**St-Pierre, Y.** Regulation of MMP gene expression following contact with endothelial cells. *3<sup>rd</sup> International Conference on Tumor Microenvironment*, Prague, Czech Republic, 12-16 octobre 2004.

<http://www.tau.ac.il/lifesci/cancer-microenvironment/sessions.html>.

(Conférencier invité).

**St-Pierre, Y.**, and C. Van Themsche. Regulation of MMP gene expression following contact with endothelial cells. *Proceedings of the 3<sup>rd</sup> International Conference on Tumor Microenvironment*, Prague, Czech Republic, p. 54, 12-16 octobre 2004.

**St-Pierre, Y., É. Chicoine et J. Couillard.** Hypomethylation favors the emergence of aggressive tumor cells by inducing the expression of matrix metalloproteinases. *Chromatin Chromosomes and Cancer Epigenetics American Association for Cancer Research, special conference*, Hilton Waikoloa Village, Waikoloa, Hawaï, 10-14 novembre 2004.

**St-Pierre, Y., E. Chicoine, and C. Van Themsche.** Hypomethylation favors the emergence of aggressive tumor cells by inducing the expression of matrix metalloproteinases. *Proceedings of the Special Conference by the American Association for Cancer Research on Chromatin, Chromosome, and Cancer Epigenetics*, Waikoloa, Hawaii, p. A37, 12-16 octobre 2004.

**Szelei, J., S. Fernandes, Z. Zadori, M. Letarte et P. Tijssen.** Cell tropism of NADL-2 and Kresse strains in immortalized bovine testis cells. *Parvovirus Workshop*, St-Petersburg, Floride, septembre 2004.

**Talbot, P.J.** Autoimmunity as the consequence of an anti-pathogen response. *12<sup>ième</sup> Congrès international d'immunologie*, Palais des congrès, Montréal, Québec, Canada, 18-23 juillet 2004.

**Talbot, P.J.** Pathogenesis of coronaviruses : beyond the common cold. Symposium «The 2003 SARS outbreak : a Canadian Perspective», *23<sup>ième</sup> réunion annuelle de l'American Society for Virology*, McGill University, Montréal, Québec, Canada, 10-14 juillet 2004.

**Tardif, G., L. Labrie, N. Kane, F. Sahran et J.-F. Laliberté.** Interaction map of proteins involved in wheat freezing tolerance. *Second Canadian Plant Genomics Workshop*, Québec, 29 août au 1<sup>er</sup> septembre 2004.

**Tessier, S., J. Aubin, S. Boivin, M. Dethoux et A. Fournier.** Identification of a binding domain of the endothelin-A receptor using a selective TTA-386 - derived photoprobe. *Montreal Peptide Receptors 2004 - From gene to therapy*, Montréal, Québec, août 2004.

**Tessier, S., S. Boivin, J. Aubin et A. Fournier.** Détermination du domaine de liaison du récepteur ET<sub>A</sub> humain à l'aide de deux sondes photosensibles dérivés du TTA-386. *12<sup>e</sup> Réunion Annuelle de la Société Québécoise d'Hypertension Artérielle*, Montréal, Québec, janvier 2004.

**Thériault, M., S. Kermasha et M. Lacroix.** Biological properties of phenolic compounds present in maple sap. *First Natural Health Product Conference*, Montréal, Québec, 20-22 février 2004.

**Thuau, R., L. Guilhaudis, I. Milazzo, N. Chartrel, H. Oulyadi, S. Boivin, A. Fournier, J. Leprince, D. Davoust et H. Vaudry.** Étude structurale par spectroscopie RMN du 26RFa humain: un nouveau neuropeptide de la classe des RFamides provoquant l'appétit chez les souris. *10<sup>ème</sup> Journée Scientifique de l'IFRMP*, Rouen, France, juin 2004.

**Tijssen, P.** Expression strategies of insect parvoviruses. *2<sup>nd</sup> Comparative ssDNA workshop*. Cape Town, South-Africa, février 2004.

**Tijssen, P.** Structural and molecular differences of vaccine and pathogenic PPV strains. *Séminaire, Nha Trang Vaccine Institute*, Nha Trang, Vietnam, août 2004.

**Tijssen, P.** The isolation, characterization and role of viral phospholipases A2. *2<sup>nd</sup> and 8<sup>th</sup> International congress. Platelet-Activating Factor and Related Lipid Mediators*. Berlin, Allemagne, 6-9 octobre 2004.

**Tremblay, A., A. Séguin et J.-F. Laliberté.** Reactivation of an integrated disabled viral vector by a Cre/loxP inducible recombination system. *23rd Annual Meeting, American Society for Virology*, Montréal, Québec, 10-14 juillet 2004.

**Tremblay, A., A. Séguin et J.-F. Laliberté.** Reactivation of an integrated disabled viral vector by a Cre/loxP inducible recombination system. *2nd Canadian Plant Genomics Workshop*, Québec, 29 août au 1 septembre 2004.

- Van den Berg, M., R.F. Cantón, A. Kocan, B. Drobna, H.T. Besselink, S. Botschuyver, A. Brouwer et **J.T. Sanderson**. Expression of CYP1A1 and 1B1 mRNA in blood lymphocytes from two populations in Slovakia compared to total PCB levels and TEQs in blood. *Society of Toxicology (SOT)*, Baltimore Maryland, USA. *The Toxicologist* 78:343, 21-25 mars 2004.
- Van Duursen, M.B.M., **J.T. Sanderson** et M. Van den Berg. Altered estrogen metabolism can increase DNA damage levels. *Society of Toxicology (SOT)*, Baltimore, Maryland, USA, *The Toxicologist* 78:119, 21-25 mars 2004.
- Van Meeuwen, J., A.H. Piersma, M. Van den Berg et **J.T. Sanderson**. Lack of synergistic or antagonistic effects of a mixture of phytoestrogens on cell proliferation of MCF-7 human breast cancer cells (E-screen). *Society of Toxicology (SOT)*, Baltimore Maryland, USA, *The Toxicologist*, 78:120, 21-25 mars 2004.
- Vaudry, D., A. Ravni, S. Leuillet, L.E. Eiden, **A. Fournier**, H. Vaudry et B.J. Gonzalez. In search of the genes involved in the neurotrophic and neuroprotective activities of PACAP. *Montreal Peptide Receptors 2004 - From gene to therapy*, Montréal, Québec, août 2004.
- Veyrier, F., E. Castillo et **M. Cellier**. Role of bacterial Nramp homologs during intracellular infection. *12<sup>ème</sup> Congrès International d'Immunologie*. Montréal, Québec, 18-23 juillet 2004.
- Villemur, R.**, M. Lanthier, N. Labbé, V. Laurin, S. Parent, **R. Beaudet** et **P. Juteau**. Microbial community structure in a methanol-fed marine denitrification reactor and in a pentachlorophenol-degrading reactor by fluorescent *in situ* hybridization. *54<sup>ième</sup> Réunion annuelle de la Société Canadienne des Microbiologistes*, Edmonton, Alberta, 20-23 juin 2004.
- Villemur, R.**, M. Lanthier, **R. Beaudet** et **P. Juteau**. Microbial community structure in a film-fix pentachlorophenol-degrading reactor by fluorescent *in situ* hybridization. *10<sup>ème</sup> symposium international sur l'écologie microbienne*, Cancun, Mexique, 22-27 août 2004.
- Villemur, R., R. Beaudet**, M. Lanthier, A. Gauthier, A. Boyer, J. Thibodeau, **F. Lépine**, M. Duguay et R. Pagé-Bélanger. Molecular analysis of *Desulfitobacterium frappieri* PCP-1 involved in reductive dehalogenation of pentachlorophenol. *10<sup>ème</sup> congrès mondial Anaerobic Digestion 2004*, Montréal, Québec, 29 août au 2 septembre 2004. Conférence
- von Messling, V.**, D. Milosevic et R. Cattaneo. How morbilliviruses cause disease: Immunosuppression visualized. *Workshop on Replication and Cell Biology of Negative Strand RNA Viruses*, Evanston, Illinois, USA, juin 2004.
- von Messling, V.**, D. Milosevic et R. Cattaneo. Tropism illustrated: how a morbillivirus takes over the immune system. *American Society of Gene Therapy, 7<sup>th</sup> Annual Meeting*, Minneapolis, MN, USA, juin 2004.
- von Messling, V.**, D. Milosevic et R. Cattaneo. Viral tropism illustrated: recombinant canine distemper virus expressing eGFP illuminates lymphocytes and lymphatic organs. *American Society of Virology, 23<sup>rd</sup> Annual Meeting*, Montréal, Québec, juillet 2004.
- von Messling, V.**, D. Milosevic, P. Devaux et R. Cattaneo. Canine distemper and measles virus fusion protein trimers: Partial membrane-proximal ectodomain cleavage enhances fusion. *American Society of Virology, 23<sup>rd</sup> Annual Meeting*, Montréal, Québec, juillet 2004.
- von Messling, V.**, D. Milosevic, P. Devaux et R. Cattaneo. Paramyxovirus fusion protein trimers: partial membrane proximal ectodomain cleavage enhances function. *American Society of Gene Therapy, 7<sup>th</sup> Annual Meeting*, Minneapolis, MN, USA, juin 2004.

Wieczorek, A.S., C. Guertin et R. Trudel. Pathogenicity of *Beauveria bassiana* on the white spruce cone maggot, *Strobilomyia neanthracina*. *Proceeding ESC-AES Joint Annual Meeting, Entomological Society of Canada / Acadian Entomological Society, Rodd Charlottetown Hotel, Charlottetown, Île-du-Prince-Édouard, p. 90, 15-18 octobre 2004.*

Winberg, M., Å Holm, K.E. Magnusson, A. Descoteaux et B. Rasmusson. Inhibition of phagosomal maturation by lipophosphoglycan from *Leishmania donovani* is dependent on lipid rafts in human macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*, Suppl. 2004, p. 48. *37th Society for Leukocyte Biology Annual Meeting, Toronto, Ontario, 21-23 octobre 2004. [WWW.lipidologie.qc.ca](http://WWW.lipidologie.qc.ca).*

Zadori, Z., J. Szelei et P. Tijssen. The translation and localization of the SAT proteins. *Parvovirus Workshop, St-Petersburg, Floride, septembre 2004.*

Zhang, X., R.M.K. Yu, T. Gracia, J.T. Sanderson, P.D. Jones, J.L. Newsted, R.S.S. Wu et J.P. Giesy. Q-RT-PCR methods for evaluating toxicant-induced effects on steroidogenesis using the H295R cell line. *SETAC Europe, Prague, Czech Republic, 18-22 avril 2004.*

**SUBVENTIONS ET CONTRATS****Montant total reçu:****Fonctionnement:** 10 211 942 \$**Équipement et infrastructure:** 6 896 746 \$**Total:** 17 108 688 \$

\* A noter que pour les demandes d'équipe, le montant est indiqué pour le demandeur principal (sauf lorsque des transferts de fonds ont été effectués)

**Christiane AYOTTE**

Centre canadien pour l'éthique dans le sport  
 Agreement for analytical doping control and research ..... 1 048 359 \$

Regroupement de sources diverses  
 Revenus d'analyses ..... 612 994 \$

Centre canadien pour l'éthique dans le sport  
 Anti-doping control laboratory for the Panamerican Games  
 in Santo-Domingo, Dominican Republic ..... 400 000 \$

Major League Baseball  
 Doping Control Analysis ..... 141 194 \$

**Sous-total:** 2 202 547 \$

**Équipement**

Centre canadien pour l'éthique dans le sport  
 Achat d'équipement ..... 500 000 \$

**Total:** 2 702 547 \$

**Réjean BEAUDET**

CRSNG - Subvention de recherche  
 Étude de microorganismes anaérobies impliqués dans la  
 dégradation du pentachlorophénol et autres composés polluants ..... 42 000 \$

CRSNG – Subvention stratégique  
 Développement de traitements du lisier de porc basés  
 sur une première étape aérobie thermophile ..... 164 500 \$

FQRNT - Subvention de recherche  
 Étude de microorganismes anaérobies impliqués dans la  
 dégradation de composés chlorés polluants ..... 48 950 \$

255 450 \$

**Mathieu CELLIER**

CRSNG - Subvention de recherche Digital imaging of metal (II) acquisition and intracellular resistance of bacteria .....	29 300 \$
	<hr/>
	29 300 \$

**Michel CHARBONNEAU**

Fondation canadienne du foie – Subvention de recherche Molecular changes responsible for loss of cell communication and adhesion in hepatocarcinogenesis .....	60 000 \$
FRSQ - Réseaux provinciaux thématiques – Santé environnementale La relation gène-environnement .....	216 250 \$
Ministère de la Santé Canada Caractérisation des effets pulmonaires chez le rat exposé à l'éthanol par inhalation .....	70 500 \$
	<hr/>
	346 750 \$

**Daniel CYR**

Réseau canadien des centres de toxicologie Effects of endocrine disrupting chemicals on male reproduction .....	9 000 \$
CRSNG – Subvention de recherche Cellular communication in the epididymis, an essential component of sperm maturation .....	33 200 \$
CRSNG – Subvention stratégique A novel pharmacokinetic-gene expression model for toxico- logical risk assessment of endocrine-disrupting chemicals .....	189 000 \$
CRSNG – Programme des projets de recherche concertée sur la santé Epididymal tight junctions and their alteration in infertile men .....	55 568 \$
Environnement Canada Effects of endocrine disrupting chemicals and anthropogenic contaminants on fish in the St-Lawrence and the Ottawa rivers .....	10 000 \$
FRSQ- Réseaux provinciaux thématiques – Santé environnementale La relation gène-environnement .....	43 750 \$
IRSC – Programme des projets de recherche concertée sur la santé Epididymal tight junctions and their alteration in infertile men .....	55 568 \$
Memorial University of Newfoundland (AquaNet) The Genetic Control of Economically Important Traits in the Brook Charr, <i>Salvelinus fontinalis</i> .....	18 438 \$

Université de Montréal / VRQ	
The Genetic Control of Economically Important Traits in the Brook Charr, <i>Salvelinus fontinalis</i> .....	2 500 \$
Université de Montréal / VRQ	
Réseau de recherche en aquaculture d'eau douce, en traitement et en gestion de l'eau/Marin/salmonidés marins .....	15 000 \$
Université Laval (SORDAC(SODIM))	
The Genetic Control of Economically Important Traits in the Brook Charr, <i>Salvelinus fontinalis</i> .....	4 000 \$
UQAR (FQRNT – Actions concertées)	
Outils génétiques de sélection de lignées performantes pour l'élevage d'ombles en milieu côtier .....	18 400 \$
Valorisation-Recherche Québec (VRQ)	
Création d'un réseau de recherche en écotoxicologie du Saint-Laurent, approche multidisciplinaire .....	40 000 \$
	<b>494 424 \$</b>

**Claude DANIEL**

IRSC - Subvention de recherche	
Visualization and modulation of T cell immune responses in allograft rejection .....	59 717 \$
FRSQ – Chercheur-boursier Junior 2	
Étude de l'alloréactivité et du rejet de greffe dans un modèle de souris transgéniques pour un récepteur de cellules T .....	52 476 \$
Roche Organ Transplantation Research Foundation	
Regulation of alloantibody and cytotoxic T cell responses by direct/indirect alloreactivity pathways .....	106 426 \$
Sources diverses	
Rôle de la compatibilité HLA et des anticorps anti-HLA dans le rejet de greffe .....	602 774 \$
	<b>821 393 \$</b>

**Albert DESCOTEAUX**

FRSQ – Chercheur-boursier senior	
Régulation des fonctions du macrophage .....	57 711 \$
IRSC - Subvention de recherche	
Functional aspects of the <i>Leishmania Lipophosphoglycan</i> .....	89 250 \$
IRSC - Subvention de recherche	
Role of PKC isoenzymes in the regulation of macrophage functions .....	91 541 \$

IRSC - Chaires de recherche du Canada  
Chaire de recherche du Canada en infection et immunité..... 100 000 \$

Université McGill / FQRNT  
Centre for Host-Parasite Interactions ..... 11 150 \$

**349 652 \$**

**Patrick DEVINE**

CRSNG – Subvention de recherche  
Investigation of mammalian ovarian follicle  
development and interactions ..... 29 583 \$

**29 583 \$**

**Charles DOZOIS**

CRSNG - Subvention de recherche  
Molecular analyses of putative virulence genes expressed by  
pathogenic *Escherichia coli* during infection of the avian host..... 30 000 \$

FRSQ – Chercheur boursier Junior 2  
Identification de gènes d'*Escherichia coli* exprimés *in vivo*  
pendant l'infection et leurs rôles dans la pathogénie  
des maladies extra-intestinales ..... 50 434 \$

IRSC - Subvention de recherche  
Molecular analyses of pathogen-specific sequences of  
*Escherichia coli* causing extra-intestinal infections and their  
contribution to virulence ..... 86 000 \$

IRSC – Chaires de recherche du Canada  
Canada Research Chair in Bacterial infectious diseases..... 100 000 \$

**Sous total: 266 434 \$**

**Équipement**

Fondation canadienne pour l'innovation  
Canada Research Chair in Bacterial infectious Diseases..... 73 888 \$

MEQ  
Canada Research Chair in Bacterial infectious Diseases..... 73 888 \$

**Sous-total: 147 776 \$**

**Total: 414 210 \$**

**Pascale DUPLAY**

IRSC - Subvention de recherche  
Role of Dok family adaptors in the regulation of  
T lymphocyte signaling ..... 50 000 \$

IRSC - Subvention de recherche		
Role of Dok family adaptors in the regulation of		
T lymphocyte signaling.....	24 483 \$	
IRSC- Bourse de nouveau chercheur		
Role of Dok family adaptors in the regulation		
of T lymphocyte signaling.....	59 211 \$	
		133 694 \$

**Claude DUPONT**

CRSNG – Subvention stratégique		
Valorisation des propriétés nutraceutiques et du		
potentiel pharmaceutique d'une matrice composée		
de polysaccharides et de protéines de lactosérum.....	157 050 \$	
CRSNG - Subvention de recherche		
Characterization of glycosyl hydrolases from		
steptomycetes lividans .....	30 310 \$	
		187 360 \$
<b>Équipement</b>		
CRSNG – Équipement		
Remplacement d'un contrôleur FPLC .....	12 946 \$	
		200 306 \$
	<b>Total:</b>	

**Alain FOURNIER**

Institut de Cardiologie de Montréal (IRSC)		
Développement de sondes de l'adrénomédulline.....	7 000 \$	
IRSC - Subvention de recherche		
Biological and biochemical characterization of endothelin		
and its receptors using synthetic peptide analogs.....	108 531 \$	
IRSC - Subvention de recherche		
Biological characterization of cardioactive peptides/		
essential service contracts and equipment.....	22 552 \$	
IRSC – Subvention de recherche		
Molecular pharmacology of urotensin II,		
a cardiovascular peptide hormone.....	37 848 \$	
Theratechnologies Inc.		
Secondary structure characterization of TH 9507		
using Circular Dichroism.....	1 200 \$	
		177 131 \$
	<b>Sous-total:</b>	

**Équipement**

IRSC – Équipement

Molecular pharmacology of urotensin II,  
a cardiovascular peptide hormone ..... 26 850 \$

**Total:** 203 981 \$

**Michel FOURNIER**

Association francoophone pour le savoir (ACFAS)

Créations d'un réseau de recherche en écotoxicologie du  
Saint-Laurent, approche multidisciplinaire (Colloque) ..... 5 000 \$

Biophage Pharma Inc.

Determine the viral antigen-induced proliferation of peripheral  
blood mononuclear cells potential of human subjects after a  
bone marrow engraftment with or without specific treatment ..... 33 000 \$

Biophage Pharma Inc.

ELISA essay to quantitate TST10088 and anti-TST10088  
antibodies in serum of treated rats and dog ..... 4 545 \$

CORPAQ – (UQAR)

Validation d'indicateurs biologiques permettant  
d'évaluer la qualité nutritionnelle des sites d'élevage  
de la moule bleue pour le soutien à la production  
mytilicole de l'Est du Québec ..... 2 500 \$

Environnement Canada

Effects of endocrine disrupting chemicals and anthropogenic  
contaminants on fish in the St-Lawrence and the Ottawa rivers ..... 10 000 \$

FQRNT - Soutien aux équipes de recherche (UQAR)

Validation du modèle Bivalves pour estimer l'exposition  
et les effets des substances toxiques persistantes  
sur les systèmes immunitaire et reproducteur ..... 9 000 \$

Pêches et Océans Canada

Colloque – Mammifères marins 2005 ..... 2 000 \$

Chaires de recherche du Canada

Chaire de recherche du Canada en immunotoxicologie  
de l'environnement ..... 200 000 \$

Université de Montréal (VRQ)

Réseau de recherche en aquaculture, en traitement et en  
gestion de l'eau. VOLET MARIN / Génétique fonctionnelle /  
Immuno-compétence et intégrité des organismes ..... 26 500 \$

Valorisation-Recherche Québec (VRQ)

Création d'un réseau de recherche en écotoxicologie  
du Saint-Laurent, approche multidisciplinaire ..... 431 500 \$

---

Valorisation-Recherche Québec (VRQ)	
Réseau international de recherche sur les organismes bivalves.....	46 700 \$
	<u>770 745 \$</u>

**Denis GIRARD**

CRSNG – Subvention de recherche	
Role of vimentin and gelsolin in neutrophil activation.....	32 950 \$
IRSC – Subvention de recherche	
Interaction entre l'interleukine-15 et les neutrophiles.....	38 192 \$
FRSQ - Chercheur boursier Junior 2	
Interaction entre l'interleukine-15 et les neutrophiles.....	50 434 \$
	<u>121 576 \$</u>

**Claude GUERTIN**

CORPAQ – Programme d'aide à la recherche en agriculture, pêche et alimentation	
Utilisation du champignon entomopathogène <i>Beauveria bassiana</i> contre les ravageurs des fraises .....	61 300 \$
Corporation CCIP Inc.	
Évaluation du potentiel de deux souches de <i>Beauveria bassiana</i> dans la lutte contre le doryphore de la pomme de terre .....	15 000 \$
FQRNT – Actions concertées	
Évaluation de l'efficacité du <i>Bacillus thuringiensis</i> contre <i>Dioryctria abietivorella</i> dans les vergers à graines d'épinette blanche – Amélioration génétique .....	9 625 \$
FQRNT – Actions concertées Fonds Nature & Tech. – Fonds Forestiers-II	
Utilisation de champignons entomopathogènes comme outil de lutte contre la mouche granivore de l'épinette dans les vergers à graines .....	60 750 \$
Ministère des ressources naturelles du Canada	
Lutte biologique contre le charançon du pin blanc avec des champignons entomopathogènes .....	33 000 \$
Ministère des Ressources naturelles du Québec	
Identification et mise en place d'outils de lutte biologique contre les principaux ravageurs des cônes dans les vergers à graines au Québec .....	52 000 \$
	<u>231 675 \$</u>

**Pierre JUTEAU**

CRSNG – Subvention de recherche Biodégradation des oestrogènes d'origine porcine .....	25 700 \$
Les Mines Agrico-Eagle Limitée Analyse d'un problème de nitrification à l'usine de traitement biologique des eaux de procédé de la mine Laronde (Cadillac, Québec, Canada) .....	16 610 \$
	<hr/>
	42 310 \$

**Patrick LABONTÉ**

Revenus de services Transfert de matériel biologique .....	7 316 \$
CRSNG – Subvention de recherche Characterization of the hepatitis C virus complex of replication .....	28 000 \$
FRSQ – Chercheur-boursier junior 1 Développement d'un modèle murin permettant la réplication du replicon du virus de l'hépatite C .....	40 219 \$
FRSQ – Établissement de jeune chercheur Développement d'un modèle murin permettant la réplication du replicon du virus de l'hépatite C .....	15 000 \$
	<hr/>
<b>Sous-total:</b>	<b>90 535 \$</b>
<b>Équipement</b>	
CRSNG – Équipement Characterization of the hepatitis C virus complex of replication .....	31 604 \$
	<hr/>
<b>Total:</b>	<b>122 139 \$</b>

**Monique LACROIX**

CORPAQ - Programme de recherche technologique en bioalimentaire Développement de films antimicrobiens résistants à l'eau à partir de polymères naturels destinés aux viandes et produits carnés .....	60 000 \$
CRSNG – Subvention de recherche Évaluation de la radiorésistance, de la radiosensibilisation et de la survie bactérienne: étude de mécanisme .....	25 000 \$
CRSNG – Projet Recherche & Développement Coopérative (RDC) Composés naturels et leurs utilisations avec l'irradiation .....	35 485 \$
MDS Nordion Inc. Composés naturels et leurs utilisations avec l'irradiation .....	19 985 \$

Université Laval

Analyses de vérification des propriétés antimicrobiennes d'extraits de bouleau jaune .....	1 750 \$
	142 220 \$

**Jean-François LALIBERTÉ**

CRSNG - Subvention de recherche Virus-host interaction: turnip mosaïc potyvirus and initiation of translation .....	31 700 \$
Génome Québec (UQÀM) The functional genomics of abiotic stress in crops.....	80 000 \$
CRSNG – Subvention de recherche Production of proteins of pharmaceutical interest in alfalfa: development of a virus expression vector .....	41 400 \$
Medicago Inc. Production of proteins of pharmaceutical interest in alfalfa: development of a virus expression vector .....	22 600 \$
	175 700 \$

**Alain LAMARRE**

Fondation Armand-Frappier Chaire Jeanne et J.-Louis Lévesque en immunovirologie .....	90 642 \$
IRSC - Bourse de nouveau chercheur Analysis of antiviral B cell repertoire diversification and maturation .....	59 194 \$
IRSC – Subvention de recherche Analysis of antiviral B cell repertoire diversification and maturation.....	103 550 \$
	253 386 \$

**Suzanne LEMIEUX**

CRSNG - Programme PromoScience Apprentis en biosciences: séjours d'initiation à la recherche .....	16 102 \$
Fondation Armand-Frappier Apprentis en biosciences: séjours d'initiation à la recherche .....	10 000 \$
Ministère du Développement économique et régional Apprentis en biosciences: séjours d'initiation à la recherche .....	69 784 \$
	95 886 \$

**François LÉPINE**

Avon Products Inc.	
Analysis of the Presence of the PrbA gene in three strains .....	6 789 \$
CRSNG - Subvention de recherche	
Study of the novo metabolic pathways of rhamnolipids .....	35 000 \$
Shriners Hospital	
Identification of anti-infective compounds that prevent bacterial infections in patients with burns .....	5 360 \$
	<hr/>
	47 149 \$

**Abderrazak MERZOUKI**

Shire Biologique Inc. / ID Biomedicals	
Préparation des antisera de mouton, lapin et furets .....	190 716 \$
	<hr/>
	190 716 \$

**Rolf MOROSOLI**

Université de Sherbrooke (CRSNG-Subvention stratégique)	
Enzymes pour l'hydrolyse du chitosaane: évolution dirigée <i>in vitro</i> et l'expression <i>in vivo</i> .....	36 400 \$
	<hr/>
	36 400 \$

**Marie-Élise PARENT**

FRSQ - Chercheur-boursier Junior 2	
Épidémiologie des facteurs environnementaux et de susceptibilité génétique dans l'incidence du cancer .....	52 476 \$
Institut National du Cancer du Canada	
Occupational and lifestyle factors in the etiology of prostat cancer, and establishing a platform for studying susceptibility biomarkers .....	300 000 \$
	<hr/>
	352 476 \$

**Pierre PAYMENT**

CRSNG – Subvention de recherche	
Water, enteric pathogens and health: building a Canadian database .....	27 000 \$
Ministère de l'Environnement du Québec	
Évaluation et contrôle de la qualité virologique des eaux souterraines .....	43 875 \$

Université de Waterloo (Réseau canadien de l'eau)	
Pathogen loadings at drinking water intakes on a heavily impacted river: Assessing urban and agricultural inputs .....	8 200 \$
Université de Waterloo (Réseau canadien de l'eau)	
Waterborne pathogens: Occurrence in wastewater, removal by treatment and risk assessment of their effect on public health .....	85 100 \$
Université de Waterloo (Réseau canadien de l'eau)	
Innovative methods for the detection of pathogens and evaluation of the fecal indexes of microbial pollution .....	46 850 \$
Université de Waterloo (Réseau canadien de l'eau)	
Health and social benefits of pathogens reduction by drinking water treatment .....	1 800 \$
Université de Waterloo (Réseau canadien de l'eau)	
Impact of infrastructure management on the contamination of drinking water with pathogens .....	8 000 \$
Vérificateur général du Québec	
Contrat de services professionnels .....	3 175 \$
Warmex Research Inc.	
Consultation of the methods used for detection of bacteria and viruses in water .....	1 375 \$
	225 375 \$

**Angela PEARSON**

FRSQ – Chercheur-boursier junior 1	
Élucider les mécanismes de régulation d'expression et le rôle de la protéine UL24 du virus de l'herpès simple type 2 .....	44 305 \$
FRSQ – Établissement de jeune chercheur	
Élucider les mécanismes de régulation d'expression et le rôle de la protéine UL24 du virus de l'herpès simple type 2 .....	15 000 \$
CRSNG – Subvention de recherche	
Post-transcriptional regulation during infection with herpes simplex virus type .....	40 450 \$
	<b>Sous-total: 99 755 \$</b>

**Équipement**

MEQ	
Establishment of a molecular virology laboratory to study the human pathogen herpes simplex virus .....	111 006 \$

Fondation Canadienne pour l'Innovation Establishment of a molecular virology laboratory to study the human pathogen herpes simplex virus .....	111 006 \$
<b>Sous-total:</b>	<b>222 012 \$</b>
<b>Total:</b>	<b>321 767 \$</b>

**Charles RAMASSAMY**

Université Laval / FQRNT Regroupement stratégique Institut des nutraceutiques et des aliments fonctionnels (INAF) .....	3 200 \$
Université Laval / FQRNT - Équipement Multi-channel free radical analyzer .....	14 500 \$
Université Laval / FQRNT - Équipe Ingrédients nutraceutiques du gras laitier, enrichis en acides linoléiques conjugués et acide vaccénique: production, utilisation et effets bénéfiques contre les maladies neurodégénératives .....	19 500 \$
CRSNG – Subvention de recherche Rôle du stress oxydatif dans la neurodégénérescence et analyse des effets protecteurs .....	31 600 \$
Logphase – Contrat de recherche Vérification de la toxicologie en usage aigu, de la protection des lipides à l'oxydation, et de l'évolution du potentiel redox tissulaire du PQQ et du CoQ10 .....	2 414 \$
	<b>71 214 \$</b>

**François SHARECK**

CORPAQ - Programme de recherche technologique en bioalimentaire Production de protéines d'intérêt à l'aide de solutions résiduelles issues de la production fromagère et d'ingrédients laitiers .....	19 250 \$
CRSNG – projet Recherche & Développement Coopérative (RDC) Étude transcriptomique et protéomique de <i>Streptomyces coelicolor</i> .....	23 000 \$
Laboratoire Choisy Développement de souches hyper-productrices de lipases .....	25 493 \$
Technologies Biolactis Inc. Étude transcriptomique et protéomique de <i>Streptomyces coelicolor</i> .....	23 000 \$
Technologies Biolactis Inc. Production de protéines d'intérêt à l'aide de solutions résiduelles issues de la production fromagère et d'ingrédients laitiers .....	10 000 \$

Université Concordia (Génome Canada)	
Genomic approach to identify fungal enzymes for industrial processes and environmental applications .....	38 032 \$
	138 775 \$

**Yves ST-PIERRE**

Biophage Pharma Inc	
Maintien et développement d'une colonie de souris déficientes en facteur VII.....	4 000 \$
CORPAQ – Programme d'aide à la recherche en agriculture, pêche et alimentation	
Immunisation génétique contre le circovirus porcine type 2: Induction de l'immunité mucosale et systémique, et différenciation entre les porcs vaccinés et infectés .....	53 500 \$
CRSNG – Subvention de recherche	
Biochemical, genetics and molecular biology of the bacterial biphenyl catabolic pathway .....	30 000 \$
FRSQ - Chercheur-boursier Senior	
Les interactions cellulaires dans le contrôle de l'expression des gènes impliqués dans le cancer .....	57 771 \$
Replicor Inc.	
Activité anticancéreuse d'un composé chez la souris .....	29 549 \$
Société de recherche sur le cancer Inc.	
The role of selectins in T cell lymphoma .....	55 000 \$
	229 820 \$

**Michel SYLVESTRE**

CRSNG – Subvention stratégique	
Enzymes and plants engineering to phytoremediate priority pollutants .....	181 950 \$
CRSNG - Subvention de recherche	
Biochemical, genetics and molecular biology of the bacterial biphenyl catabolic pathway .....	41 560 \$
Ministère de la Recherche, de la Science et de la Technologie	
Ingénieries d'enzymes microbiens et de plantes pour la destruction de polluants organiques persistants .....	25 000 \$
Université Concordia (Génome Québec/Génome Canada)	
Genomic Approach to Identify Fungal Enzymes for Industrial Processes and Environmental Applications.....	112 645 \$
<b>Sous-total:</b>	<b>361 155 \$</b>

**Équipement**

CRSNG - Équipement	
Request for a microplate reader.....	50 500 \$
	<b>Total:</b>
	<u>411 655 \$</u>

**Pierre TALBOT**

IRSC - Subvention de fonctionnement	
Interactions of human coronaviruses with the nervous system.....	127 395 \$
IRSC - Chaires de recherche du Canada	
Chaire de recherche du Canada en en neuro-immuno-virologie.....	200 000 \$
	<b>Sous-total:</b>
	<u>327 395 \$</u>

**Équipement**

Développement économique Canada	
National Primate Centre for Vaccine and Drug Development .....	1 500 000 \$
Fondation Armand-Frappier	
National Primate Centre for Vaccine and Drug Development .....	75 000 \$
Fondation canadienne pour l'innovation	
National Primate Centre for Vaccine and Drug Development .....	3 861 220 \$
	<b>Sous-total:</b>
	<u>5 436 220 \$</u>
	<b>Total:</b>
	<u>5 763 615 \$</u>

**Lise THIBODEAU**

Fondation mondiale Recherche et Prévention SIDA	
Preclinical study of a paediatric candidate anti-HIV vaccine: comparison of peptides combinations with modified gp160 and/or Nef recombinant proteins for their potential to induce broad-spectrum neutralizing antibodies.....	171 584 \$
	<u>171 584 \$</u>

**Peter TIJSEN**

AXCAN Pharma Inc.	
Detection of PPV of biological samples.....	125 000 \$
CRSNG – Subvention de recherche	
Parvovirus structure-function relationships .....	35 000 \$

Ipsen Ltd.	
Hyate: C research and development programme .....	248 250 \$
Ipsen Ltd	
PCR Assay system for various HYATE: C fractions and for the routine PCR assay of these fractions .....	1 328 \$
Viropro Pharma Inc.	
B19 parvovirus detection .....	15 000 \$
	424 578 \$

**Richard VILLEMUR**

CRSNG – Subvention stratégique	
Développement d'un traitement biologique de bassin d'eaux en circuit fermé pour l'enlèvement du phosphate .....	128 500 \$
CRSNG - Subvention de recherche	
Dynamics of microbial communities associated with biological processes of depollution .....	25 000 \$
	153 500 \$

**Veronika Von MESSLING**

CRSNG – Subvention de recherche	
Interacting domains in morbillivirus replication proteins .....	25 000 \$
IRSC – Nouveau chercheur	
Morbillivirus-host interactions and neurovirulence .....	41 250 \$
IRSC – Subvention de recherche	
Morbillivirus-host interactions and neurovirulence .....	53 549 \$
Université McGill / CIHR	
Needle-free vaccines for respiratory viruses .....	15 000 \$
<b>Sous-total:</b>	<b>134 799 \$</b>

**Équipement**

Fondation canadienne pour l'innovation	
Establishment of a laboratory for the study of morbillivirus pathogenesis .....	234 419 \$
MEQ	
Establishment of a laboratory for the study of morbillivirus pathogenesis .....	234 419 \$
<b>Sous-total:</b>	<b>468 838 \$</b>
<b>Total:</b>	<b>603 637 \$</b>

**Lolita ZAMIR**

CRSNG - Subvention de recherche	
Yews, taxol analogs, anticancer metabolites .....	29 500 \$
	<hr/>
	29 500 \$

**TOTAL DES SUBVENTIONS ET CONTRATS (2004-2005)**

<i>Montant total reçu:</i>	
<i>Fonctionnement:</i>	10 211 942 \$
<i>Équipement et infrastructure:</i>	6 896 746 \$
<i>Total:</i>	17 108 688 \$

## **COLLABORATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES**

### **Christiane AYOTTE**

- Centre canadien pour l'éthique dans le sport (CCES)  
*Programme de contrôle du dopage.*
- Fédération internationale de l'athlétisme amateur (IAAF)  
*Programme de contrôle du dopage.*
- Fédération internationale de natation amateur (FINA)  
*Programme de contrôle du dopage.*
- International Doping Test Management (IDTM)  
*Programme de contrôle du dopage.*
- South American Sports Drug Agency (SASDA)  
*Programme de contrôle du dopage.*

### **Réjean BEAUDET**

- Dr Roch Joncas  
Institut de recherche et de développement en agro-environnement (IRDA)  
*Projet sur le développement d'un traitement aérobie thermophile du lisier de porc.*
- Dr Stéphane Godbout  
Institut de recherche et de développement en agro-environnement (IRDA)  
*Projet sur le développement d'un traitement aérobie thermophile du lisier de porc.*
- M. Danielle-Yves Martin  
Institut de recherche et de développement en agro-environnement (IRDA)  
*Projet sur le développement d'un traitement aérobie thermophile du lisier de porc.*
- Dr Adrien N'Dayegamiye  
Institut de recherche et de développement en agro-environnement (IRDA)  
*Projet sur le développement d'un traitement aérobie thermophile du lisier de porc.*
- Dr Marc Laverdière  
Institut de recherche et de développement en agro-environnement (IRDA)  
*Projet sur le développement d'un traitement aérobie thermophile du lisier de porc.*

### **Jacques BERNIER**

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

**Mathieu CELLIER**

- Dr Roman Chaloupka  
Charles University of Prague, Czech Republic  
*Utilisation de sondes fluorescentes pour caractériser le mécanisme de transport via MntH.*
- Dr Thomas A. Tompkins  
Rosell-Lallemand, Montréal  
*Étude des gènes *mntH* C $\beta$  des bactéries lactiques.*
- Dr Philippe Gros  
Département de Biochimie, Université McGill, Montréal  
*Rôle du transporteur MntH dans la survie intracellulaire de *Salmonella typhimurium*.*
- Dr Bjarne Knudsen  
University of Florida, Gainesville, USA  
*Prédiction de la divergence fonctionnelle dans la famille Nramp.*

**Claude DANIEL**

- Dr Gilles Boire  
Faculté de médecine, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke  
*Rheumatoid arthritis-specific autoantibodies in early undifferentiated polyarthritis (eupa) : a longitudinal observational study.*
- Dr Bernard Massie  
Institut de recherche en biotechnologie, Conseil National de Recherche du Canada  
*Production d'adénovirus recombinants pour moduler de rejet de greffe.*

**Albert DESCOTEAUX**

- Dr Michel Desjardins  
Département de pathologie et de biologie cellulaire, Université de Montréal  
*Régulation de la maturation du phagosome.*
- Dre Danielle Malo  
Université McGill, Centre d'études sur la résistance de l'hôte, Montréal  
*Rôle de TLR5 dans la résistance à *Salmonella*.*
- Dre Birgitta J. Rasmusson  
Département de Microbiologie médicale, Linköping University, Suède  
*Rôle du LPG de *Leishmania* dans la phagocytose.*

**Patrick DEVINE**

- Dre Barbara Vanderhyden  
Ottawa Health Research Institute, Université d'Ottawa  
*Reproductive modifiers in the development of ovarian cancer.*

- Dre Euridice Carmona  
Hôpital Rosemont-Maisonneuve, Université de Montréal  
*Caractérisation des changements du système reproducteur dans les souris « knock-out » de Hyaluronidase 1 ou 3.*
- Drs Loretta P. Mayer and Cheryl A. Dyer, Northern Arizona University  
Dr Patricia B. Hoyer, Université d'Arizona, USA  
*Développement et valorisation d'un modèle ménopausée chez la souris.*
- Drs Loretta P. Mayer and Cheryl Dyer  
Northern Arizona University, Flagstaff, Arizona, USA  
*Évaluation de l'œstrogénicité de l'uranium sur le système reproducteur.*

### Éric DEZIEL

- Dre Laurence G. Rahme  
Department of Surgery, Harvard Medical School, Boston, MA, USA  
*Étude du système de régulation MyfR/HAQ chez Pseudomonas aeruginosa.*
- Dre You-Hee Cho  
Department of Life Sciences, Sogang University, Séoul, Corée  
*Étude des interactions Bacillus-Pseudomonas.*
- Dre Regina L. Baldini  
Departamento de Microbiologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brésil  
*Caractérisation d'un nouveau gène modulant le « quorum-sensing » chez Pseudomonas aeruginosa.*
- Dr Pradeep K. Singh  
College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, IA, USA  
*Caractérisation de variants phénotypiques de Pseudomonas aeruginosa impliqués dans la formation de biofilms.*

### Charles DOZOIS

- Dre France Daigle  
Département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal, Montréal  
*Identification de gènes bactériens conservés exprimés pendant l'infection de l'hôte.*
- Dr John M. Fairbrother  
Département de pathologie et microbiologie, Faculté de médecine vétérinaire  
Université de Montréal  
*Mécanismes de virulence et réponses immunitaires de l'hôte contre les Escherichia coli pathogènes.*
- Dr Roy Curtiss III  
Département de biologie, Washington University, St.Louis, USA  
*Analyses génétiques d'Escherichia coli pathogènes pour la volaille.*
- Dr Alessio Fasano  
Département de pédiatrie, École de médecine  
Université de Maryland, Baltimore, MD, USA  
*Caractérisation de toxines élaborées par Escherichia coli pathogènes.*

- Dre Maryvonne Moulin-Schouleur  
Institut national de la recherche agronomique (INRA)  
Équipe de pathologie bactérienne  
Unité de recherche de Pathologie aviaire et Parasitologie, Tours, France  
*Identification des facteurs de virulence des bactéries pathogènes et étude de leur rôle dans le processus pathogénique.*
- Dr Ho Young Kang  
Département de Microbiologie, Collège de Sciences Naturelles,  
Université Nationale de Pusan, Pusan, Corée  
*Caractérisation de nouveaux systèmes de transport de fer chez Escherichia coli pathogènes et Salmonella enterica.*
- Dr James R. Johnson  
Department of Pediatrics, Veterans Hospital,  
University of Minnesota, Minneapolis, MN, U.S.A.  
*Épidémiologie moléculaire et phylogénie des souches d'Escherichia coli pathogènes causant des maladies extra-intestinales.*

**Pascale DUPLAY**

- Dr Michel Tremblay  
Université McGill, Montréal  
*Rôle de la tyrosine phosphatase TC-PTP dans l'activation et le développement des cellules T.*

**Claude DUPONT**

- Dr Gideon J. Davis  
Department of Chemistry, University of York, Heslington, United Kingdom  
*Cristallographie de glycosyls hydrolases de Streptomyces lividans.*
- Dr Stephen G. Withers  
Department of Chemistry, University of British Columbia, Vancouver  
*Évaluation de la cellulase Cell2A de Streptomyces lividans pour glycosynthèse.*
- Dr Pierre Lemieux  
Technologie Biolactis Inc.  
*Valorisation du lactosérum.*

**Alain FOURNIER**

- Dr Rémi Quirion  
Hôpital Douglas, Verdun  
*Caractérisation des récepteurs du NPY et du CGRP.*
- Dr Hubert Vaudry  
Département de pharmacologie, Université de Rouen, France  
*Analyses chimiques et biologiques d'endothélines originant du poisson et des amphibiens (Échange France-Québec).*

**Michel FOURNIER**

- Dr Jean-Marie Bouquegneau  
Université de Liège, Belgique  
*Toxicologie chez le phoque.*
- Dr Theo Colborn  
World Wildlife Fund, Washington, DC, USA  
*Toxicity of halogen contaminants in beluga whales.*
- Dr Louis Guillette  
Université de la Floride, GA, USA  
*Immunotoxicity in alligator.*
- Dr Michel Lebeuf  
Institut Maurice-Lamontagne, Mont-Joli  
*Toxicologie chez des organismes marins.*
- Dre Lena Measures  
Institut Maurice-Lamontagne, Mont-Joli  
*Toxicologie chez des organismes marins.*
- Dre Jocelyne Pellerin  
Institut des sciences de la mer, Rimouski  
*Écotoxicologie marine.*

**Denis GIRARD**

- Dr Marco A. Cassatella  
Département de pathologie, Université de Vérone, Italie  
*IL-15 et neutrophiles.*
- Dre Catherine Couillard  
Institut Maurice-Lamontagne, Mont-Joli  
*Toxaphène et santé humaine.*
- Dr Michel Lebeuf  
Institut Maurice-Lamontagne, Mont-Joli  
*Toxaphène et santé humaine.*
- Dr Charles J. Roberge  
Institut Maurice-Lamontagne, Mont-Joli  
*Toxaphène et santé humaine.*
- Dr Gary Stern  
Institut Maurice-Lamontagne, Mont-Joli  
*Toxaphène et santé humaine.*
- Dr Jean-Pierre Gagné  
Université du Québec à Rimouski  
*Toxaphène et santé humaine.*

- Dr Katarina Hostanska  
Hôpital universitaire de Zurich, Suisse  
*Viscum album agglutinine-I (VAA-I) et activation des neutrophiles.*
- Dr David J. Kwiatkowski  
Genetics Laboratory, Hematology, Brigham & Women's Hospital, Boston, USA  
*Cytosquelette, caspases et apoptose induite et spontanée.*
- Dr Philippe A Tessier  
Département d'infectiologie, Université Laval, Québec  
*POPs et inflammation.*

**Pierre JUTEAU**

- Dr Roch Joncas  
Institut de recherche et de développement en agro-environnement (IRDA)  
*Développement d'un traitement aérobie thermophile du lisier de porc.*
- Dr Stéphane Godbout  
Institut de recherche et de développement en agro-environnement (IRDA)  
*Développement d'un traitement aérobie thermophile du lisier de porc.*
- Dr Adrien N'Dayegamiye  
Institut de recherche et de développement en agro-environnement (IRDA)  
*Développement d'un traitement aérobie thermophile du lisier de porc.*
- M. Danielle-Yves Martin  
Institut de recherche et de développement en agro-environnement (IRDA)  
*Développement d'un traitement aérobie thermophile du lisier de porc.*
- Dr Serge Parent  
Biodôme de Montréal  
*Développement de traitements pour les systèmes aquicoles.*
- Dr Yves Comeau  
École Polytechnique de Montréal  
*Développement de traitements pour les systèmes aquicoles.*
- Dr Grant Vandenberg  
Département des sciences animales, Université Laval, Québec  
*Développement de traitements pour les systèmes aquicoles.*

**Monique LACROIX**

- Agence Internationale de l'Énergie Atomique des Nations Unies  
*Research coordination group in Food irradiation to improve the shelf life of pre-cutted fruits and vegetables.*
- Dre Krystina Ciesla  
Commission de l'Énergie Atomique de la Pologne  
*Réticulation de polymères par irradiation et études rhéologiques.*

- International Atomic Energy Agency  
*Irradiation of pre cutted vegetables and bacterial resistance.*
- Dr Selim Kermasha  
Université McGill, Montréal  
*Composés phénoliques de sève et sirop d'érable.*  
*Propriétés antioxydantes de polyphénols.*
- Dr Denis Archambault  
Université du Québec à Montréal  
*Probiotiques: Propriétés immunostimulantes et antipathogènes.*
- Dre Lucie Lamontagne  
Université du Québec à Montréal  
*Polymère et encapsulation de bactéries lactiques et immunostimulation.*
- Dr Roland Savard  
Université du Québec à Montréal  
*Polymère et encapsulation de bactéries lactiques et immunostimulation.*
- Dre Maria Rodriguez  
Cintech-AA  
*Projet sur les enrobages.*
- Dre Suzy Frey Sabato  
IPEN Instituto de Pesquisas Engernéticas e nucleares, Brésil  
*Enrobage et irradiation des aliments.*
- Dre Linda Saucier  
Université Laval, département de Santé animale, Québec  
*Développement de films antipathogènes pour des applications sur la viande.*
- Dre Mariza Landgraf  
Université de Sao Paulo, Brésil  
Faculté de Pharmacie-Food Science and experimental nutrition  
*Enrobage et irradiation des aliments.*
- M. Benoît Lamarche, directeur  
Réseau Institut des aliments nutraceutiques et des aliments fonctionnels. (INAF)  
*Étude de la fonctionnalité de métabolites secondaires et de bio-polymères.*
- International Atomic Energy Agency (IAEA) Nations Unies  
*Food Preservation Section. Formation et recherche en irradiation.*

**Alain LAMARRE**

- Dr Rolf Zinkernagel  
Université de Zurich, Suisse  
*Structure de la glycoprotéine du LCMV.*
- Dr Hans Hengartner  
Université de Zurich, Suisse  
*Structure de la glycoprotéine du LCM.*

- Dr Mats Ohlin  
Université de Lund, Suède  
*Réponse humorale contre la gB du CMV humain.*
- Dr Andrew Macpherson  
Université de Zurich, Suisse  
*Rôle de la flore intestinale dans la diversification du répertoire des lymphocytes B.*
- Dr Denis Leclerc  
Centre de Recherche en Infectiologie du CHUL, Québec  
*Développement d'une nouvelle plateforme de vaccination.*
- Dr Michel J. Tremblay  
Centre de Recherche en Infectiologie du CHUL, Québec  
*Nouvelle stratégie de vaccination contre le VIH.*
- Dre Naglaa Shoukry  
CHUM, Hôpital St-Luc, Montréal  
*Étude de l'induction de la réponse immunitaire contre le virus de l'hépatite C.*
- Dr Fernando Alvarez  
Centre de recherche de l'hôpital Sainte-Justine, Montréal  
*Modèle viral de l'hépatite autoimmune.*

**Suzanne LEMIEUX**

- Dr David H. Raulet  
Department of Molecular and Cell Biology  
University of California, Berkeley, USA  
*Rôle d'une sous-population de cellules NK dans la tolérance au soi.*
- Dre Silvia Vidal  
Host Resistance Center and, Department of Human Genetics, McGill University, Montréal  
*Rôle des récepteurs Ly49 dans la résistance naturelle à l'infection par le cytomegalovirus murin.*
- Dr Wayne M Yokoyama  
Division of Rheumatology, Departments of Medicine and Pathology and  
Howard Hughes Medical Institute  
Washington University School of Medicine, St.Louis, USA  
*Licensing of natural killer cells by host MHC class I.*

**François LÉPINE**

- Dre Gloria Soberon-Chavez  
Université autonome de Mexico  
*Biosynthèse des Rhamnolipides.*
- Dr Daniel Dubreuil  
GREMIP, Université de Montréal à St-Hyacinthe  
*Étude de toxine bactérienne.*

- Dr James Hutchison  
Université Memorial, Terre-Neuve  
*Étude de la dégradation des parabènes dans des fluides de sondes à ultrason.*
- Dr Laurence G. Rhame  
Massachusset Hospital General, Boston, USA  
*Étude du «quorum sensing» chez Pseudomonas aeruginosa.*

**Rolf MOROSOLI**

- Dr Ryszard Brzezinski  
Centre d'étude et de valorisation de la diversité microbienne  
Département de Biologie, Faculté des Sciences, Université de Sherbrooke  
*Production de chitosanase par les Streptomycètes.*

**Belinda NICOLAU**

- Dr Paul Allison  
Faculté de Médecine Dentaire, Université McGill, Montréal  
*Étude multi-centrique internationale de l'étiologie du cancer des voies aéro-digestives supérieures considérant l'ensemble des facteurs environnementaux et sociaux au cours de la vie : HeNCe life study.*
- Dr Eduardo Franco  
Département d'Épidémiologie et d'Oncologie, Université McGill, Montréal  
*Étude multi-centrique internationale de l'étiologie du cancer des voies aéro-digestives supérieures considérant l'ensemble des facteurs environnementaux et sociaux au cours de la vie : HeNCe life study.*
- Dre Jennifer O'Loughlin  
Département d'Épidémiologie, de Biostatistiques et Santé au Travail, Université McGill, Montréal  
*Étude multi-centrique internationale de l'étiologie du cancer des voies aéro-digestives supérieures considérant l'ensemble des facteurs environnementaux et sociaux au cours de la vie : HeNCe life study.*
- Dr François Coutlée  
Département de Microbiologie et d'Immunologie, Centre de Recherche du CHUM, Hôpital Notre-Dame, Montréal  
*Étude multi-centrique internationale de l'étiologie du cancer des voies aéro-digestives supérieures considérant l'ensemble des facteurs environnementaux et sociaux au cours de la vie : HeNCe life study.*
- Dr Nicolas Schlecht  
Département d'Épidémiologie et de la Santé des Populations, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York  
*Étude multi-centrique internationale de l'étiologie du cancer des voies aéro-digestives supérieures considérant l'ensemble des facteurs environnementaux et sociaux au cours de la vie : HeNCe life study.*

- Dre Amanda Sacker  
Département d'Épidémiologie et Santé des Populations, University College London, Londres, Angleterre  
*Étude multi-centrique internationale de l'étiologie du cancer des voies aéro-digestives supérieures considérant l'ensemble des facteurs environnementaux et sociaux au cours de la vie : HeNCE life study.*
- Dre Aubrey Sheiham  
Département d'Épidémiologie et Santé des Populations, University College London, Londres, Angleterre  
*Étude multi-centrique internationale de l'étiologie du cancer des voies aéro-digestives supérieures considérant l'ensemble des facteurs environnementaux et sociaux au cours de la vie : HeNCE life study.*
- Dr Gerry Humphris  
Psychologie de la Santé, University of St Andrews, St Andrews, Écosse  
*Étude multi-centrique internationale de l'étiologie du cancer des voies aéro-digestives supérieures considérant l'ensemble des facteurs environnementaux et sociaux au cours de la vie : HeNCE life study.*
- Dr Gopalakrishnan Netuveli  
Département d'Épidémiologie, Santé des Populations et Médecine de Soins Primaires, Imperial College of London, Londres, Indes  
*Étude multi-centrique internationale de l'étiologie du cancer des voies aéro-digestives supérieures considérant l'ensemble des facteurs environnementaux et sociaux au cours de la vie : HeNCE life study.*
- Dr Ratilal Laloo  
Département de Médecine Générale en Santé Dentaire, University of Western Cape, Capetown, Afrique du Sud  
*Étude multi-centrique internationale de l'étiologie du cancer des voies aéro-digestives supérieures considérant l'ensemble des facteurs environnementaux et sociaux au cours de la vie : HeNCE life study.*
- Dre Mariana Villarroel Dorrego  
Département de la Pathologie, Médecine de Chirurgie Buccale, Universidade Central de Venezuela, Caracas, Venezuela  
*Étude multi-centrique internationale de l'étiologie du cancer des voies aéro-digestives supérieures considérant l'ensemble des facteurs environnementaux et sociaux au cours de la vie : HeNCE life study.*
- Dr Batoul Shariati  
Département de la Médecine Générale, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
*Étude multi-centrique internationale de l'étiologie du cancer des voies aéro-digestives supérieures considérant l'ensemble des facteurs environnementaux et sociaux au cours de la vie : HeNCE life study.*
- Dr Luiz Paulo Kowalski  
Département de la Chirurgie de la Tête et du Cou et de l'Oto-rhino-laryngologie, AC Camargo Cancer Hospital, San Paulo, Brésil.  
*Étude multi-centrique internationale de l'étiologie du cancer des voies aéro-digestives supérieures considérant l'ensemble des facteurs environnementaux et sociaux au cours de la vie : HeNCE life study.*

- Dre Maria Paula Curado  
Registre de la Population Atteinte du Cancer, Setor Leste Universitario, GO, Brésil  
*Étude multi-centrique internationale de l'étiologie du cancer des voies aéro-digestives supérieures considérant l'ensemble des facteurs environnementaux et sociaux au cours de la vie : HeNCe life study.*
- Dr Ipe Varghese  
Pathologie Dentaire, Government Dental College, Calicut, Indes  
*Étude multi-centrique internationale de l'étiologie du cancer des voies aéro-digestives supérieures considérant l'ensemble des facteurs environnementaux et sociaux au cours de la vie : HeNCe life study.*
- Dre Marie Lambert  
Pédiatrie, Université de Montréal  
*Étude familiale sur la prévention des maladies cardiovasculaires et du diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent: Évaluation de la santé buccale.*
- Dr Angelo Tremblay  
Département de Médecine Sociale, Université Laval, Québec  
*Étude familiale sur la prévention des maladies cardiovasculaires et du diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent: Évaluation de la santé buccale.*
- Dr Christian Caron  
Faculté de Médecine Dentaire, Université Laval, Québec  
*Étude familiale sur la prévention des maladies cardiovasculaires et du diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent: Évaluation de la santé buccale.*
- Dr Simon Tran  
Faculté de Médecine Dentaire, Université McGill, Montréal  
*Étude familiale sur la prévention des maladies cardiovasculaires et du diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent: Évaluation de la santé buccale.*
- Dre Jocelyne Feine  
Faculté de Médecine Dentaire, Université McGill, Montréal  
*Étude familiale sur la prévention des maladies cardiovasculaires et du diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent: Évaluation de la santé buccale.*

#### **Marie-Élise PARENT**

- Dr Armen Aprikian  
Département d'Urologie, Université McGill, Montréal  
*Facteurs hormonaux et cancer de la prostate.*
- Dr Paolo Boffetta  
Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France  
*Exposition professionnelle au bioxyde de titane et cancer du poumon.*
- Dr Michel Camus  
Santé Canada et Université McGill, Montréal  
*Exposition à l'amiante et risque de mésothéliome.*

- Dr Bruce Case  
Santé Canada et Université McGill, Montréal  
*Exposition à l'amiante et risque de mésothéliome.*
- Dr Aaron Cohen  
Health Effects Institute, Cambridge, Massachusetts, USA  
*Exposition professionnelle aux émissions d'essence et de diesel et cancer du poumon.*
- Dr Eduardo Franco  
Département d'oncologie, Université McGill, Montréal  
*Biomarqueurs et cancer.*
- Dre Christine Freidenreich  
Alberta Cancer Board  
*Activité physique et cancer de la prostate.*
- Dre Odette Laplante  
Ministère de la Santé et des Services Sociaux  
*Exposition à l'amiante et risque du cancer du poumon et de mésothéliome.*
- Dre Elisabeth Cardis  
Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France  
*Étude multi-centrique internationale de la relation en l'utilisation de téléphones cellulaires et les risques de tumeurs du cerveau, de la grande parotide et du nerf acoustique.*
- Dre Ann Hsing  
National Cancer Institute, National Institute of Health, USA  
*Étude cas-témoins du rôle des facteurs environnementaux, du mode de vie et génétiques sur le cancer de la prostate.*
- Dr Patrick Levallois  
Institut national de santé publique du Québec  
*Expositions professionnelles et leucémie.*

**Pierre PAYMENT**

- M. John Hanfelt  
Emory University, Atlanta, GA, USA  
*Secondary analysis of 1994-1995 epidemiological study data.*
- Mme Christine L. Moe  
Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, GA, USA  
*Florida groundwater epidemiological study.*
- Mme Joan B. Rose  
College of Agriculture, Michigan State University, East Lansing, MI, USA  
*Florida groundwater epidemiological study.*

- Mme Michèle Prévost  
Département des Génies Civil, Géologique et des Mines,  
École Polytechnique de Montréal  
1) *Incidence de la gestion de l'infrastructure sur la contamination de l'eau potable attribuable à des agents pathogènes*  
2) *Méthodes novatrices de détection des agents pathogènes et d'évaluation des indices fécaux de la pollution microbienne.*
  
- M. Benoit Barbeau  
Département des Génies Civil, Géologique et des Mines,  
École Polytechnique de Montréal  
*Évaluation et contrôle de la qualité virologique des eaux souterraines.*
  
- M. Raymond Desjardins  
Département des Génies Civil, Géologique et des Mines,  
École Polytechnique de Montréal  
*Méthodes novatrices de détection des agents pathogènes et d'évaluation des indices fécaux de la pollution microbienne.*
  
- Mme Fabienne Petit  
Laboratoire de Microbiologie Du Froid, Groupe Biodiversité et Environnement  
Université de Rouen, France  
*Analyse du risque microbiologique en estuaire de Seine.*
  
- Mme Diane Dupont  
Department Economics, Brock University, Ontario  
*Health and Social Benefits of Pathogen Reduction by Drinking Water Treatment.*
  
- M. Roland Brousseau  
Institut de recherche en biotechnologie, CNRC  
*Méthodes novatrices de détection des agents pathogènes et d'évaluation des indices fécaux de la pollution microbienne.*
  
- M. Peter Huck  
Department of Civil Engineering, University of Waterloo, Waterloo, Ontario  
1) *Contamination par des agents pathogènes aux prises d'eau potable dans une rivière durement touchée: évaluation des facteurs urbains et agricoles*  
2) *Pathogènes d'origine hydrique : survenue dans les eaux usées, élimination par traitement et évaluation des risques qu'ils présentent du point de vue de leur incidence sur la santé humaine.*
  
- M. Patrick Levallois  
Unité de recherche en santé publique,  
Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Sainte-Foy, Québec  
1) *Épidémiologie de la gastro-entérite infantile potentiellement d'origine animale en région d'élevage porcin*  
2) *Caractérisation des sources d'approvisionnement en eau potable municipales*  
3) *Étude de l'association entre l'incidence de cas de gastro-entérite avec hospitalisation d'enfants de moins de 5 ans et la qualité de l'eau consommée dans les municipalités en surplus de fumiers.*

**Charles RAMASSAMY**

- Dre Muriel Subirade  
Université Laval, Québec  
*Développement des véhicules nano-microparticulaires pour préserver les fonctions de molécules nutraceutiques et optimiser leur biodisponibilité : applications aux antioxydants naturels.*
- Dr Joseph Arul  
Université Laval, Québec  
*Acides linoléiques conjugués: production, utilisation et effets neuroprotecteurs.*
- Dr Pierre Haddad  
Université de Montréal  
*Acides linoléiques conjugués: production, utilisation et effets neuroprotecteurs.*
- Dr Laurent Bazinet  
Université Laval, Québec  
*Analyse des effets antioxydants d'extraits de thé vert.*
- Dre Chantal Matar  
Université de Moncton, Nouveau-Brunswick  
*Étude des effets protecteurs d'extraits de bleuets fermentés.*
- Dr Allan Butterfield  
Université de Kentucky, USA  
*Analyse des protéines oxydées sur des souris déficientes en NF- $\kappa$ B.*
- Dr Judes Poirier  
Université McGill, Montréal  
*Mesure du peptide amyloïde-béta sur des souris déficientes en NF- $\kappa$ B.*

**Marie-Claude ROUSSEAU**

- Dr Paolo Boffetta  
Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France  
*Exposition professionnelle aux émissions d'essence et de diesel et cancer du poumon.*
- Dr Michel Camus  
Santé Canada et Département de médecine sociale et préventive, Université de Montréal  
*Exposition à l'amiante et risque de mésothéliome.*
- Dr Bruce W. Case  
McGill University, Montréal  
*Exposition à l'amiante et risque de mésothéliome.*
- Dr Aaron Cohen  
Health Effects Institute, Cambridge, Massachusetts, USA  
*Exposition professionnelle aux émissions d'essence et de diesel et cancer du poumon.*
- Dr Eduardo Franco  
Département d'oncologie, Université McGill, Montréal  
*Épidémiologie des infections par le virus du papillome humain.*

- Dr Michael N. Pollak  
Département d'oncologie, Université McGill, Montréal  
*Diabète et risque de cancer.*
- Dr Jack Siemiatycki  
Département de médecine sociale et préventive, Université de Montréal  
*Expositions environnementales (professionnelles et autres) et cancer du poumon.*
- Dre Luisa L. Villa  
Unité de Virologie, Ludwig Institute for Cancer Research, São Paulo, Brésil  
*Épidémiologie des infections par le virus du papillome humain.*

**François SHARECK**

- Dr Yves Hurtubise  
Laboratoires Choisy, Louiseville  
*Étude de différentes enzymes d'intérêt industriel.*

**Yves ST-PIERRE**

- Dr Thierry Magnaldo  
CNRS, UPR2169, France  
*Instabilité génétique et cancer.*
- Dr Ghislain Opendakker  
The Laboratory of Molecular Immunology; Rega Institute for Medical Research, Leuven, Belgium  
*Études sur le cancer.*
- Dr Sriharsa Pradhan  
New England Biolabs, Beverley, Boston, MA, USA  
*Études des mécanismes épigénétiques de la régulation transcriptionnelle.*
- Dr Yasumasa Kato  
Department of Biochemistry & Molecular Biology, Kanagawa Dental College  
Yokosuka, Japon  
*Études des mécanismes régulant l'expression de MMP-9 dans le cancer.*
- Dr Glenn Paul Dorsam  
Department of Chemistry, Biochemistry and Molecular Biology  
North Dakota State University, Fargo, ND, USA  
*Rôle d'Ikaros dans la régulation de MMP-9.*

**Michel SYLVESTRE**

- Dr Lindsay Eltis  
British Columbia University, Vancouver, BC  
*Ingénierie des enzymes de la voie catabolique des biphényles polychlorés.*
- Dr Victor Sniekus  
Queens University, Kingston, ON  
*Ingénierie des enzymes de la voie catabolique des biphényles polychlorés.*

- Dr Justin Powlowski  
Université Concordia, Montréal  
*Ingénierie des enzymes de la voie catabolique des biphényles polychlorés.  
Dépistage d'enzymes fongiques d'intérêt industriel par une approche génomique.*
- Dr Adrian Tsang  
Université Concordia, Montréal  
*Dépistage d'enzymes fongiques d'intérêt industriel par une approche génomique.*
- Dr Jeff Bolin  
Purdue University, West Lafayette, IN, USA  
*Ingénierie des enzymes de la voie catabolique des biphényles polychlorés.*
- Dr John Fletcher  
University of Oklahoma, Norman, OK, USA  
*Phytoréhabilitation des biphényles polychlorés.*
- Dre Katerina Demnerova  
Prague Institute of Chemical Technology, République Tchèque  
*Phytoréhabilitation des biphényles polychlorés.*
- Dre Martina Mackova  
Prague Institute of Chemical Technology, République Tchèque  
*Ingénierie de plantes pour la phytoréhabilitation des biphényles polychlorés.*

#### **Pierre TALBOT**

- Drs Luis Enjuanes et Fernando Almazan  
Centro Nacional de Biotechnologia, CSIC, Madrid, Espagne  
*Construction d'un clone infectieux du coronavirus humain OC43.*
- Drs Gabriela Fragoso, Guillermina Almazan et Walter Mushynski  
Université McGill, Montréal  
*Cultures primaires de cellules neurales de souris et rats.*
- 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.*
- Dre Kathryn Holmes  
University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado, USA  
*Étude des interactions entre la protéine S du coronavirus humain 229E et son récepteur cellulaire.*
- 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 Martin Petric  
B.C. Centre for Disease Control, Vancouver  
*Séroépidémiologie des infections coronavirales en milieu hospitalier.*
- Dr Laurent Poliquin  
Département des sciences biologiques, Université du Québec à Montréal  
*Caractérisation de la réplication de mutants thermosensibles du virus de la stomatite vésiculaire dans les cellules neurales.*
- Dr Raymond Tellier  
Hospital for Sick Children, Toronto  
*Séroépidémiologie des infections coronavirales en milieu hospitalier.*
- Dr François Freymuth  
Centre hospitalier universitaire de Caen, Caen, France  
*Caractérisation d'isolats de coronavirus humains.*

**Lise THIBODEAU**

- Dr Luc Montagnier  
Vironix Inc  
*Développement d'un vaccin sous-unitaire contre le SIDA à des fins préventives et thérapeutiques.*
- Dr Robert Orvoine  
Département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal  
*Effet du HIV sur la lamina nucléolaire de cellules humaines.*
- Dr Vittorio Colizzi  
Université de Rome «Tor Vergata» IACERI.  
Le groupe l'Homme contre les virus, sous l'égide de l'UNESCO  
Projet France-Italie-Canada  
*Development of a post exposure anti-HIV vaccine based on a cocktail of synthetic/recombinant peptides and BCG. (2<sup>ième</sup> année).*

**Peter TIJSSEN**

- Dr Michael G. Rossmann  
Purdue University, West-Lafayette, IN, USA  
*Structure de virus.*
- Dr Colin R. Parrish  
Coronell University, Ithaca, NY, USA  
*Structure de virus.*
- Dr Marc Allaire  
Brookhaven National Laboratory, Long Island, NY, USA  
*Structure de virus.*
- Dr Michael Gelb  
University of Washington, Seattle, Washington, USA  
*Structure de virus.*

- Dr Ivan R. Nabi  
Université de Montréal  
*Structure de virus.*
- Dr Kevin E. Brown  
NIH, Bethesda, Md, USA  
*Phospholipase A2.*
- Dr Hisanori Bando  
University of Sapporo, Japon  
*Densovirus.*
- Dre Regina Kleespies  
Institute for Biological Control, Darmstadt, Allemagne  
*Densovirus.*
- Dr Max Bergoin  
Université de Montpellier II, Montpellier, France  
*Densovirus.*
- Dr Gilles Fédière  
University of Cairo, Cairo, Egypt  
*Densovirus.*

**Cathy VAILLANCOURT**

- Dre Julie Lafond  
Université du Québec à Montréal  
*Contaminants environnementaux et physiologie placentaire.*
- Dre Donna Mergler  
Université du Québec à Montréal  
*Contaminants environnementaux et grossesse.*
- Dre Céline Surette  
Université de Moncton, Moncton, NB  
*Contaminants environnementaux et grossesse, projet Baie des Chaleurs.*
- Dr Omer Chouinard  
Université de Moncton, Moncton, NB  
*Contaminants environnementaux et grossesse, projet Baie des Chaleurs.*
- Dr Rodney Ouellette  
Institut de recherche médicale Beauséjour, Moncton, NB  
*Effet de la sérotonine sur la prolifération cellulaire et le développement placentaire.*

**Richard VILLEMUR**

- M. Yves Comeau  
École Polytechnique de Montréal  
*Étude de la biodisponibilité des hydrocarbures peu solubles.*

- M. Serge Parent, Biodôme de Montréal  
M. Grant Vanderbert, Université Laval, Québec  
Réseau Aquaculture Québec (RAQ)  
Société de Recherche et de Développement en Aquaculture Continentale (SORDAC)  
*Étude du bioréacteur de dénitrification au Biodôme de Montréal et développement d'un procédé de déphosphatation biologique.*
- Dr Adrian Tsang  
Université Concordia, Montréal  
*Projet génomique Canada sur les moisissures.*
- M. Laurier Poissant,  
Service météorologique du Canada, Montréal  
*Étude de la flore microbienne impliquée dans la production de gaz à effet de serre.*
- Mme Caroline Duchaine  
Université Laval, Québec  
Collaboration France-Québec  
*Capacités des communautés bactériennes à dégrader les polluants environnementaux.*
- Réseau Canadien de l'Eau (RCE) et Pierre Payment  
*Développement d'outils moléculaires de détection de contaminations fécales dans les eaux.*

**Veronika von MESSLING**

- Dre Adele Fielding  
London University Hospital, Londres, UK  
*Determining the anti-tumoral efficacy of canine distemper virus as therapy for dogs with naturally occurring lymphoma.*
- Dr Roberto Cattaneo  
Mayo Clinic, USA  
*Determining the anti-tumoral efficacy of canine distemper virus as therapy for dogs with naturally occurring lymphoma.*  
*Immunosuppression by measles and canine distemper viruses.*
- Dr Michael Henson  
University of Minnesota Veterinary School, USA  
*Determining the anti-tumoral efficacy of canine distemper virus as therapy for dogs with naturally occurring lymphoma.*
- Dr Brian Ward  
McGill University, Montréal  
*Characterization of the role of retinoids as antiviral agents against Morbillivirus infections.*  
*Needle-free vaccines for respiratory viruses.*
- Dr Ronald Schultz  
University of Wisconsin Veterinary School, USA  
*Efficacy of chimeric measles/distemper viruses as highly attenuated distemper vaccines.*
- Dr Paul Duprex  
Queens University, Belfast, Irlande  
*Morbillivirus species specificity.*

- Dr Markus Czub  
Health Canada, Canadian Science Centre for Human and Animal Health  
*Tropism of chimeric distemper viruses with Nipah envelope.*

**Lolita ZAMIR**

- Dr Gerry Batist  
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 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 Orval Mamer  
Université McGill, Montréal  
*Biotransformation des taxanes.*
- Dre Françoise Sauriol  
Département de chimie, Queens University, Kingston  
*Caractérisation de structures chimiques provenant de produits naturels.*
- Dr David Kingston  
Virginia University, Charlottesville, VA, USA  
*Expert en taxol, taxotère et autres produits anticancérigènes.*
- Dr Israel Ringel  
Hebrew University of Jerusalem  
*Mode of action of Taxanes.*
- Dr Thierry Ollevier  
Département de Chimie, Université Laval  
*Chimie organique synthétique.*





 Réseau international  
des Instituts Pasteur



Université du Québec

**Institut national de la recherche scientifique**

**INRS – Institut Armand-Frappier**

531, boulevard des Prairies  
Laval (Québec) H7V 1B7  
CANADA  
Téléphone : (450) 687-5010  
Télécopieur : (450) 686-5501  
[www.iaf.inrs.ca](http://www.iaf.inrs.ca)

Site Pointe-Claire  
245, boulevard Hymus  
Pointe-Claire (Québec) H9R 1G6  
CANADA  
Téléphone : (514) 630-8800  
Télécopieur : (514) 630-8850

INRS - SDIS



X0023491 8